



O Índice Tornozelo-Braquial

André Luís Câmara Galvão

Médico Cardiologista do Serviço de Cardiologia do Hospital Conceição – GHC
Preceptor da Residência Médica de Cardiologia do Hospital Conceição

Endereço para contato:

Serviço de Cardiologia do Hospital Conceição
Rua Francisco Trein, 596 Sala 4114 Quarto andar
CEP: 91350-200 Porto Alegre, RS – Brasil
E-mail: agalvao66@gmail.com

INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares continuam a ser a causa mais frequente de morte em diversos países, apesar de todas as medidas e os esforços que têm sido feitos para controlar fatores de risco e abordagens terapêuticas. No Brasil, a mortalidade geral das doenças cardiovasculares persiste elevada oscilando de 30% a 35%, sendo mais frequente na região sudeste e sul(1).

Noventa por cento dos pacientes com doença arterial coronariana (DAC) têm pelo menos um fator de risco de aterosclerose(2). Aproximadamente metade de todas as mortes devido à doença coronariana não é precedida por sintomas cardiovasculares ou diagnósticos prévios(3). Sabe-se que a aterosclerose começa na infância e progride na idade adulta devido a múltiplos fatores de risco, e que a doença coronariana tem um longo período de latência assintomática, o que oferece uma oportunidade para o início de intervenções preventivas. Porém, a prevenção de tais eventos continua sendo um desafio, em especial no nível primário de saúde(4).

Muitos estudos anteriores têm mostrado o potencial da aferição do índice tornozelo braquial (ITB) como marcador de

aterosclerose e de doença arterial oclusiva periférica (DAOP), e várias pesquisas demonstram sua utilidade na estratificação de risco cardiovascular(5,6). Como qualquer método marcador de risco, para ser considerado de utilidade clínica, este deve ter relevância estatística na associação com desfechos, tendo como base estudos com grande número de desfechos clínicos, ter um *hazard ratio* (HR) ajustado com intervalos de confiança (IC), valor de *p* significativo, além de análise da calibração, discriminação e a reclassificação de risco que o método proporciona em relação aos métodos tradicionais(7,8).

ASPECTOS HISTÓRICOS

Medidas de fluxo arterial nos membros inferiores foram inicialmente observadas por Naumann em 1930, e, em 1950, Winsor foi o primeiro a medir o ITB em pacientes com doença arterial periférica; desde então, vem sendo usado com principal método diagnóstico não invasivo de doença arterial oclusiva periférica (DAOP)(9). Diversos estudos têm demonstrado a associação de valores anormais de ITB como marcador de

aterosclerose, para diagnóstico e prognóstico, demonstrando severidade da doença, sendo que valores menores que 0,50 podem estar associados a risco aumentado de amputação, bem como mudanças de valores podem expressar evolução ou melhora da doença(10). No início da década de 90, diversos estudos já correlacionavam doença arterial periférica com aumento de mortalidade cardiovascular. A partir daí múltiplos estudos foram realizados correlacionando aumento de mortalidade e eventos em pacientes portadores de DAOP sintomáticos e posteriormente em assintomáticos, utilizando o ITB na atenção primária(10,11).

