

GABRIELA DE OLIVEIRA BURIL

Tromboembolismo venoso em pacientes recebendo rivaroxabana 2,5 mg duas vezes ao dia em associação com aspirina 100 mg uma vez ao dia versus mono ou dupla antiagregação plaquetária após revascularização arterial de membros inferiores – ensaio clínico randomizado.

Estudo RESOLUTION

Tese apresentada ao Curso de Pós-graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo para obtenção do Título de **Doutora** em **Ciências da Saúde**.

SÃO PAULO

2025

GABRIELA DE OLIVEIRA BURIL

Tromboembolismo venoso em pacientes recebendo rivaroxabana 2,5 mg duas vezes ao dia em associação com aspirina 100 mg uma vez ao dia versus mono ou dupla antiagregação plaquetária após revascularização arterial de membros inferiores – ensaio clínico randomizado.

Estudo RESOLUTION

Tese apresentada ao Curso de Pós-graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo para obtenção do Título de **Doutora em Ciências da Saúde.**

Área de Concentração: **Ciências da Saúde**

Orientador: **Prof. Dr. Eduardo Ramacciotti**

Coorientador: **Prof. Dr. Esdras Marques Lins**

SÃO PAULO

FICHA CATALOGRÁFICA
Preparada pela Biblioteca Central da
Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo

Buril, Gabriela de Oliveira

Tromboembolismo venoso em pacientes recebendo rivaroxabana 2,5 mg duas vezes ao dia em associação com aspirina 100 mg uma vez ao dia versus mono ou dupla antiagregação plaquetária após revascularização arterial de membros inferiores: ensaio clínico randomizado: estudo resolution./ Gabriela de Oliveira Buril. São Paulo, 2025.

Tese de Doutorado. Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo – Curso de Pós-Graduação em Ciências da Saúde.

Área de Concentração: Ciências da Saúde

Orientador: Eduardo Ramacciotti

Coorientador: Esdras Marques Lins

1. Trombose venosa profunda 2. Doença arterial periférica 3. Isquemia crônica crítica de membro 4. Inibidores do fator Xa 5. Anticoagulantes 6. Rivaroxabana

Aos meus pais, com amor.

“Curar as algumas vezes, tratar com frequência, confortar sempre.”

Hipócrates

AGRADECIMENTOS

À **Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo (FCMSCSP)** e à **Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo**, pelo acolhimento acadêmico e pela oportunidade de desenvolver meu espírito crítico, minha formação científica em um ambiente de excelência e tradição no ensino e na pesquisa.

Ao meu orientador, **Prof. Dr. Eduardo Ramacciotti**, pela dedicação incansável, pela orientação precisa, pelo exemplo de seriedade acadêmica e sobre ética científica. Sua experiência e apoio foram fundamentais para a realização deste estudo.

Ao meu coorientador, **Prof. Dr. Esdras Marques Lins**, pelas ideias, pelo acompanhamento atento e constante disponibilidade em todas as etapas desta pesquisa.

Aos professores e colegas do **Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da FCMSCSP**, pelo incentivo à pesquisa e pelas contribuições durante o desenvolvimento deste projeto e pesquisa.

À equipe médica e técnica da **Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco**, que colaborou diretamente com a coleta de dados e foi incansável para que nenhum dado fosse esquecido.

Aos **residentes e acadêmicos de Medicina** que, de diferentes formas, contribuíram incansavelmente para a concretização deste ensaio clínico.

Aos colegas da **Science Valley**, especialmente à **Srta. Viviane Santana** e à **Srta. Camilla Ribeiro**, pela disponibilidade continua, o apoio técnico e logístico ao longo de todo o estudo.

Aos participantes da pesquisa que possuíram enorme generosidade com seus semelhantes, emprestando suas existências para melhora a vida da humanidade, ajudando à ciência a buscar respostas.

À minha família, pelo apoio incondicional, compreensão e paciência em todos os momentos desta jornada acadêmica. Especialmente, aos meus pais, **Dra. Miriam Buril** e **Dr. Tadeu Buril**, por terem forjado a mulher, médica e cirurgiã que sou hoje.

Ao meu marido, **Dr. Luís Vital**, que sempre esteve ao meu lado mesmo nas ausências e nas angústias, sendo o meu maior incentivador.

Aos meus irmãos, **Dr. Roberto Buril** e **Dra. Juliana Buril**, com quem tenho o prazer de compartilhar todas as etapas da caminhada da vida, seguindo sempre amparada.

Aos meus cunhados, **Sra. Letícia Buril** e **Dr. André Raposo**, por tornarem nossa família mais feliz e completa.

Aos meus sobrinhos: **Vinícius, Martin, Isabela, Eduardo e Clara** por tornarem a vida mais feliz e mais leve com apenas um sorriso.

