

Cessação do tabagismo para doena arterial periférica: protocolo de revisão sistemática

Smoking cessation for peripheral arterial disease: systematic review protocol

DANIELLE AKEMI BERGARA KURAMOTO¹ ; LUIZ FERNANDO SANTETTI ZANIN¹ ; RONALD LUIZ GOMES FLUMIGNAN¹ ; CAROLINA DUTRA QUEIROZ FLUMIGNAN¹ ; MARCELLO ERICH REICHER¹ ; REBECA MANGABEIRA CORREIA¹ ; LUIS CARLOS UTA NAKANO¹ .

R E S U M O

Introduo: a doena arterial periférica tem o tabagismo como principal fator de risco vascular evitável. Entretanto, a maioria dos estudos não destaca o tabagismo como principal variável de exposio. **Objetivos:** avaliar o impacto das intervenes de cessação do tabagismo versus comparador ativo, placebo ou nenhuma interveno, nos desfechos da doena arterial periférica. **Métodos:** usaremos o Cochrane Handbook for Systematic Review of Interventions para orientar todo este processo de revisão. Consideraremos ensaios controlados paralelos ou randomizados por cluster (ECRs), quase-ECRs e estudos de coorte. Buscaremos no CENTRAL, MEDLINE, Embase, PsycINFO, LILACS e IBECs. ClinicalTrials.gov e ICTRP serão consultados para ensaios em andamento ou não publicados. Criaremos uma tabela, usando o software GRADE pro GDT, relatando as estimativas de efeito agrupado para os seguintes desfechos: mortalidade por todas as causas, amputação de membro inferior, eventos adversos, distância percorrida, gravidade clínica, permeabilidade secundária do vaso ou enxerto e qualidade de vida. Avaliaremos esses resultados de acordo com as cinco consideraes GRADE para avaliar a certeza do corpo de evidências para esses resultados e tirar conclusões sobre a certeza das evidências na revisão.

Palavras-chave: Doena Arterial Periférica; Abandono do Hábito de Fumar; Abandono do Uso de Tabaco; Transtorno por Uso de Tabaco.

INTRODU O

Segundo a Organizao Mundial da Saúde (OMS), existem 1,3 bilhão de tabagistas no mundo¹. A doena arterial periférica (DAP) tem o tabagismo como seu principal fator de risco vascular evit vel². Mundialmente, temos mais de 200 milhões de pessoas com DAP e sua prevalência aumentou 23,5% em dez anos³.

A DAP pode ser uma doena assintomática ou apresentar sintomas t picos como claudicao intermitente ou dor nas pernas provocada pela caminhada. Essa doena pode ser conceituada como uma oclusão total ou parcial de uma ou mais artérias perif ricas⁴.

Doena assintomática mensurável ou com sintomas at picos está presente em mais de 8 milhões de americanos, fato preocupante, pois as doenas coronarianas e cerebrovasculares associam-se   DAP (sintomática ou assintomática) com risco muito elevado de mortalidade⁵⁻⁷. Demonstrou-se por um estudo, que utilizou uma regressão múltipla de fatores de risco em

medidas de DAP, que a única diferena consistente foi que o tabagismo aumentou o risco de DAP (variao de odds ratio (OR) 1,8-5,6) mais do que doena cardíaca (OR faixa 1,1-1,6)^{3,4}.

A maioria dos estudos não destaca o tabagismo como principal variável de exposio⁸. Além disso, entre esses estudos, houve grande variao na fora de relao, com riscos relativos para o tabagismo atual variando de 1,6 a 10,2⁹. Portanto, apesar do grande número de estudos, avaliaes mais detalhadas do tabagismo como fator de risco para DAP são limitadas.

Observa-se que a cessação do tabagismo correlaciona-se com um risco reduzido de desenvolver DAP. Porém, estima-se que essa reduo demore mais de 20 anos para atingir o nível de risco de pessoas que nunca fumaram¹⁰. Adultos jovens tabagistas podem já estar aumentando o seu risco de DAP muitos anos antes da apresentao clínica da doena, pois fumar aumenta o risco de DAP assintom tica³.

A alta prevalência de aterosclerose em fumantes relaciona-se com diversos mecanismos fisiopatológicos, como alteraes no metabolismo das lipoproteínas,

1 - Universidade Federal de São Paulo, Disciplina de Cirurgia Vasculard, Departamento de Cirurgia - São Paulo - SP - Brasil

disfunção endotelial, alterações na coagulação e na função plaquetária. O risco de morbimortalidade cardiovascular é reduzido com a cessação do tabagismo, além de melhorar a capacidade funcional de pacientes com DAP¹¹. Para isso, aconselhamento médico e terapia de reposição de nicotina são úteis e fortemente recomendados¹².