O ÍNDICE TORNOZELO-BRAQUIAL COMO MÉTODO NÃO INVASIVO

O ITB é um teste diagnóstico não invasivo de simples execução, baixo custo e que pode ser realizado em nível ambulatorial, em consultório. Embora seja operador dependente, a variabilidade entre examinadores treinados é baixa, cerca de 7%(12). A aferição do ITB permite identificar pacientes portadores de DAOP sintomáticos e assintomáticos, sendo recomendado como *screening* para este fim(13). De acordo com as diretrizes do American College of Cardiology / American Heart Association (ACC/AHA) e o *Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II)*, o ITB é definido como razão da maior medida de pressão arterial sistólica aferida em ambos os membros inferiores, nas artérias pediosas e tibiais posteriores, sobre a maior medida sistólica aferida nos membros superiores (*figura 1*)(5,13). A medida deve ser realizada por meio de esfigmomanômetro calibrado juntamente com equipamento de *doppler* vascular adequado, de frequência em torno de 8 a 10 MHz, apto para detectar pequenas oscilações de fluxo superficial. As medidas devem ser realizadas com o paciente em decúbito dorsal, membros estendidos, e em repouso por no mínimo 10 minutos. Atualmente, conforme recomendação da ACC/AHA, utiliza-se o maior valor da pressão arterial sistólica aferida nos membros superiores (como denominador) e o maior valor sistólico obtido nos membros inferiores (Msls) (como numerador)(5,13). Porém, existem controvérsias a respeito de qual valor de pressão sistólica (a maior ou o a menor medida) obtido nos membros inferiores utilizar como numerador (*figura 2*). Alguns estudos sugerem maior correlação do ITB com a prevalência da DAOP quando se utiliza o menor valor sistólico obtido, outros estudos sugerem utilizar uma média dos valores sistólicos obtidos (9,12,14). O estudo de *Espinola-Klein et al*, a respeito de métodos de cálculo do ITB, demonstrou que a utilização do menor valor sistólico obtido nos membros inferiores (Msls) é mais sensível que o maior valor sistólico obtido para cálculo do ITB, com o objetivo de detectar DAOP, e que o uso do

maior valor pode subestimar a estratificação de risco cardiovascular. Contudo, a população desta pesquisa não foi constituída de uma coorte de base populacional, eram pacientes sintomáticos, podendo não ser representativa de outros grupos(14). Além disso, utilizando-se o menor valor para o cálculo, corre-se o risco de que o sinal captado pelo equipamento de *doppler* possa corresponder a fluxo de vasos subcutâneos menores, não representativos de fluxo nos vasos principais (artéria tibial posterior ou pediosa)(15). Em outro grande estudo norte-americano, multicêntrico, multirracial, com uma população de pacientes não sintomáticos (*The MESA study*)(16), foi observada prevalência bem maior de DAOP quando se utilizou o menor valor sistólico dos membros inferiores para cálculo do ITB (3,95 vezes maior para mulheres e 2,74 vezes para homens). Neste estudo, porém, ficou evidente que existe maior associação entre fatores de risco cardiovascular com o ITB quando utilizada a maior pressão sistólica obtida nos membros inferiores para cálculo, exceto para variáveis de gênero e raça. Quando se realizou associações com outros marcadores de aterosclerose (escore de cálcio, espessura de carótidas) também se observou correlação mais forte com o ITB quando utilizada a maior pressão sistólica dos Msls. Ainda neste trabalho, ao serem correlacionados com estes outros marcadores de aterosclerose, foram notados maior sensibilidade e maior valor preditivo negativo quando utilizado o menor valor sistólico dos Msls para cálculo do ITB, e, inversamente, observaram-se maior especificidade e maior valor preditivo positivo quando utilizado o maior valor sistólico dos Msls. Ou seja, neste estudo, o uso da maior medida sistólica dos Msls para cálculo do ITB, obteve maior acurácia geral para associações com outras medidas de doença cardiovascular aterosclerótica subclínica(16). Neste contexto, um ITB < 0,9, obtido utilizando-se a maior pressão sistólica dos Msls, representa doença mais avançada, quando comparado ao mesmo resultado utilizando-se a menor medida sistólica para cálculo, porém esta é mais sensível e pode ser útil para *screening*, sabendo-se que existe maior possibilidade de falso-positivos.

A sensibilidade e especificidade do ITB para detecção de DAOP com lesões estenosantes maiores que 50% são altas, chegando a 90% e 98%, respectivamente, e podem ser utilizadas como *screening* para este fim. Entretanto, a validade do ITB anormal para estratificação de risco cardiovascular varia conforme a população estudada, tendo maior valor em grupos de baixo risco. A sensibilidade e especificidade com o objetivo de estratificação de risco cardiovascular variam entre diversos estudos. Uma revisão sistemática de estudos de base populacional obteve como resultado baixa sensibilidade e alta especificidade para mortalidade cardiovascular (41% e 87% respectivamente); portanto o método não deveria ser utilizado como *screening* para estratificação de

risco, mas para adicionar informações no risco de cada indivíduo (12,17). Naquela revisão não foram considerados dados individuais do paciente.