Aos meus enteados, **Beatriz, Alice, Luís Neto, Filipe e Cedric** pelo apoio e carinho durante toda essa jornada.

A **Deus** por me mostrar forças onde achei que não existia e tornar tudo possível.

ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

AAS	Ácido acetilsalicílico
ACC	<i>American College of Cardiology</i>
AHA	<i>American Heart Association</i>
aHR	<i>Adjusted hazard ratio</i>
AINES	Anti-inflamatórios não-esteroides
ARR	Redução absoluta de risco
ASA	<i>American Society of Anesthesiologists</i>
ATP	Angioplastia transluminal percutânea
AVC	Acidente Vascular Cerebral
AVK	Antagonistas da vitamina K
CONSORT	<i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>
COX-1	Ciclo-oxigenase 1
CVC	Cateter Venoso Central
DAC	Doença Arterial Coronariana
DAOP	Doença aterosclerótica obliterante periférica
DAP	Terapia antiplaquetária dupla
DII	Doença Inflamatória Intestinal
DM	<i>Diabetes mellitus</i>
DOAC	Droga anticoagulante oral
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
DRC	Doença Renal Crônica

EP	Embolia pulmonar
EUA	Estados Unidos da América
G1	Grupo 1
G2	Grupo 2
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HBPM	Heparina de baixo peso molecular
HC/EBSERH-UFPE	Hospital das Clínicas, Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares – Universidade Federal de Pernambuco
HDA	Hemorragia digestiva alta
HNF	Heparina não-fracionada
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
IC 95%	Intervalo de confiança de 95%
ICAM	Isquemia crônica que ameaça o membro
IMC	Índice de Massa Corpórea
ISTH	<i>International Society on Thrombosis and Haemostasis</i>
ITT	<i>Intention-To-Treat</i>
MACE	<i>Major adverse cardiovascular events</i>
MALE	<i>Major Adverse limb events</i>
MAP	Monoterapia antiplaquetária
MMII	Membros inferiores
NNT	Número necessário para tratar
OR	<i>Odds ratio</i>
PAR-1	Receptor ativado de protease 1
PAR-4	Receptor ativado de protease 4
PP	<i>Per-Protocol</i>
REDCap	<i>Research Electronic Data Capture</i>

RMI	Revascularização de membro inferior
RR	Risco relativo
SBACV	Sociedade Brasileira de Angiologia e Cirurgia Vascular
SPA	Serviço de pronto-atendimento
SPA-HC	Serviço de Pronto-Atendimento do Hospital das Clínicas
SPT	Síndrome pós-trombótica
SUS	Sistema Única de Saúde
SUS	Sistema Único de Saúde
TASC	<i>Transatlantic Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease</i>
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TEV	Tromboembolismo venoso
TIMI	<i>Thrombolysis in Myocardial Infarction</i>
TVP	Trombose venosa profunda
TxA2	Tromboxano A2
USD	Ultrassonografia Doppler
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
WIFI	<i>Wound, Ischemia and foot Infection</i>

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	1
1.1. Revisão da literatura	3
1.1.1. Revascularização na DAOP	3
1.1.2. TVP pós-cirurgia de revascularização de membros inferiores.....	4
1.1.3. Evolução da Trombopprofilaxia na DAOP	6
1.2. Justificativa do estudo	12
2. OBJETIVOS	14
2.1. Objetivo geral	14
2.2. Objetivos específicos	14
3. CASUÍSTICA e MÉTODOS	15
3.1. Delineamento do estudo	15
3.2. População	16
3.3. Critérios de inclusão	18
3.4. Critérios de exclusão	18
3.5. Procedimento de coleta de dados clínicos e randomização.....	19
3.6. Procedimentos de intervenção	20
3.7. Análise estatística	25
3.8. Armazenamento de dados coletados.....	27
3.9. Considerações éticas	27
3.10. Aprovação ética e registro do ensaio clínico	29
3.11. Seguimento	30

30	3.12. Financiamento	
4. RESULTADOS		31
4.1. Análise dos fatores de risco relacionados à TVP		42
5. DISCUSSÃO		46
5.1. Limitações do estudo		56
6. CONCLUSÃO		58
7. ANEXOS		59
Anexo 1 – Escore de Caprini.....		59
Anexo 2 – Improve Score Bleeding Risk.....		60
Anexo 3 – Parecer consubstanciado do comitê de ética em pesquisa.....		61
8. REFERÊNCIAS		68
FONTES		74
CONSULTADAS		75
RESUMO		76
ABSTRACT		77
LISTA DE FIGURAS		79
LISTA DE TABELAS		80
APÊNDICES		80
Apêndice 1 – Desenho do estudo.....		80
Apêndice 2 – Instrumento de coleta de dados.....		81
Apêndice 3 – Termo de consentimento livre e esclarecido.....		82
Apêndice 4 – Análise univariada para presença do evento TEV		84
Apêndice 5 – Análise univariada para presença do evento TEV, em relação ao Escore de risco de sangramento <i>IMPROVE</i>		87
Apêndice 6 – Análise univariada para presença do evento TVP, após a alta hospitalar.....		88