Uma coorte de 5.306 participantes negros fumantes atuais, após ajuste de covariáveis, apresentou risco aumentado de índice tornozelo-braquial <1 (OR 2,2, intervalo de confiança de 95% (IC) 1,5 a 3,3) e risco aumentado de acometimento da aorta abdominal (OR 8,4, IC 95%, 5,8 a 12,0) e segmento aortoilíaco (OR 9,6, IC 95% 6,7 a 13,7). Aqueles que fumavam mais de 20 cigarros por dia apresentaram maior probabilidade de DAP assintomática ou com poucos sintomas em relação aos que fumavam menos, sugerindo uma relação dose-dependente¹³.

Fumantes atuais ou ex-fumantes foram responsáveis por mais de 80% dos pacientes com DAP^{14,15}. Os fumantes atuais com DAP apresentam taxa de mortalidade cardiovascular mais que o dobro em comparação com pacientes com DAP que nunca fumaram¹⁶.

O estudo Atherosclerosis Risk in Communities analisou 13.355 participantes com idades entre 45 e 64 anos sem DAP, acidente vascular cerebral (AVC) ou doença arterial coronariana (DAC) no início do estudo (1987 a 1989). Os modelos de Cox foram usados para analisar a incidência de DAP com associações de parâmetros de tabagismo (maço-ano e cessação) e comparados com a incidência de DAC e AVC. Durante 26 anos de acompanhamento, houve 1.798 casos de DAC, 1.106 AVC e 492 casos de DAP. Neste estudo, foi encontrada relação entre a quantidade de tabagismo e os anos de tabagismo, principalmente para DAP. Com a cessação do tabagismo por mais tempo, identificou-se menor risco de DAC, AVC e DAP, até 30 anos para DAP e até 20 anos para DAC. A prevenção do tabagismo e sua cessação precoce são enfatizadas pelo estudo, que também indica que declarações públicas que levem em consideração a DAP são necessárias para reconhecer o impacto do tabagismo na saúde cardiovascular geral¹⁷.

Diante disso, pretendemos destacar o tabagismo como principal variável de exposição.

Avaliaremos, através de uma revisão sistemática na literatura, o impacto das intervenções de cessação do tabagismo versus comparador ativo, placebo ou nenhuma intervenção, nos desfechos da doença arterial periférica.

OBJETIVOS

Avaliar o impacto das intervenções de cessação do tabagismo versus comparador ativo, placebo ou nenhuma intervenção, nos desfechos da doença arterial periférica.

MÉTODOS

Critérios de elegibilidade

Tipos de estudos

Usaremos o Cochrane Handbook for Systematic Review of Interventions para orientar todo este processo de revisão¹⁸. Consideraremos ensaios controlados paralelos ou randomizados por cluster (ECRs), quase-ECRs e estudos de coorte. Não consideraremos estudos sem um grupo comparador. Em futuras atualizações desta revisão, quando pelo menos 400 participantes forem incluídos de ECRs, não consideraremos mais estudos não randomizados (ENR) para inclusão. Consideraremos todos os outros tipos de estudos irrelevantes para esta revisão.

Em caso de evidência insuficiente disponível de ECRs, incluiremos ENR de intervenções, incluindo ensaios controlados quase randomizados. Em caso de evidência insuficiente disponível de ECRs, quase-ECRs e ENR prospectivos, incluiremos estudos observacionais retrospectivos com um grupo controle.

Qualquer coorte prospectiva e comparativa de casos diagnosticados clinicamente de DAP será incluída se a coorte incluir fumantes atuais na linha de base. A condição de tabagismo deve ser medida em pelo menos duas ocasiões para verificar quais fumantes pararam. O 'grupo de controle', portanto, será composto por aqueles que continuaram fumando, e estes são comparados com aqueles que deixaram de fumar. Serão considerados apenas estudos com duração mínima de seis meses.

Tipos de participantes

Incluiremos participantes homens e mulheres de todas as idades, hospitalizados e não hospitalizados com diagnóstico confirmado de DAP em qualquer fase da doença. Idealmente, estes serão definidos pelo menos no teste objetivo como ITB (índice tornozelo-braquial), que é a razão entre a pressão arterial sistólica no tornozelo e no braço. Um ITB $\leq 0,90$ é comumente usado para diagnosticar DAP4. Também consideraremos o diagnóstico de DAP quando confirmado por um teste clínico no local de atendimento que demonstre um ou mais dos seguintes sinais:

- Pressão sistólica do tornozelo (ASP) $< 80\text{mmHg}$;
- Pressão sistólica do dedo do pé $< 40\text{mmHg}$;
- Tensão transcutânea de oxigênio (TcO₂) $< 40\text{mmHg}$.

Outros exames objetivos para o diagnóstico de DAP podem ser utilizados como ultrassonografia duplex ou angiografia (por tomografia computadorizada, ressonância magnética ou subtração digital)^{19,20}. Ademais, qualquer afirmação do autor de que os pacientes eram 'fumantes' e que 'pararam de fumar' será aceita.

Tipos de intervenções

A intervenção será qualquer cessação tabágica. Incluiremos qualquer definição de cessação do tabagismo, conforme definido pelos estudos incluídos. Preferiremos medidas mais rigorosas e intenção de tratar em vez de uma análise de caso completa, onde várias definições de abandono são relatadas.