O ÍNDICE TORNOZELO-BRAQUIAL NA PREVENÇÃO PRIMÁRIA

1. Doença Cardiovascular e Doença Arterial Oclusiva Periférica

Estudos epidemiológicos têm demonstrado que a prevalência da DAOP na população geral chega a 10 % e pode ser mais que o dobro em grupos de faixa etária acima de 70 anos. Além disso, sabe-se que, para cada paciente com DAOP sintomática, pode haver três a quatro indivíduos com a doença assintomática. Estudos prévios demonstram que pacientes com DAOP sintomática leve a moderada, e em pacientes com doença severa, clinicamente evidente, o risco relativo de mortalidade por doença coronariana pode chegar a 6,6 vezes e 10 a 15 vezes respectivamente, em 10 anos, em relação a indivíduos livres da doença. Desde então, a presença DAOP tem demonstrado ser importante marcador de mortalidade total e cardiovascular, além de desfechos cardiovasculares(10,11,18).

Como relatado, o ITB tem alta sensibilidade e especificidade para detectar DAOP com estenoses acima de 50% em pacientes sintomáticos e assintomáticos, com valores menores ou iguais a 0,9. A última diretriz da ACC/AHA em avaliação de risco cardiovascular em pacientes assintomáticos adultos (2010 *ACC/AHA Guideline for Assessment of Cardiovascular Risk in Asymptomatic Adults*) considera como índice normal valores entre 1,1 e 1,3(8). Estudos recentes de base populacional, além de revisões sistemáticas de estudos de coorte populacional em diversos países, sugerem que o valor normal do ITB esteja entre 1,0 e 1,4. Índices entre 0,9 e 1,0 são considerados intermediários ou limítrofes e também possui associação com DAOP e desfechos cardiovasculares, porém em menor grau. Acima de 1,4, o índice é considerado elevado e também é um marcador de doença vascular, pois reflete a presença de vasos calcificados e menor compressibilidade dos vasos arteriais. Sabidamente, estas alterações, assim como calcificações em artérias coronárias, ocorrem em especial na camada média das artérias, e são, de forma comprovada, um marcador de aterosclerose, e estão associadas a desfechos cardiovasculares, sendo consideradas preditores independentes de mortalidade(8,17,19,20).

2. O Índice Tornozelo-Braquial na Estratificação de Risco Cardiovascular

A grande maioria dos eventos cardiovasculares ocorre em indivíduos aparentemente “saudáveis”. A prevenção de tais episódios, assim como a identificação destes indivíduos permanece sendo um desafio à saúde pública. Vários marcadores de aterosclerose subclínica, bem como fatores de risco têm sido identificados como potenciais preditores de eventos cardiovasculares e de mortalidade(8,11). O Escore de Risco de Framingham (ERF) tem sido considerado como referência na tentativa de estratificação de risco em pacientes assintomáticos, mas sua acurácia é limitada, tendendo a superestimar o risco em grupos de baixo risco e subestimar o risco em grupos de alto risco(21). A incorporação de outros marcadores de risco, como a síndrome metabólica, a proteína c reativa ultrasensível (PCR-US), além de outros marcadores inflamatórios, e as medidas não invasivas de aterosclerose, como o escore de cálcio coronariano (ECC), a espessura da camada íntimo-média das artérias carótidas (EIMC), bem como a presença de placas, vêm sendo utilizados com sucesso para melhor identificar indivíduos de maior risco(20). Vários estudos têm investigado o ITB como marcador de aterosclerose e como preditor de risco cardiovascular. Valores anormais baixos do ITB são fortes indicadores de doença cardiovascular subclínica, mortalidade, e eventos cardiovasculares. Estas associações foram evidentes em ambos os sexos e mostraram-se independentes de fatores de risco tradicionais de doença cardiovascular(11,20,22,23). No Estudo Multirracial de Aterosclerose (*The MESA study*)(17), uma das análises realizadas foi a investigação do papel do ITB na estratificação do risco além dos novos marcadores, ou além de outras medidas de aterosclerose, além de comparações entre grupos raciais diversos. Neste estudo, a incidência de doença cardiovascular foi similar tanto para ITB baixo ($\leq 1,0$) ou alto ($> 1,4$) (figura 3). Entre os resultados, ajustados para idade, sexo, etnia, para novos marcadores inflamatórios, e após para medidas subclínicas de aterosclerose (ECC e EIMC), o *Hazard Ratio* (HR) permaneceu significativo para eventos cardiovasculares (HR 1,46 $p=0,021$). A análise de eventos cardiovasculares em separado demonstrou também que um ITB anormal alto ($> 1,4$) foi mais associado com acidente vascular cerebral (AVC) que um ITB baixo ($\leq 1,0$) (HR: 2,69 e 1,56 respectivamente), mesmo assim ambos significativos. O estudo sugere que o ITB anormal tem poder preditivo independente, além dos fatores de risco tradicionais e das medidas de aterosclerose subclínicas, em especial o ECC. A adição do ITB, baixo ou alto, à análise dos fatores de risco também demonstrou aumento da área abaixo da Curva de Característica de Operação do Receptor (Curva ROC -*Receiver Operating Characteristic*)(17). Outras análises do estudo multirracial de aterosclerose (*The MESA study*) correlacionam o ITB elevado ($> 1,4$)