1. INTRODUÇÃO

O tromboembolismo venoso (TEV), que engloba a trombose venosa profunda (TVP) e a embolia pulmonar (EP), configura-se como a terceira causa mais frequente de morte cardiovascular no cenário global, atrás apenas do infarto agudo do miocárdio e do acidente vascular encefálico. A incidência anual do TEV varia de 1 a 2 por 1.000 pessoas-ano, nos EUA e na Europa. A TEV permanece como uma causa prevenível importante de óbito em ambiente hospitalar. A estimativa global aponta para cerca de 10 milhões de casos de TEV por ano.¹ Nos EUA, o TEV afeta até 900.000 pessoas por ano, com 60.000 a 100.000 óbitos atribuídos anualmente.¹⁻

5

No Brasil, dados do Sistema Único de Saúde (SUS), indicam que houve 700.315 internações por TEV, entre os anos de 2008 e 2022, com uma média anual de 3,02 internações por 10.000 habitantes, sendo que 15,2% desses pacientes evoluíram para o óbito. Notou-se uma incidência maior em regiões do Sudeste e Sul e com uma maior proporção de óbitos intra-hospitalares nas regiões Norte e Nordeste. Entre os pacientes que foram internados para tratar qualquer doença e apresentaram desfecho letal, aproximadamente 5,25% apresentavam a TEV como causa de morte.⁶

Além da mortalidade aguda, o TEV acarreta sequelas crônicas significativas, como a síndrome pós-trombótica (SPT) e a hipertensão pulmonar crônica, que comprometem severamente a qualidade de vida e impõem um substancial ônus socioeconômico.^{1,7,8} A SPT, por exemplo, manifesta-se em 20% a 40% dos casos de TVP nos membros inferiores, mesmo diante de uma anticoagulação adequada, principalmente, quando a TVP acomete veias proximais.^{7,8)}

São fatores de risco para TEV: cirurgias de longa duração, restrição prolongada ao leito, idade avançada, obesidade, entre outros. Pacientes submetidos a revascularização do membro inferior (RMI), representam uma população de elevado risco para o desenvolvimento de TEV, pois apresentam, comumente, a associação de vários fatores de risco.⁹⁾ Estudos demonstram que pacientes submetidos a grandes cirurgias vasculares podem apresentar uma incidência de TEV de até 33%.^{2,10} Em um estudo prospectivo específico em pacientes com doença aterosclerótica obliterante periférica (DAOP) submetidos a amputações de membro inferior, a incidência de TVP foi de 25,8% no membro amputado, com uma incidência cumulativa de 28% em até 35 dias de pós-operatório. Fatores como idade avançada (≥ 70 anos) e o nível da amputação (transfemoral *versus* transtibial) foram associados a um risco ainda maior de TVP nesta coorte.²⁾

Apesar da clara magnitude do risco de TVP em pacientes pós-RMI, a literatura ainda carece de estudos que avaliem de forma primária e focada na incidência de TEV após intervenções vasculares periféricas.⁹ Embora ensaios clínicos robustos, como o COMPASS e o VOYAGER PAD, tenham demonstrado o benefício da terapia de inibição de dupla via com rivaroxabana em baixa dose (2,5 mg duas vezes ao dia) e ácido acetil salicílico (AAS) na redução de eventos arteriais (eventos adversos cardiovasculares maiores - MACE e eventos adversos maiores de membro – MALE) em pacientes com doença aterosclerótica estável, incluindo aqueles submetidos à revascularização do membro inferior, esses estudos não tiveram o TEV como desfecho primário de eficácia.^{11,12} O estudo VOYAGER PAD, apesar de ter incluído o tromboembolismo venoso (TEV) como desfecho secundário e de ter demonstrado uma redução significativa do risco de TEV com o uso de rivaroxabana associada ao ácido acetilsalicílico (0,8% vs. 1,3%), não realizou busca

ativa para detecção de trombose venosa profunda (TVP) assintomática. A avaliação restringiu-se apenas a eventos sintomáticos clinicamente manifestos, o que limita a verdadeira estimativa da incidência dessa complicação no contexto do estudo e explica a baixa frequência observada.^{11,13–15} A TVP mesmo assintomática serve como um marcador de prognóstico. Uma elevada parcela de pacientes pode possuir uma TVP apresentando sintomas leves, que podem ser confundidos com sintomas relacionados ao estado pós-operatório de RMI ou mesmo a ausência de sintomas. Avaliar a real incidência dessa patologia se faz de extrema importância, porque a presença de TVP aumenta a possibilidade de óbito de 1,5% a 6,1%.¹⁶