Fontes de informação

Métodos de busca para identificação de estudos

Buscaremos no CENTRAL, MEDLINE, Embase, PsycINFO, LILACS e IBECs. Adaptaremos a estratégia de busca preliminar do MEDLINE para uso em outras bases de dados (Tabela 4). Não aplicaremos nenhum filtro ECR para nenhum banco de dados, mas selecionaremos o desenho do estudo manualmente porque também

consideraremos ENR para inclusão nesta revisão. Também realizaremos uma pesquisa no ClinicalTrials.gov e na Plataforma Internacional de Registro de Ensaio Clínicos (ICTRP) por meio do portal da OMS para ensaios em andamento ou não publicados.

Pesquisaremos todos os bancos de dados desde o início até o presente e não restringiremos o idioma de publicação ou o status da publicação. Caso necessário, solicitaremos auxílio de falantes nativos de línguas específicas, por meio da Cochrane Task Exchange (taskexchange.cochrane.org), para extração de dados e tradução dos manuscritos originais. Consideraremos apenas os efeitos adversos descritos nos estudos incluídos.

Pesquisando outros recursos

Iremos:

- verificar as bibliografias dos estudos incluídos e quaisquer revisões sistemáticas relevantes identificadas para mais referências a estudos e pesquisar no Google Acadêmico;
- quando necessário, contatar os autores originais do estudo;
- quando necessário, contatar especialistas na área para obter informações adicionais sobre estudos relevantes, usando um modelo de carta padrão;
- realizar uma pesquisa em várias fontes de literatura cinzenta, bases de dados de dissertações, teses e de resumos de conferências.

Seleção de estudos

Dois revisores examinarão independentemente os títulos e resumos de todos os estudos potenciais que identificarmos como resultado da pesquisa e os codificarão como 'recuperar' (elegível ou potencialmente elegível/não claro) ou 'não recuperar', utilizando a ferramenta Covidence²¹. Recuperaremos os relatórios/publicações de estudo em texto completo, e dois revisores examinarão independentemente o texto completo e identificarão os estudos para inclusão, além de identificar e registrar

as razões para a exclusão dos estudos inelegíveis. Identificaremos e excluiríamos duplicatas e agruparemos vários relatórios do mesmo estudo para que cada estudo, em vez de cada relatório, seja a unidade de interesse na revisão. Registraremos o processo de seleção com detalhes suficientes para preencher um diagrama de fluxo PRISMA e a tabela 'Características dos estudos excluídos'²². Consideraremos estudos relatados como texto completo, aqueles publicados apenas como resumo e dados não publicados. Consideraremos resumos e anais de conferências se forem elegíveis e tiverem dados utilizáveis. Consideraremos resumos e textos completos em todos os idiomas para inclusão.

Resolveremos quaisquer divergências durante qualquer fase deste estudo por meio de discussão ou, se necessário, solicitaremos a arbitragem de um terceiro autor da revisão.

Extração e gerenciamento de dados

Dois revisores testarão o formulário de extração de dados e farão as alterações apropriadas. Dois revisores em duplicata extrairão os dados de cada estudo independentemente.

Extrairemos os seguintes dados de cada estudo:

- Desenho do estudo;
- Método de análise;
- Medidas de resultado;
- Duração do acompanhamento;
- N na linha de base e acompanhamento;
- Tipo de população;
- Percentual (%) gênero;
- Idade média (desvio padrão (DP));
- Covariáveis ajustadas;
- Motivação para desistir;
- Intervenção(ões) utilizada(s) (se relevante);
- Risco de viés com ROBINS-I²³;
- Dados para calcular a diferença média padronizada (SMD) nos resultados da DAP: para cada grupo - média na linha de base e no acompanhamento, alteração média da linha de base para o acompanhamento e diferença na alteração média da linha de base para o

acompanhamento e variância;

- Dados para calcular o risco de resultados de DAP: para cada grupo - N participantes no grupo de controle na linha de base, N participantes no grupo de exposição na linha de base, N participantes com DAP no grupo de exposição no acompanhamento, N participantes com DAP no grupo de controle no seguimento;
- Fontes de financiamento do estudo e declarações de interesses dos autores.

RESULTADOS E PRIORIZAÇÃO

Resultados primários

- Mortalidade por todas as causas: avaliar a mortalidade como variável dicotômica. Não consideraremos o tempo para mortalidade por todas as causas.
- Amputação de membro inferior: proporção de pessoas que sofreram amputação de membro inferior, em qualquer nível, durante o período de acompanhamento.
- Eventos adversos: consideraremos todos os eventos adversos separadamente, como resultados individuais.

Desfechos secundários

- Distância percorrida, em metros, em esteira ou por outro teste de caminhada.
- Escalas de gravidade clínica: serão consideradas quaisquer escalas clínicas validadas como Fontaine (Tabela 1), Rutherford (Tabela 2) ou a classificação WiFi (Tabela 3)^{24,25}.
- Perviedade secundária do vaso ou enxerto: a permeabilidade após uma intervenção realizada para tratar um enxerto ou vaso após trombose.
- Qualidade de vida (QV): medida por quaisquer instrumentos validados, como Short Form 36 (SF-36) ou questionário EuroQol²⁶.