além de maior incidência de AVC, mas também com maior grau de hipertrofia ventricular esquerda, maior incidência de doenças vasculares menores, como úlceras cutâneas de membros inferiores, neuropatia, e escores mais baixos na análise de qualidade de vida. Com relação ao escore de risco de Framingham (ERF), recente revisão sistemática de dados individuais de pacientes, incluindo 16 estudos de coorte internacionais (*ABI collaboration group*), revelou poder independente na estratificação de risco além do ERF, mas sobretudo especial valor quando combinado com o ERF(20). Nesta combinação de fatores um ITB baixo ($\leq 0,9$) aproximadamente dobra o risco de mortalidade total, cardiovascular, e desfechos cardiovasculares maiores em todas as categorias de risco do ERF. Além disso, um em cada cinco homens (19%) teriam sua categoria de risco reclassificada para faixa de menor risco ao se incluir o ITB na análise. Bem como em outro extremo, uma em três mulheres (36%), classificadas como baixo risco ($< 10\%$), seriam reclassificadas para uma categoria de risco mais elevado (*tabela 1*)(20). Vários outros estudos confirmam que a correlação do ITB com risco de doença cardiovascular e mortalidade não é linear, apresentando uma forma em "U" e com variações entre as diversas faixas de ITB(17,19,20,24). A *figura 4* mostra gráfico de um estudo, uma coorte de nativos americanos (*The Strong Heart Study*), revelando o formato em "U" do HR ajustado para mortalidade por todas as causas e o HR ajustado para mortalidade cardiovascular(24). Este estudo já mostrava a magnitude do risco e a mortalidade em ambos extremos do espectro do ITB, revelando mortalidade e piores desfechos também em indivíduos com ITB elevado ($> 1,4$). Finalmente, existem poucos estudos comparando o ITB associado a marcadores bioquímicos inflamatórios. Um deles sugere que o ITB associado a medidas de interleucina-6 oferece melhor poder para reclassificação do risco de doença coronária além dos fatores de risco tradicionais. Porém, esta pesquisa foi realizado em uma população de idosos(25).

3. *Screening* para Intervenções

As estratégias atuais de prevenção primária na população geral são de benefício limitado. O ITB, método simples, de baixo custo, não invasivo, poderia ser utilizado como *screening* para identificar novos grupos na população, os quais se beneficiariam de programas preventivos. O método já é utilizado para programas de prevenção e tratamento em doença arterial periférica, porém seu uso como *screening* em programas de prevenção de risco cardiovascular não está estabelecido(8,10,12). Existem evidências suficientes de que o ITB define melhor o risco cardiovascular em determinados grupos, porém não há comprovação científica de que a aferição do ITB na reclassificação de risco possa modificar

recomendações quanto a intervenções, principalmente farmacológicas. Em um dos ensaios clínicos, recentemente um grupo (*the Aspirin for Asymptomatic Atherosclerosis Trialists*) estudou a efetividade do ácido acetil-salicílico (AAS) na prevenção de eventos cardiovasculares em um grupo de indivíduos assintomáticos, identificados na população com *screening* para ITB baixo ($< 0,95$). Após seguimento de oito anos, em uma população de 28980 indivíduos, não foi demonstrada redução em eventos cardiovasculares maiores (morte, infarto, AVC, revascularização miocárdica ou periférica) (HR: 1,03 95%CI, 0,84-1,27), ou em desfechos secundários (angina, claudicação intermitente, ou ataque isquêmico transitório)(26). Porém, o estudo não analisou índices anormais altos de ITB ($> 1,4$) e o ponto de corte foi dentro de uma faixa intermediária para reclassificação de risco. Além disso, persistem dúvidas em relação ao uso de outros fármacos como prevenção primária, em subgrupos assintomáticos de maior risco detectado por ITB.