A rivaroxabana é um anticoagulante oral direto (DOAC) e oferece vantagens como a previsibilidade farmacocinética e farmacodinâmica, menor interação com alimentos e medicamentos e a não necessidade de monitorização laboratorial rotineira em comparação com os antagonistas da vitamina K (como a varfarina).^{13,17} Além disso, estudos prévios já indicaram que a rivaroxabana promove uma recanalização mais precoce de trombos venosos em comparação com a varfarina.^{7,18}

1.1. Revisão da literatura

1.1.1. Revascularização para doença aterosclerótica ocliterante periférica

A doença aterosclerótica ocliterante periférica (DAOP) representa a manifestação periférica da aterosclerose, uma patologia caracterizada por um estado pró-trombótico intrínseco, com significativa ativação plaquetária e desregulação da cascata de coagulação.^{17,19} Pacientes com DAOP apresentam alto risco de MACE e MALE.²⁰ Nos estágios mais graves, a DAOP evolui para ICAM, condição, se não tratada por revascularização, está associada a altas taxas de amputação em um ano.²¹ Pacientes em ICAM sofrem de doença arterial

multissegmentar e podem estar restritos ao leito por longos períodos devido à dor isquêmica e lesões tróficas crônicas.^{20,22} O tratamento antitrombótico é, portanto, parte indissociável do manejo farmacológico na DAOP.^{17,19}

A ICAM é a apresentação da DAOP nos estágios 4, 5 ou 6 de Rutherford (dor em repouso, lesão isquêmica menor ou gangrena, respectivamente). Em pacientes em ICAM, a revascularização do membro inferior (RMI), seja por via endovascular ou cirúrgica aberta (revascularização em ponte com veia safena ou enxerto protético) é urgente.^{20,23–25} O objetivo primordial da revascularização bem-sucedida é restabelecer o fluxo arterial pulsátil à extremidade isquêmica, promovendo a cicatrização de feridas, alívio da dor e, conseqüentemente, a redução de amputações maiores, melhora da qualidade de vida e sobrevida geral. A escolha da técnica deve ser individualizada, considerando características anatômicas e as condições clínicas do paciente.^{20,22–24,26}

Embora essencial, a RMI aumenta o risco de TEV. A incidência de TEV após grandes cirurgias vasculares pode atingir 33%.²⁷

1.1.2. TVP pós-cirurgia de revascularização de membros inferiores

A própria DAOP, especialmente no seu estágio mais avançado – isquemia crítica que ameaça o membro (ICAM), é caracterizada por um estado pró-trombótico, com ativação plaquetária elevada e desregulação da cascata de coagulação (incluindo níveis alterados de fibrinogênio e geração de trombina e fibrina), o que aumenta o risco trombótico inerente ao procedimento de revascularização cirúrgica.²⁰ Há também uma diminuição dos anticoagulantes naturais (proteínas C e S) e dos fatores de coagulação IX, XI e XII. A cirurgia em si desencadeia uma resposta inflamatória sistêmica que libera mediadores, promovem a coagulação e

ativam as plaquetas. Essa combinação com o estado pró-trombótico preexistente cria um ambiente de hipercoagulabilidade acentuada no período pós-operatório.^{16,19,20,24,28}

Pacientes em ICAM são pacientes de alto risco para eventos tromboembólicos, pois possuem múltiplos fatores de risco como: idade avançada, mobilidade reduzida, isquemia de membro (redução do fluxo sanguíneo), cirurgia de longa duração, traumatismo vascular durante a cirurgia, a própria DAOP e múltiplas comorbidades.¹⁶

Os mecanismos fisiopatológicos que levam à TVP pós-operatória de RMI são compreendidos pela clássica Tríade de Virchow: estase venosa, lesão endotelial e hipercoagulabilidade.^{1,17}

Durante a cirurgia, a manipulação venosa, o clampeamento vascular e o posicionamento prolongado do paciente na mesa cirúrgica podem induzir estase no sistema venoso profundo. No pós-operatório, a dor, o edema, a mobilidade reduzida e o repouso prolongado no leito contribuem significativamente para a estase venosa, especialmente nos membros submetidos a cirurgia aberta. Pacientes submetidos a cirurgia aberta, por exemplo, frequentemente ficam acamados por um tempo maior, devido a suas grandes incisões, elevando o risco de trombose. Acrescenta-se ainda um risco aumentado de infecção de feridas potencialmente isquêmicas.^{2,3,29,30}

Pacientes com DAOP já apresentam disfunção e injúria endotelial crônica devido à aterosclerose subjacente. A própria revascularização (ponte com veia safena ou prótese, endarterectomia, angioplastia com ou sem implante de *stent*) envolve trauma direto à parede vascular arterial. A proximidade e manipulação dos tecidos adjacentes às artérias podem afetar indiretamente as veias e a resposta inflamatória sistêmica à cirurgia contribuem para a disfunção endotelial generalizada.