Tabela 1 - Classificação Fontaine para doença arterial periférica (Fontaine 1954).

Estágio	Descrição
I	Assintomático
II	Claudicação leve
Ila	Distância de claudicação >200 metros
IIb	Distância de claudicação <200 metros
III	Dor em repouso (especialmente à noite)
IV	Ulceração e/ou gangrena do membro

Tabela 2 - Classificação Rutherford para doença arterial periférica.

Grau	Categoria	Descrição	Critérios objetivos
	0	Assintomático - sem doença oclusiva hemodinamicamente significativa	Esteira normal ou teste de hiperemia reativa
0	1	Claudicação leve	Completa o exercício em esteira; PT após o exercício >50mmHg mas pelo menos 20mmHg abaixo do valor de repouso
	2	Claudicação moderada	Entre as categorias 1 e 3
I	3	Claudicação grave	Não completa o exercício padrão em esteira e PT após o exercício <50mmHg
II	4	Dor isquêmica em repouso	PT em repouso <40mmHg, tornozelo ou GVP metatarsal plano ou pouco pulsátil; PDP <30mmHg
	5	Perda de tecido menor - úlcera que não cicatriza, gangrena focal com isquemia podal difusa	PT em repouso <60mmHg, tornozelo ou GVP metatarsal plano ou pouco pulsátil; PDP <40mmHg
III	6	Perda importante de tecido - estendendo-se acima do nível da MT, pé funcional não mais recuperável	Igual à categoria 5

PT: pressão do tornozelo; GVP: gravação de volume de pulso; TM: transmetatarsal; PDP: pressão do dedo do pé.

Tabela 3 - Classificação Wifii (ferida, isquemia e infecção do pé) da Society for Vascular Surgery.

Ferimento			
Grau	Úlcera	Gangrena	
0	Sem úlcera	Sem gangrena	
1	Úlcera pequena e rasa na perna ou pé distal; nenhum osso exposto, exceto se limitado à falange distal	Sem gangrena	
2	Úlcera mais profunda com osso, articulação ou tendão expostos; geralmente, não envolvendo o calcanhar; úlcera rasa do calcanhar, sem envolvimento do calcâneo	Alterações gangrenosas limitadas a dígitos	
3	Úlcera extensa e profunda envolvendo antepé e/ou mediopé; úlcera profunda do calcanhar de espessura total ± envolvimento do calcâneo	Gangrena extensa envolvendo o antepé/mediopé; necrose de espessura total do calcanhar ± envolvimento do calcâneo	
Isquemia			
Grau	ITB	Pressão sistólica do tornozelo	PDP, TcPO2
0	≥0,80	>100mmHg	≥60mmHg
1	0,6 – 0,79	70 – 100mmHg	40 – 59mmHg
2	0,4 – 0,59	50 – 70mmHg	30 – 39mmHg
3	≤0,39	<50mmHg	<30mmHg

Infecção	
Grau	Manifestação clínica da infecção
0	<p>Sem sintomas ou sinais de infecção</p> <p>Infecção presente, definida pela presença de pelo menos dois dos seguintes itens:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inchaço ou endurecimento local • Eritema 0,5 – 2cm ao redor da úlcera • Sensibilidade ou dor local • Calor local • Secreção purulenta (secreção espessa, opaca a branca ou sanguinolenta) <p>Infecção local envolvendo apenas a pele e o tecido subcutâneo</p> <p>Excluir outras causas de resposta inflamatória da pele (trauma, gota, Charcot agudo, fratura, trombose e estase venosa)</p>
1	<p>Infecção local envolvendo apenas a pele e o tecido subcutâneo</p> <p>Excluir outras causas de resposta inflamatória da pele (trauma, gota, Charcot agudo, fratura, trombose e estase venosa)</p>
2	<p>Infecção local com eritema >2cm ou envolvendo estruturas mais profundas que a pele e tecidos subcutâneos, sem sinais de resposta inflamatória sistêmica</p>
3	<p>Sem sinais de resposta inflamatória sistêmica</p> <p>Infecção local com sinais de SIRS, manifestada por dois ou mais dos seguintes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • temperatura >38 ou <36°C • Frequência cardíaca >90 batimentos/min • Frequência respiratória >20 respirações/min ou PaCO₂ <32mmHg • Contagem de glóbulos brancos >12.000 ou <4000 cu/mm ou 10% de bandas imaturas

ITB: índice tornozelo-braquial; PaCO₂: pressão parcial de dióxido de carbono arterial; SIRS: síndrome da resposta inflamatória sistêmica; PDP: pressão do dedo do pé; TcPO₂: pressão transcutânea de oxigênio.