Quanto ao custo-efetividade, também não existe consenso estabelecido. Existem estudos em andamento na avaliação do método como *screening*, e em relação a intervenções decorrentes do seu uso. Um estudo recente demonstrou que o custo-efetividade de algumas intervenções farmacológicas para redução de risco cardiovascular são positivo. Foram analisados custos em longo prazo e QALYs. Entre as drogas utilizadas, os inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) e as estatinas demonstraram mais benefício (IECA HR: 0.67 95%CI: 0.55-0.79 e estatinas HR: 0.74 95%CI: 0.70-0.79) (27).

Ao analisar a reprodutibilidade do ITB, um estudo demonstrou que o método é altamente reprodutível, causando baixa variabilidade de resultados em condições de atenção primária. As medidas podem ser realizadas por profissionais da saúde (enfermeiros) com pouco treinamento(28).

IMPRESSÕES FINAIS E RESUMO

A doença aterosclerótica envolve toda a rede arterial e a DAOP pode ser considerada um marcador generalizado de aterosclerose. A presença e severidade da aterosclerose periférica tem forte correlação com prognóstico cardiovascular.

O ITB é um método simples, de baixo custo, não invasivo, de boa aceitabilidade e de baixa variabilidade.

O ITB está associado com outras medidas de aterosclerose subclínica, presença de fatores de risco, maior mortalidade cardiovascular e por todas as causas, mais eventos cardiovasculares em geral, maior massa ventricular esquerda e menos qualidade de vida.

O ITB tem correlação não linear com os diversos desfechos.

O uso do ITB é recomendado como *screening* para DAOP. O seu uso é recomendado como avaliação de risco cardiovascular em diversos grupos de risco e faixa etária.

Porém, por ter menor sensibilidade para este fim, e por carência de estudos, o ITB ainda não é recomendado oficialmente como *screening* para estratificação de risco cardiovascular em geral, na população. Bem como não está bem estabelecido quais intervenções possam ser tomadas a partir dos resultados.

Estudos de custo-efetividade estão sendo realizados quanto à utilização do ITB na atenção primária e como *screening* para redução de risco cardiovascular.

Embora amplamente usado por especialistas, o ITB ainda não é aplicado de forma rotineira em atenção primária. Algumas barreiras para seu emprego são: muitos clínicos não estão cientes de que o ITB alterado é um forte marcador de risco cardiovascular; Seu uso ainda é visto como um método para ser utilizado por especialistas (cirurgiões vasculares e cardiologistas); muitos clínicos não receberam treinamento para a utilização do método; muitos encontram dificuldade na aplicação do método devido ao tempo necessário e ao pouco tempo disponível em ambiente de ambulatório e de atenção primária, bem como a falta de treinamento de profissionais não médicos e falta de estímulo econômico para seu uso.

Tabelas e figuras:

Tabela 1

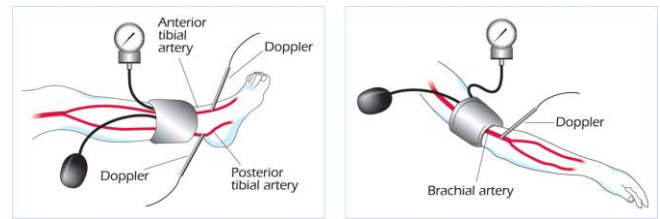
Table 8. 10-Year Total Coronary Heart Disease (CHD) Rates in Men and Women by Framingham Risk Score (FRS) Category and Ankle Brachial Index (ABI) at Baseline for All Studies Combined in the ABI Collaboration^a