O traumatismo adicional da parede venosa, por exemplo, pela manipulação cirúrgica excessiva ou por cateteres venosos, pode iniciar uma resposta inflamatória que levará à trombose.^{1,3,29,30}

Um estudo multicêntrico realizou a avaliação dos dados de 45.548 pacientes submetidos a procedimentos vasculares eletivos, o TEV foi diagnosticado em 1,3% dos pacientes submetidos à cirurgia aórtica. Para cirurgias em ponte infrainguinal e endarterectomia carotídea (CEA), as taxas de TEV foram de 1,0% e 0,2%, respectivamente. Notavelmente, quarenta e um por cento de todos os eventos de TEV foram diagnosticados após a alta hospitalar. No subgrupo de RMI, 50% dos eventos tromboembólicos aconteceram após a alta. Ele destaca que a incidência real de TVP deve ter sido maior do que a descrita porque a ultrassonografia com Doppler (USD) foi realizada apenas em pacientes que apresentaram sintomas. Esse estudo mostra ainda que a presença de TEV aumenta em quatro vezes o risco óbito.¹⁶

Um estudo de centro único com 1449 grandes cirurgias vasculares mostra uma taxa global de TEV de 3,4%, com um terço ocorrendo após a alta. Entre os pacientes submetidos a RMI, a incidência de TVP esteve entre 2,7% e 3% (endarterectomia de femoral e cirurgia com ponte de safena). Apesar de não haver EP com óbitos no estudo, a TEV foi descrita como um risco independente de óbito em 90 dias, com HR de 2,7% para a TEV.⁵ Um outro estudo com 50 pacientes submetidos à cirurgia vascular sem profilaxia, observam uma incidência de TVP pós-operatória de 18% entre os pacientes submetidos a revascularização de membros inferiores.³¹

Outro estudo com 31.593 pacientes descreve uma incidência cumulativa de TEV após intervenção endovascular infrainguinal para DAOP de 5,6% em 90 dias. Desses, 55% não haviam recebido qualquer agente antitrombótico.⁹

1.1.3. Evolução da Tromboprofilaxia na DAOP

A tromboprofilaxia em pacientes portadores de DAOP é um tópico há muito estudado. Iniciou-se com o uso das heparinas. A heparina não-fracionada (HNF) foi a principal escolha para o tratamento da TVP a partir dos anos 1930 e as heparinas de baixo peso molecular (HBPM) surgiram nos anos 1980.⁷ Em um ensaio clínico randomizado com pacientes submetidos a cirurgia vascular, a incidência de TVP foi de 8,2% no grupo enoxaparina (HBPM) e 3,6% no grupo HNF, sem diferença estatisticamente significativa.²⁷ Embora as HBPMs sejam sugeridas para pacientes cirúrgicos de risco moderado a alto para TEV e tenham reduzido o risco de EP e TVP em aproximadamente 70% em comparação com placebo, elas também dobraram o risco de sangramento maior e hematoma de ferida.³² A utilização intraoperatória de heparina antes do clampeamento arterial é tradicional e consagrado pela prática clínica, mas não há estudos randomizados que comprovem que seu uso reduza a incidência de TEV no pós-operatório.^{20,33}

Os antagonistas da vitamina K (AVK), como a varfarina, surgiram após a HNF, em 1950, e inibem a síntese de fatores de coagulação dependentes da vitamina K.⁷ Contudo, a varfarina possui um início de ação lento, uma janela terapêutica estreita, inúmeras interações medicamentosas, exige monitorização laboratorial contínua do tempo de protrombina (monitorizado pelo *International Normalized Ratio* - INR) e ajustes constantes de dose.^{16,19,28} O estudo *Warfarin Antiplatelet Vascular Evaluation* (WAVE) compara a monoterapia antiplaquetária

com a combinação de antiplaquetário e varfarina em pacientes com DAOP, indicando um aumento de eventos hemorrágicos maiores, incluindo hemorragia intracraniana, sem redução dos eventos cardiovasculares adversos.³⁴ Similarmente, o estudo *Dutch Bypass Oral Anticoagulants or Aspirin* (BOA) não encontrou diferença na oclusão do enxerto ou MACE após ponte infrainguinal, mas um aumento significativo no risco de sangramento maior com AVK (HR 1.96).³⁵ Atualmente, a varfarina não possui indicação rotineira para uso a longo prazo na maioria dos pacientes com DAOP, tendo sido amplamente substituída por anticoagulantes orais mais recentes e seguros.^{16,19,24,28}