Avaliação do risco de viés nos estudos incluídos

Para dados de ECRs, usaremos a ferramenta 'Risco de viés' 1.0 (RoB 1)²⁷. Para dados de ENRs prospectivos ou retrospectivos, utilizaremos a ferramenta ROBINS-I²³. Se incluirmos apenas ECRs e quase-ECRs, avaliaremos o risco de viés dos quase-RCTs pela ferramenta RoB 1. Caso contrário, se incluirmos apenas quase-ECRs e ENRs numa comparação, usaremos ROBINS-I para avaliar o risco de viés em quase-ECRs.

Consideraremos os seguintes fatores de confusão para a avaliação do domínio ROBINS-I no item 'confundimento' e usaremos a ferramenta Robvis para criar os gráficos de 'risco de viés' para ENRs²⁸:

- participantes que já usam drogas antitrombóticas;
- participantes submetidos à cirurgia durante o período de acompanhamento.

Ensaio controlado randomizado

Dois autores da revisão avaliarão o risco de viés para cada estudo, usando os critérios descritos no Cochrane

Handbook for Systematic Reviews of Interventions²⁷ para ECRs (ferramenta RoB1). Para ECRs, avaliaremos o risco de viés de acordo com os seguintes domínios:

- Geração de sequência aleatória;
- Ocultação de alocação;
- Cegamento de participantes e equipe;
- Cegamento da avaliação de resultados;
- Dados de resultados incompletos;
- Relatórios seletivos de resultados;
- Outros vieses.

Em estudos randomizados por cluster, consideraremos vieses particulares conforme recomendado pela seção 8.15.1.1 do Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions: viés de recrutamento; desequilíbrio da linha de base; perda de clusters; análise incorreta; e comparabilidade com ensaios randomizados individualmente²⁷. Classificaremos cada fonte potencial de viés como alto, baixo ou pouco claro e forneceremos uma citação do relatório do estudo juntamente com uma justificativa para nosso julgamento na tabela 'Risco de viés'. Resumiremos os julgamentos de 'Risco de viés' em diferentes estudos para cada um dos domínios listados.

Tabela 4 - Rascunho da estratégia de pesquisa (MEDLINE via PubMed).

#	Question	Results
#1	"Tobacco Use Cessation Products"[Mesh] OR (Nicotine Polacril*) OR (Nicotine Replacement Product*) OR (Nicotine Nasal Spray*) OR (Nicotine Inhalant*) OR (Nicotine Lozenge*) OR (Nicotine Patch) OR (Nicotine Transdermal Patch) OR (Smoking Cessation Product*)	4.936
#2	"Tobacco Use Cessation"[Mesh] OR (Cessation* Tobacco Use) OR (Tobacco Cessation) OR (Smokeless Tobacco Cessation)	17.472
#3	"Smoking Cessation"[Mesh] OR (Cessation* Smoking) OR (Stopping Smoking) OR (Giving Up Smoking*) OR (Quitting Smoking)	38.527
#4	"Peripheral Arterial Disease"[Mesh] OR (Arter* Disease* Peripheral)	28.826
#5	"Arterial Occlusive Diseases"[Mesh] OR (Arterial Occlusive Disease*) OR (Arterial Obstructive Disease*)	214.057
	= #1 OR #2 OR #3	
#6	"Tobacco Use Cessation Products"[Mesh] OR (Nicotine Polacril*) OR (Nicotine Replacement Product*) OR (Nicotine Nasal Spray*) OR (Nicotine Inhalant*) OR (Nicotine Lozenge*) OR (Nicotine Patch) OR (Nicotine Transdermal Patch) OR (Smoking Cessation Product*) OR "Tobacco Use Cessation"[Mesh] OR (Cessation* Tobacco Use) OR (Tobacco Cessation) OR (Smokeless Tobacco Cessation) OR "Smoking Cessation"[Mesh] OR (Cessation* Smoking) OR (Stopping Smoking) OR (Giving Up Smoking*) OR (Quitting Smoking)	40.611
	= #4 OR #5	
#7	"Peripheral Arterial Disease"[Mesh] OR (Arter* Disease* Peripheral) OR "Arterial Occlusive Diseases"[Mesh] OR (Arterial Occlusive Disease*) OR (Arterial Obstructive Disease*)	228.320
	= #6 AND #7	
#8	("Tobacco Use Cessation Products"[Mesh] OR (Nicotine Polacril*) OR (Nicotine Replacement Product*) OR (Nicotine Nasal Spray*) OR (Nicotine Inhalant*) OR (Nicotine Lozenge*) OR (Nicotine Patch) OR (Nicotine Transdermal Patch) OR (Smoking Cessation Product*) OR	841
#9	= #8 AND CLINICAL QUERIES	rct = 593 SR = 87

Ao considerar os efeitos do tratamento, levaremos em consideração o risco de viés para os estudos que contribuíram para esse resultado.

Basearemos o julgamento geral de viés dos ECRs incluídos nos três domínios da ferramenta RoB1: geração de sequência adequada, cegamento dos avaliadores de resultados e relatório seletivo de resultados. Um ECR de baixo risco em todos esses domínios será rotulado como um estudo de baixo risco. Um ECR de alto risco em um desses domínios será rotulado como um estudo de alto risco. Se não houver informações claras sobre o risco de viés para um ou mais domínios-chave, mas se o ECR não for de alto risco para nenhum domínio, indicaremos que o risco de viés no estudo não é claro.