FRS Category ^b	Total		ABI							
	No. in FRS Category	CHD, % ^c	≤0.90		0.91-1.10		1.11-1.40		>1.40	
	No. in FRS Category	CHD, % ^c	No. in FRS Category	CHD, % ^c	No. in FRS Category	CHD, % ^c	No. in FRS Category	CHD, % ^c	No. in FRS Category	CHD, % ^c
Men										
Low (<10%)	5643	5	76	8	1076	5	4255	4	236	5
Intermediate (10%-19%)	7392	13	245	16	2069	12	4815	12	263	8
High (≥20%)	8398	23	1149	40	3406	21	3668	18	175	14
Women										
Low (<10%)	15505	11	1083	21	8192	10	7909	9	321	11
Intermediate (10%-19%)	5563	13	558	25	2429	12	2433	11	143	13
High (≥20%)	1418	27	200	44	598	21	577	22	43	34

^aExcludes Health in Men²⁰, Hoom,²¹ and INCHANT²² studies, in which nonfatal events were not available. Shaded numbers indicate individuals who would change between low (<10%), intermediate (10%-19%), and high (≥20%) risk categories from that predicted by the FRS when ABI was included. Analysis based on random-effects pooling of Kaplan-Meier estimates from the individual studies.
^bCategories of predicted 10-year percentage incidence of coronary heart disease, including coronary death, myocardial infarction, and angina.
^cIncludes coronary death, myocardial infarction, and angina. Rates are approximate based on observed major coronary events (coronary death or myocardial infarction) adjusted by established conversion factors.²³ The number of individuals indicates those with the specified Framingham risk category and ABI level, irrespective of whether they have coronary heart disease.

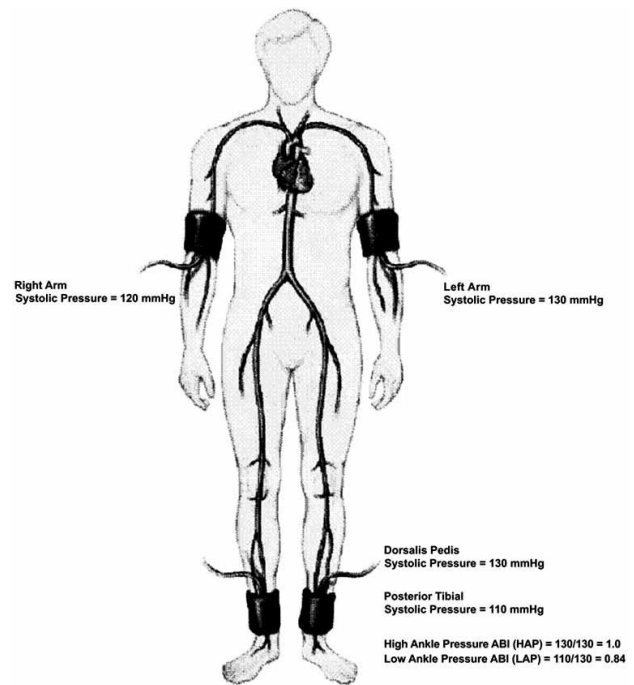
Adaptado de Gerry Fowkes et al. Ankle Brachial Index Combined With Framingham Risk Score to Predict Cardiovascular Events and Mortality A Meta-analysis - Ankle Brachial Index Collaboration JAMA 2008;300:197-208

Figura 1



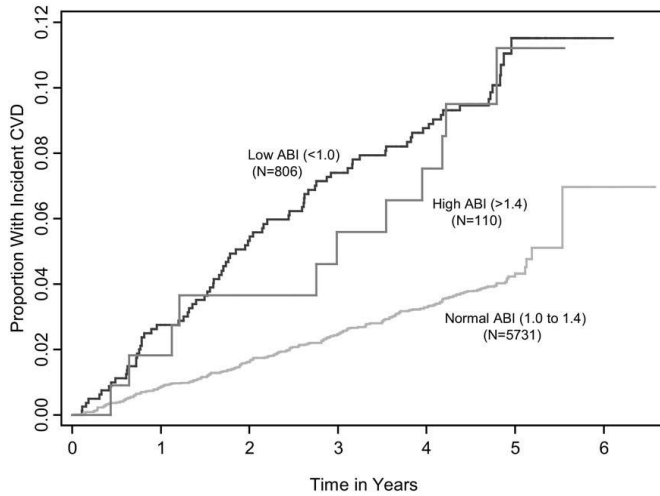
Adaptado de Tendera M et al. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases Eur Heart J 2011;eurheartj.ehr211