As drogas anticoagulantes orais (DOACs) surgiram a partir dos anos 2000, oferecendo benefícios como a não necessidade de monitorização laboratorial rotineira, posologia oral e uma janela terapêutica mais ampla.^{20,24} A rivaroxabana, por exemplo, é um inibidor direto e reversível do Fator Xa, hoje amplamente utilizado para profilaxia e tratamento de TEV.^{16,19,24,28}

A monoterapia antiplaquetária (MAP), geralmente com ácido acetilsalicílico (AAS) ou clopidogrel, é recomendada para prevenção secundária de eventos cardiovasculares em pacientes com DAOP sintomática. A terapia dupla antiplaquetária (DAP), tradicionalmente AAS + clopidogrel, é recomendada por curtos períodos após certas intervenções, como um a três meses após *stent* femoropoplíteo ou até um ano para *stents* liberadores de droga em vasos menores, embora a duração deva ser individualizada.^{16,19,24,28,36,37} A Sociedade Brasileira de Angiologia e de Cirurgia Vascular (SBACV) recomenda também considerar a DAP (AAS + clopidogrel) em pontes abaixo do joelho com enxerto protético.²⁰

Atualmente, a terapia de inibição de dupla via, com AAS e rivaroxabana em dose arterial visa a abordagem mais efetiva da complexa fisiopatologia trombótica

dos pacientes com DAOP. O AAS atua como um agente antiplaquetário pela inibição irreversível da enzima cicloxigenase 1 (COX-1), impedindo a produção de tromboxano A_2 (TxA_2), um potente promotor da agregação plaquetária e vasoconstrição.^{16,19,24,28} Além disso, o AAS atenua a geração de trombina ao diminuir a superfície fosfolipídica. A rivaroxabana, por sua vez, é uma DOAC que age como um inibidor direto, seletivo e reversível do Fator Xa, essencial na via comum da cascata de coagulação. Na cascata de coagulação, o fator tecidual converte o fator X em Xa; o fator Xa converte protrombina em trombina, que por sua vez converte o fibrinogénio em fibrina. Ao inibir o Fator Xa, a rivaroxabana reduz a geração de trombina, fundamental para a formação da fibrina e ativação plaquetária.²⁴ A trombina também é chave para ativação direta das plaquetas via receptores Par 1 e Par 4. E o fator Xa, via receptores Par 1 e Par 2, está envolvido na produção de citocinas pró inflamatórias e moléculas de adesão de células endoteliais. Bloqueando a atividade destes receptores, a rivaroxabana impede a ativação plaquetária em cascata e diminui a produção destas citocinas e moléculas de adesão de células endoteliais³⁸.

Contudo, a rivaroxabana em dose arterial, possui uma menor ação de inibição do fator Xa e maior inibição do PAR 1 e PAR 4 e, quando associada à aspirina, aumenta a antiagregação plaquetária. Como a DAOP é uma doença sistêmica que envolve tanto o componente plaquetário quanto a cascata de coagulação, a combinação de AAS e rivaroxabana atua em duas vias trombóticas independentes, proporcionando uma proteção antitrombótica mais abrangente. A rivaroxabana na dose de 2,5 mg duas vezes ao dia é considerada uma "dose arterial", investigada principalmente para prevenção de eventos arteriais (MACE e MALE).^{11,12,24,36,39–44}

A Fig. 1 ilustra o local da cascata da coagulação onde a rivaroxabana e o AAS agem reduzindo a formação do coágulo.⁴⁴