Estudos não randomizados

Usando a ferramenta ROBINS-I, avaliaremos o risco de viés de quase-ECRs e ENRs com base nos seguintes domínios²³:

- Confusão;
- Seleção dos participantes do estudo;
- Classificação das intervenções;
- Desvios da intervenção pretendida;
- Dados ausentes;
- Mensuração de resultados;
- Seleção do resultado relatado.

Usaremos nossos julgamentos de 'Risco de viés' para quase-ECRs e ENR para rotular os resultados, para cada comparação, nesses domínios como 'risco crítico', 'risco grave', 'risco moderado', 'risco baixo' ou 'nenhuma informação'. Julgaremos o risco geral de viés (entre domínios) como o pior julgamento em todos os domínios.

Medidas do efeito do tratamento

Dados dicotômicos

Calcularemos a razão de risco (RR) e intervalos de confiança de 95% (IC).

Dados contínuos

Calcularemos as diferenças médias (MD) e ICs de 95% entre os grupos de tratamento onde os estudos relataram os mesmos resultados. Onde resultados semelhantes são relatados em diferentes escalas, calcularemos o SMD e o IC de 95%. Para interpretar o SMD, usaremos os seguintes limites:

- SMD menor que 0,2 = trivial ou sem efeito;
- SMD igual ou superior a 0,2 e inferior a 0,5 = efeito pequeno;
- SMD igual ou superior a 0,5 e inferior a 0,8 = efeito médio;
- SMD igual ou superior a 0,8 = efeito grande.

Problemas de unidade de análise

A unidade de análise planejada é o fumante individual, a menos que o estudo seja randomizado por conglomerados, caso em que o conglomerado relevante (por exemplo, comunidade, instituição ou cuidador) seja a unidade de análise. No caso de um estudo randomizado por conglomerados usando o indivíduo como unidade de análise, relataremos os métodos dos avaliadores para ajustar as análises para correlação intraclasse. Para cluster-ECRs, apresentaremos resultados ajustados por cluster, extrairemos o IC de 95% e usaremos o método de variância inversa para combinar ensaios.

Síntese de dados

Reuniremos os SMDs em mudança e medidas de variância de estudos individuais usando um modelo genérico de efeitos aleatórios de variância inversa. Um SMD maior que zero indicará que parar de fumar está associado a pior DAP no seguimento.

Reuniremos as razões de risco (RRs) e as medidas de variância calculadas para estudos individuais usando uma meta-análise de efeitos aleatórios de Mantel-Haenszel. Um RR maior que um indicará que as pessoas que param de fumar apresentam um risco maior de DAP no acompanhamento.

Conduziremos meta-análises do SMD e RR para cada desfecho separadamente usando o Revman 2020²⁹.

Avaliação da heterogeneidade

Vamos quantificar a heterogeneidade estatística usando I^2 , que descreve a porcentagem (%) de variabilidade entre estudos devido à heterogeneidade e não ao acaso. Consideraremos o valor de I^2 entre 50% e 90% como heterogeneidade substancial e acima de 90% avaliaremos se é apropriado relatar uma análise agrupada³⁰.

Análise de subgrupo e investigação de heterogeneidade

Conduziremos análises de subgrupo, quando apropriado, para explorar o impacto de diferentes variáveis nos resultados da revisão. Isso ajuda a identificar e investigar fontes inexplicáveis de heterogeneidade.

Análise de sensibilidade

Realizaremos análises de sensibilidade para testar a robustez das estimativas em diferentes critérios de elegibilidade, como participantes, intervenções, comparadores, características de resultados e metodologia em desenhos de estudo. Também planejamos usar a análise de sensibilidade para examinar o impacto das características dos dados, como nível de medição (contínuo ou ordinal), tempo até o evento, coeficientes de correlação de ensaios agrupados ou cruzados e métodos de análise.

Lidando com dados perdidos

Entraremos em contato com os investigadores do estudo para obter dados numéricos ausentes, sempre que possível. Quando possível, usaremos a calculadora RevMan 5 para calcular os desvios padrão ausentes usando outros dados do teste. Onde isso não for possível, e os dados ausentes forem considerados como vieses graves, exploraremos o impacto da inclusão de tais estudos na avaliação geral dos resultados por uma análise de sensibilidade. Para todos os resultados, seguiremos os princípios de intenção de tratar (ITT) no mais alto grau possível, ou seja, analisaremos os participantes em seu grupo randomizado, independentemente de qual intervenção eles receberam. Usaremos dados de casos disponíveis para o denominador se os dados ITT

não estiverem disponíveis. Estimaremos a DM usando o método relatado por Wan et al. 2014³¹ para converter mediana e intervalo interquartil (IQR) em DM e IC. Quando não for possível, descreveremos narrativamente os dados distorcidos relatados como medianas e IQRs.