Figura 2



High ankle pressure ABI (HAP) and Low ankle pressure ABI (LAP) calculations shown in a hypothetical case Adaptado de Khan TH, et.al. [Critical review of the ankle brachial index](#) Curr Cardiol Rev. 2008 May;4(2):101-6

Figura 3

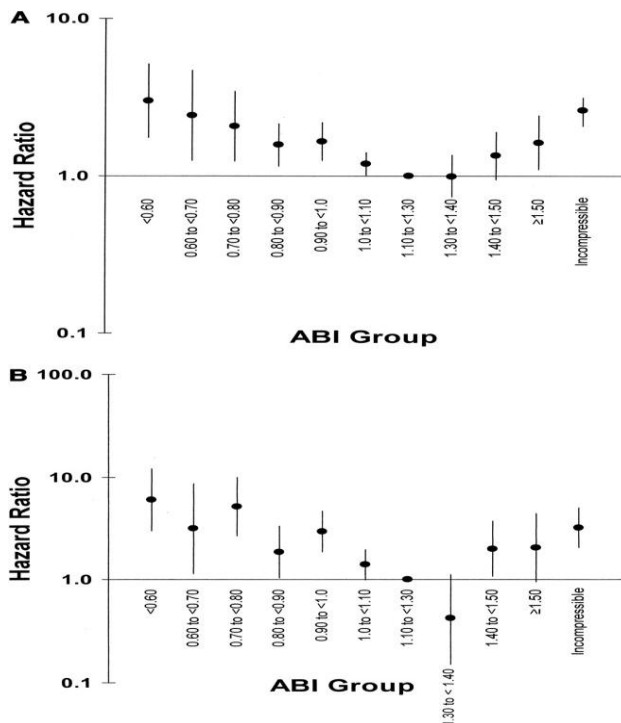


Kaplan-Meier event curves for incident cardiovascular disease (CVD) by ankle-brachial index (ABI) Categories over an average of 5.3 years of follow-up in the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis).

Adaptado de Criqui MH, et al. The ankle-brachial index and incident cardiovascular events in the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis).

J Am Coll Cardiol. 2010 Oct 26;56(18):1506-12

Figura 4



A, Adjusted hazard ratios for all-cause mortality by baseline ABI, 1988 to 1999.

B, Adjusted hazard ratios for CVD mortality by baseline ABI, 1988 to 1999

Adaptado de Resnick H E et al. The Strong Heart Study *Circulation* 2004;109:733-739

Referências

1. Ministério da Saúde. Indicadores e Dados Básicos – Brasil – 2010. IDB – 2010. (Disponível em: <http://www.datasus.gov.br/idb>)

2. Greenland P, Knoll MD, Stamler J, Neaton JD, Dyer AR, Garside DB, Wilson PW. Major risk factors as antecedents of fatal and nonfatal coronary heart disease events. *JAMA*. 2003 Aug 20;290(7):891-7.

3. Ni H, Coady S, Rosamond W, Folsom AR, Chambless L, Russell SD, Sorlie PD. Trends from 1987 to 2004 in sudden death due to coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Am Heart J*. 2009 Jan;157(1):46-52.

4. McMahan CA, Gidding SS, Viikari JS, et al. Association of Pathobiologic Determinants of Atherosclerosis in Youth risk score and 15-year change in risk score with carotid artery intima-media thickness in young adults (from the Cardiovascular Risk in Young Finns Study). *Am J Cardiol*. 2007;100:1124 –9

5. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg*. 2007;45:S5–S67

6. Fowkes FG, Low LP, Tuta S, Kozak J. Ankle-brachial index and extent of atherothrombosis in 8891 patients with or at risk of vascular disease: results of the international AGATHA study. *Eur Heart J*. 2006;27:1861–1867

7. 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(17):2408–2416.