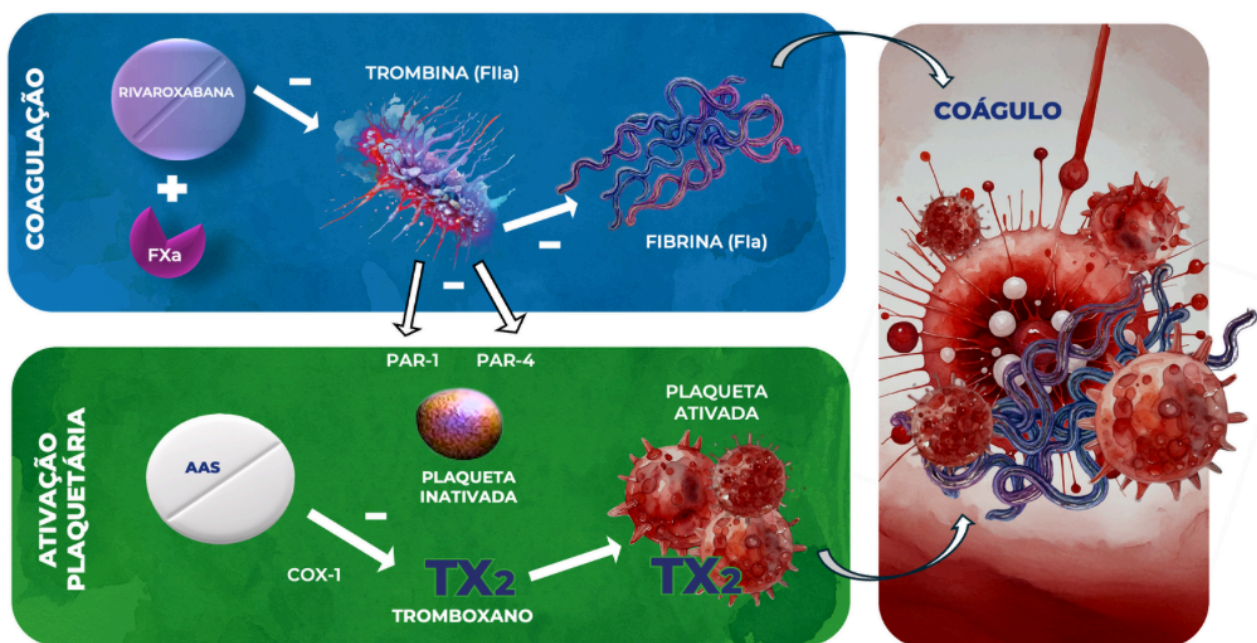


FIGURA 1 – Ilustração parcial da cascata da coagulação, indicando os locais onde a rivaroxabana e o AAS atuam, reduzindo a formação do coágulo sanguíneo.⁴⁴

FIIa = fator I ativado; FIIa = fator II ativado; FXa = fator X ativado; AAS = ácido acetilsalicílico; COX-1 = ciclo-oxigenase 1; TX₂ = tromboxano A₂; PAR-1 = receptor ativado de protease 1; PAR-4 = receptor ativado de protease 4.

Figura gentilmente cedida pelo Prof. Dr. E. Ramacciotti

O *COMPASS Trial* foi um grande ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, com 27.395 pacientes portadores de doença aterosclerótica estável (incluindo DAOP). Ele demonstra que a combinação de rivaroxabana 2,5 mg

duas vezes ao dia mais AAS 100 mg uma vez ao dia reduziu significativamente o MACE e o MALE no grupo da rivaroxabana, em comparação com AAS isolado (4,1% e 5,4%, respectivamente; $p < 0,001$). Embora tenha havido um aumento no sangramento maior (de 1,9% no grupo aspirina para 3,1% no grupo rivaroxabana; HR 1,70; $p < 0,001$), não houve diferença significativa em sangramento intracraniano ou fatal.¹² O benefício líquido foi uma redução de 22% no risco geral para a população com DAC e DAOP estável.^{12,20} Ou seja, retirando-se a incidência de eventos de MACE, MALE e os sangramentos, os pacientes possuíram um benefício de 22% quando comparado ao grupo aspirina.

Já o *VOYAGER PAD Trial* foi um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo com 6.564 pacientes com DAOP sintomática submetidos a revascularização do membro inferior, que compara a terapia combinada de rivaroxabana 2,5 mg duas vezes ao dia mais AAS 100 mg *versus* AAS 100 mg isolado, iniciada até 10 dias após o procedimento. A combinação demonstrou superioridade na redução do desfecho primário de MACE e MALE (15,5% *versus* 17,8%, $p = 0,009$).¹¹ O sangramento maior pelos critérios da *Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI)* não foi significativamente diferente e, embora o sangramento maior pelos critérios da *International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH)* tenha aumentado (de 3,08% para 4,3%), não houve aumento significativo de sangramentos intracranianos ou fatais. Como evento secundário, a incidência de TVP sintomática foi detectada em 1,3% dos participantes do grupo placebo e 0,8% do grupo rivaroxabana (HR 0,61; 95% CI, 0,37-0,998; $p = 0,047$).¹¹

A diretriz para o manejo da doença arterial periférica do Colégio Americano de Cardiologia e do *American Heart Association*, traz como recomendação com nível 1A de evidência que a associação de AAS e rivaroxabana em dose arterial deve ser

utilizado em pacientes com DAOP sintomáticos ou submetidos a RMI.²³ A SBACV, em sua diretriz para manejo da DAOP, recomenda essa combinação (rivaroxabana mais AAS) para pacientes com alto risco isquêmico e baixo risco de sangramento, tanto em DAOP estável quanto pós-revascularização.²⁰ A terapia combinada de rivaroxabana 2,5 mg duas vezes ao dia com AAS pode ser usada com clopidogrel por até 30 dias em casos de *stent* endovascular complexo, com a combinação rivaroxabana + AAS sendo mantida a longo prazo.^{23,36,37}

Apesar dos avanços, limitações e lacunas importantes persistem no conhecimento sobre a prevenção de TVP em pacientes pós-RMI. Ainda que o benefício tenha sido comprovado em eventos arteriais e de membro, nem o COMPASS, nem o VOYAGER PAD tiveram a TVP como desfecho primário de eficácia.^{11,12} Embora o VOYAGER PAD tenha coletado dados de TEV como desfecho secundário e mostrado uma redução de risco, não realizou uma busca ativa de TVP em todos os pacientes. Até a presente data, nenhum ensaio clínico abordou a incidência de TVP como desfecho específico e fez a sua busca ativa no segmento após a alta hospitalar.