Avaliação de vieses de relatórios

Examinaremos gráficos de funil para evidências de assimetria e realizaremos testes de Egger para evidências de viés de estudo pequeno onde houver 10 ou mais estudos contribuindo para uma comparação.

Tabela 'Resumo dos achados' e GRADE

Criaremos uma tabela 'Resumo dos achados', usando o software GRADE pro GDT, relatando as estimativas de efeito agrupado para os

seguintes desfechos: mortalidade por todas as causas, amputação de membros inferiores, eventos adversos, distância percorrida, gravidade clínica, permeabilidade secundária do vaso ou enxerto e qualidade de vida. Avaliaremos esses resultados de acordo com as cinco considerações GRADE para avaliar a certeza do corpo de evidências para esses resultados e tirar conclusões sobre a certeza das evidências no texto da revisão³².

CONCLUSÕES

Basearemos nossas conclusões apenas nos achados da síntese quantitativa ou narrativa dos estudos incluídos nesta revisão. Além disso, evitaremos fazer quaisquer recomendações para a prática, e nossas implicações sugerirão prioridades para pesquisas futuras e delinearão quais são as incertezas restantes na área.

ABSTRACT

Background: *peripheral arterial disease has smoking as its main avoidable vascular risk factor. However, most studies do not focus on smoking as the main exposure variable.* **Objectives:** *to assess the impact of smoking cessation interventions versus active comparator, placebo or no intervention, on peripheral arterial disease outcomes.* **Methods:** *we will use the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions to guide whole this review process. We will consider parallel or cluster-randomised controlled trials (RCTs), quasi-RCTs, and cohort studies. We will search CENTRAL, MEDLINE, Embase, PsycINFO, LILACS and IBECs. We will also conduct a search of ClinicalTrials.gov and the ICTRP for ongoing or unpublished trials. Each research step will involve at least two independent reviewers. We will create a table, using GRADE pro GDT software, reporting the pooled effect estimates for the following outcomes: all-cause mortality, lower limb amputation, adverse events, walking distance, clinical severity, vessel or graft secondary patency, and QoL.* **Conclusions:** *we will assess these outcomes according to the five GRADE considerations to assess the certainty of the body of evidence for these outcomes, and to draw conclusions about the certainty of the evidence within the review.*

Keywords: *Peripheral Arterial Disease. Smoking Cessation. Tobacco Use Cessation. Tobacco Use Disorder.*

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. WHO global report on trends in prevalence of tobacco use 2000-2025. World Health Organization, 2019. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/330221>
2. K. Fagerström. The epidemiology of smoking: health consequences and benefits of cessation. *Drugs*. 2002;62:1-9. doi: 10.2165/00003495-200262002-00001.
3. Fowkes FGR, Rudan D, Rudan I, Aboyans V, Denenberg JO, McDermott MM, et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet Lond Engl*. 2013;382(9901):1329-40. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61249-0.
4. Criqui MH, Aboyans V. Epidemiology of peripheral artery disease. *Circ Res*. 2015;116(9):1509-26. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.303849.
5. Allison MA, Ho E, Denenberg JO, Langer RD, Newman AB, Fabsitz RR, et al. Ethnic-specific prevalence of peripheral arterial disease in the United States. *Am J Prev Med*. 2007;32(4):328-33.