8. Greenland P, Alpert JS, Beller GA et al. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:xxx-xxx.
9. Khan TH, Farooqui FA, Niazi K. Critical review of the ankle brachial index. *Curr Cardiol Rev*. 2008 May;4(2):101-6.
10. Tendera M, Aboyans V, Bartelink ML 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 Nov;32(22):2851-906.
11. 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 Feb 6;326(6):381-6.
12. Doobay AV, Anand SS. Sensitivity and specificity of the ankle-brachial index to predict future cardiovascular outcomes: a systematic review. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005 Jul;25(7):1463-9.
13. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR et al. ACC/AHA 2005 guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): executive summary a collaborative report from the American Association 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) endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Mar 21;47(6):1239-312.
14. Espinola-Klein C, Rupprecht HJ, Bickel C et al. AtheroGene Investigators. Different calculations of ankle-brachial index and their impact on cardiovascular risk prediction. *Circulation*. 2008 Aug 26;118(9):961-7.
15. Jaquinandi V, Mahé G, Noury B. Letter by Jaquinandi et al regarding article, "Different calculations of ankle-brachial index and their impact on cardiovascular risk prediction". *Circulation*. 2009 May 12;119(18):e527.
16. Allison MA, Aboyans V, Granston T, McDermott MM, Kamineni A, Ni H, Criqui MH. The relevance of different methods of calculating the ankle-brachial index: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Am J Epidemiol*. 2010 Feb 1;171(3):368-76. Epub 2009 Dec 30
17. Criqui MH, McClelland RL, McDermott MM et al. The ankle-brachial index and incident cardiovascular events in the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol*. 2010 Oct 26;56(18):1506-12.
18. Bozkurt AK, Tasci I, Tabak O, Gumus M, Kaplan Y. Peripheral artery disease assessed by ankle-brachial index in patients with established cardiovascular disease or at least one risk factor for atherothrombosis--CAREFUL study: a national, multi-center, cross-sectional observational study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2011 Jan 19;11:4.
19. O'Hare AM, Katz R, Shlipak MG, Cushman M, Newman AB. Mortality and cardiovascular risk across the ankle-arm index spectrum: results from the Cardiovascular Health Study. *Circulation*. 2006 Jan 24;113(3):388-93
20. Ankle Brachial Index Collaboration, Fowkes FG, 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 Jul 9;300(2):197-208
21. Brindle P, Beswick A, Fahey T, Ebrahim S. Accuracy and impact of risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease: a systematic review. *Heart*. 2006 Dec;92(12):1752-9. Epub 2006 Apr 18
22. Heald CL, Fowkes FG, Murray GD, Price JF; Ankle Brachial Index Collaboration. Risk of mortality and cardiovascular disease associated with the ankle-brachial index: Systematic review. *Atherosclerosis*. 2006 Nov;189(1):61-9. Epub 2006 Apr 18
23. McDermott MM, Liu K, Criqui MH et al. Ankle-brachial index and subclinical cardiac and carotid disease: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Am J Epidemiol*. 2005 Jul 1;162(1):33-41.

24. Resnick HE, Lindsay RS, McDermott MM et al. Relationship of high and low ankle brachial index to all-cause and cardiovascular disease mortality: the Strong Heart Study. *Circulation*. 2004 Feb 17;109(6):733-9.

assessed by vascular experts, family physicians and nurses. *Vasc Med*. 2007 May;12(2):105-12

25. Rodondi N, Marques-Vidal P, Butler J et al. Health, Aging, and Body Composition Study. Markers of atherosclerosis and inflammation for prediction of coronary heart disease in older adults. *Am J Epidemiol*. 2010 Mar 1;171(5):540-9. Epub 2010 Jan 28.

26. Fowkes FG, Price JF, Stewart MC et al. Aspirin for Asymptomatic Atherosclerosis Trialists. Aspirin for prevention of cardiovascular events in a general population screened for a low ankle brachial index: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010 Mar 3;303(9):841-8.

27. Sigvant B, Henriksson M, Lundin F, Wahlberg E. Asymptomatic peripheral arterial disease: is pharmacological prevention of cardiovascular risk cost-effective? *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2011 Apr;18(2):254-61. Epub 2011 Jan 28

28. Holland-Letz T, Endres HG, Biedermann S et al. Reproducibility and reliability of the ankle-brachial index as