- doi: 10.1016/j.amepre.2006.12.010.
6. 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;326(6):381–6. doi: 10.1056/NEJM199202063260605.
 7. Pande RL, Perlstein TS, Beckman JA, Creager MA. Secondary prevention and mortality in peripheral artery disease: National Health and Nutrition Examination Study, 1999 to 2004. *Circulation*. 2011;124(1):17–23. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.003954.
 8. Tapp RJ, Balkau B, Shaw JE, Valensi P, Cailleau M, Eschwege E. Association of glucose metabolism, smoking and cardiovascular risk factors with incident peripheral arterial disease: the DESIR study. *DESIR Study Group. Atherosclerosis*. 2007;190(1):84–9. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2006.02.017.
 9. Cantin B, Moorjani S, Dagenais GR, Lupien PJ. Lipoprotein(a) distribution in a French Canadian population and its relation to intermittent claudication (the Québec Cardiovascular Study). *Am J Cardiol*. 1995;75(17):1224–8. doi: 10.1016/S0002-9149(99)80767-X.
 10. Joosten MM, Pai JK, Bertolia ML, Rimm EB, Spiegelman D, Mittleman MA, et al. Associations between conventional cardiovascular risk factors and risk of peripheral artery disease in men. *JAMA*. 2012;308(16):1660–7. doi: 10.1001/jama.2012.13415.
 11. Lu JT, Creager MA. The relationship of cigarette smoking to peripheral arterial disease. *Rev Cardiovasc Med*. 2004;5(4):189–93.
 12. Sotoda Y, Hirooka S, Orita H, Wakabayashi I. Recent Knowledge of Smoking and Peripheral Arterial Disease in Lower Extremities. *Nihon Eiseigaku Zasshi Jpn J Hyg*. 2015;70(3):211–9. doi: 10.1265/jjh.70.211.
 13. Clark D, Cain LR, Blaha MJ, DeFilippis AP, Mentz RJ, Kamimura D, et al. Cigarette Smoking and Subclinical Peripheral Arterial Disease in Blacks of the Jackson Heart Study. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(3):e010674. doi: 10.1161/JAHA.118.010674.
 14. Smith GD, Shipley MJ, Rose G. Intermittent claudication, heart disease risk factors, and mortality. *The Whitehall Study. Circulation*. 1990;82(6):1925–31. doi: 10.1161/01.CIR.82.6.1925.
 15. Meijer WT, Hoes AW, Rutgers D, Bots ML, Hofman A, Grobbee DE. Peripheral arterial disease in the elderly: The Rotterdam Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1998;18(2):185–92. doi: 10.1161/01.ATV.18.2.185.
 16. Amrock SM, Abraham CZ, Jung E, Morris PB, Shapiro MD. Risk Factors for Mortality Among Individuals With Peripheral Arterial Disease. *Am J Cardiol*. 2017;120(5):862–7. doi: 10.1016/j.amjcard.2017.05.057.
 17. Ding N, Sang Y, Chen J, Ballew SH, Kalbaugh CA, Salameh MJ, et al. Cigarette Smoking, Smoking Cessation, and Long-Term Risk of 3 Major Atherosclerotic Diseases. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(4):498–507. doi: 10.1016/j.jacc.2019.05.049.
 18. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.1 (updated September 2020)*. Cochrane. 2020. Available from: www.training.cochrane.org/handbook
 19. Flumignan CDQ, Amaral FCF, Flumignan RLG, Vasconcelos VT, Attie GA, Daolio RM, et al. Angioplasty and stenting for below the knee ulcers in diabetic patients: protocol for a systematic review. *Syst Rev*. 2018;7(1):228. doi: 10.1186/s13643-018-0897-0.
 20. Biagioni RB, Lopes RD, Agati LB, Sacilotto R, Wolosker N, Sobreira ML, et al. Rationale and design for the study Apixaban versus Clopidogrel on a background of aspirin in patients undergoing InfraPopliteal angioplasty for critical limb ischemia: AGRIPPA trial. *Am Heart J*. 2020;227:100–6. doi: 10.1016/j.ahj.2020.06.010.
 21. Covidence systematic review software, Veritas Health Innovation, Melbourne, Australia. 2021. Available from: www.covidence.org
 22. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration.

- PLoS Med. 2009;6(7):e1000100–e1000100. doi: 10.7326/0003-4819-151-4-200908180-00136.
23. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016;355:i4919. doi: 10.1136/bmj.i4919.
 24. Rutherford RB, Baker JD, Ernst C, Johnston KW, Porter JM, Ahn S, et al. Recommended standards for reports dealing with lower extremity ischemia: revised version. *J Vasc Surg*. 1997;26(3):517–38. doi: 10.1016/S0741-5214(97)70045-4.
 25. Mills JL, Conte MS, Armstrong DG, Pomposelli FB, Schanzer A, Sidawy AN, et al. The Society for Vascular Surgery Lower Extremity Threatened Limb Classification System: risk stratification based on wound, ischemia, and foot infection (WIFI). *J Vasc Surg*. 2014;59(1):220-234.e1-2. doi: 10.1016/j.jvs.2013.08.003.
 26. Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care*. 1992;30(6):473–83. doi: 10.1097/00005650-199206000-00002.
 27. Higgins JPT, Altman DG, Sterne JAC (editors). Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies. In: Higgins JPT, Churchill R, Chandler J, Cumpston MS (editors), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 5.2.0 (updated June 2017). Cochrane. 2017. Available from: www.training.cochrane.org/handbook
 28. McGuinness LA, Higgins JP. Risk-of-bias VISualization (robvis): an R package and Shiny web app for visualizing risk-of-bias assessments. *Res Synth Methods*. 2021;12(1):55–61. doi: 10.1002/jrsm.1411.
 29. Revman. Review Manager (Revman) [Computer program]. Version 5.3.5. Copenhagen: Nordic Cochrane Centre, Cochrane. 2020. Available from: <https://training.cochrane.org/online-learning/core-software/revman>
 30. Deeks JJ, Higgins JP, Altman DG, editor(s). Chapter 10: Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JP, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page M, et al, editor(s). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6 (updated September 2020). Cochrane. 2020. Available from: www.training.cochrane.org/handbook
 31. Wan X, Wang W, Liu J, Tong T. Estimating the sample mean and standard deviation from the sample size, median, range and/or interquartile range. *BMC Med Res Methodol*. 2014;14(1):135. doi: 10.1186/1471-2288-14-135.
 32. Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004;328(7454):1490. doi: 10.1136/bmj.328.7454.1490.

Recebido em: 30/09/2022

Aceito para publicação em: 14/12/2022

Conflito de interesses: não.

Fonte de financiamento: nenhuma.

Endereço para correspondência:

Luiz Fernando Santetti Zanin

E-mail: luizzaninepm@gmail.com