Mesmo com a terapia antitrombótica atual, o risco de TVP pós-RMI permanece significativo, especialmente em populações de alto risco.^{1,6} A eficácia específica da combinação AAS + rivaroxabana na redução da TVP necessita de uma investigação direta. Os estudos existentes frequentemente se concentram em eventos de TVP sintomáticos.^{1,4,5,9,14,33,45} A inclusão de ultrassonografia com Doppler vascular (USD) seriada para identificar TVP sintomática e assintomática é crucial, pois a USD é uma ferramenta validada e não invasiva para o diagnóstico e seguimento da TVP. Atualmente, passou a ser o método de escolha para investigar trombozes nas veias infrainguinais.^{4,31}

1.2. Justificativa do estudo

A realização de estudos para fornecer evidências primárias sobre a eficácia e segurança da terapia dupla com AAS e rivaroxabana em dose arterial na redução da incidência de TVP em pacientes pós-revascularização de membro inferior é plenamente justificada, abordando uma lacuna significativa na literatura e com potencial impacto na prática clínica.

Esses achados deixam exposta uma grande lacuna na literatura – como se deve conduzir a profilaxia antitrombótica dos pacientes após RMI?

Não se pode esquecer de que a intensificação da terapia antitrombótica sempre acarreta um aumento no risco de sangramento. Embora o perfil de sangramento da terapia dupla com rivaroxabana 2,5 mg duas vezes ao dia e AAS seja considerado aceitável em relação aos benefícios arteriais, é fundamental quantificar o risco de sangramento (maior e menor) especificamente no contexto da prevenção de TVP nesta população.^{11–13,24,36,39,41–43} Para tal, o Escore de sangramento IMPROVE é um modelo validado para identificar pacientes clínicos hospitalizados com risco de sangramento. Pacientes com pontuação inferior a 7 podem receber farmacoprofilaxia com segurança, enquanto aqueles com pontuação igual ou superior a 7, mas com alto risco de TEV, devem ter as decisões de profilaxia individualizadas e dinâmicas. Recentemente, ele foi validado também para paciente submetidos a cirurgias abdominais, mostrando uma boa correlação entre o seu escore e risco de sangramento maior dessa população de pacientes.⁴⁶

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo geral

Comparar a incidência de TEV nos pacientes submetidos a cirurgia de revascularização de membro inferior, entre o grupo que recebeu rivaroxabana 2,5 mg duas vezes ao dia associada ao AAS 100 mg uma vez ao dia e o grupo que recebeu mono ou dupla antiagregação plaquetária, trinta dias após a alta hospitalar.

2.2. Objetivos secundários

- a. Avaliar a incidência de TVP assintomática e sintomática entre os grupos de tratamento, conforme o tipo de procedimento realizado (angioplastia ou cirurgia aberta);
- b. Avaliar a frequência e a gravidade dos episódios de sangramento nos pacientes participantes do estudo, no grupo 1 e grupo 2, em 30 dias;
- c. Avaliar a mortalidade geral em 30 dias nos dois grupos.

3. CASUÍSTICA e MÉTODOS

3.1. Delineamento do estudo

Este foi um ensaio clínico, randomizado com alocação 1:1, modelo aberto, grupo paralelo, de intervenção terapêutica, unicêntrico, exploratório e incluiu pacientes internados no Departamento de Cirurgia Vascular do Hospital das Clínicas/Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares – Universidade Federal de Pernambuco (HC/EBSERH – UFPE), submetidos a revascularização de membros inferiores por angioplastia transluminal percutânea (ATP) ou cirurgia aberta, no período de abril de 2024 a agosto de 2025. A análise dos resultados foi realizada através dos princípios da análise por intenção de tratar (Intention-To-Treat - ITT).

A inclusão dos participantes ocorreu no momento da alta hospitalar, mediante a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Todos os dados do estudo foram coletados por meio de um formulário clínico de registro previamente estabelecido, utilizando a plataforma REDCap® (*Research Electronic Data Capture, REDCap® Consortium, Vanderbilt University Medical Center, Tennessee, EUA*). Foram obtidas informações demográficas, fatores de risco e características clínicas relacionadas às comorbidades dos pacientes. As avaliações clínicas foram realizadas por membro da equipe devidamente treinado, utilizando protocolos padronizados, incluindo exames de imagem quando clinicamente indicados.

O delineamento randomizado foi escolhido para reduzir vieses de seleção e garantir maior validade interna e está ilustrado na Fig. 2.

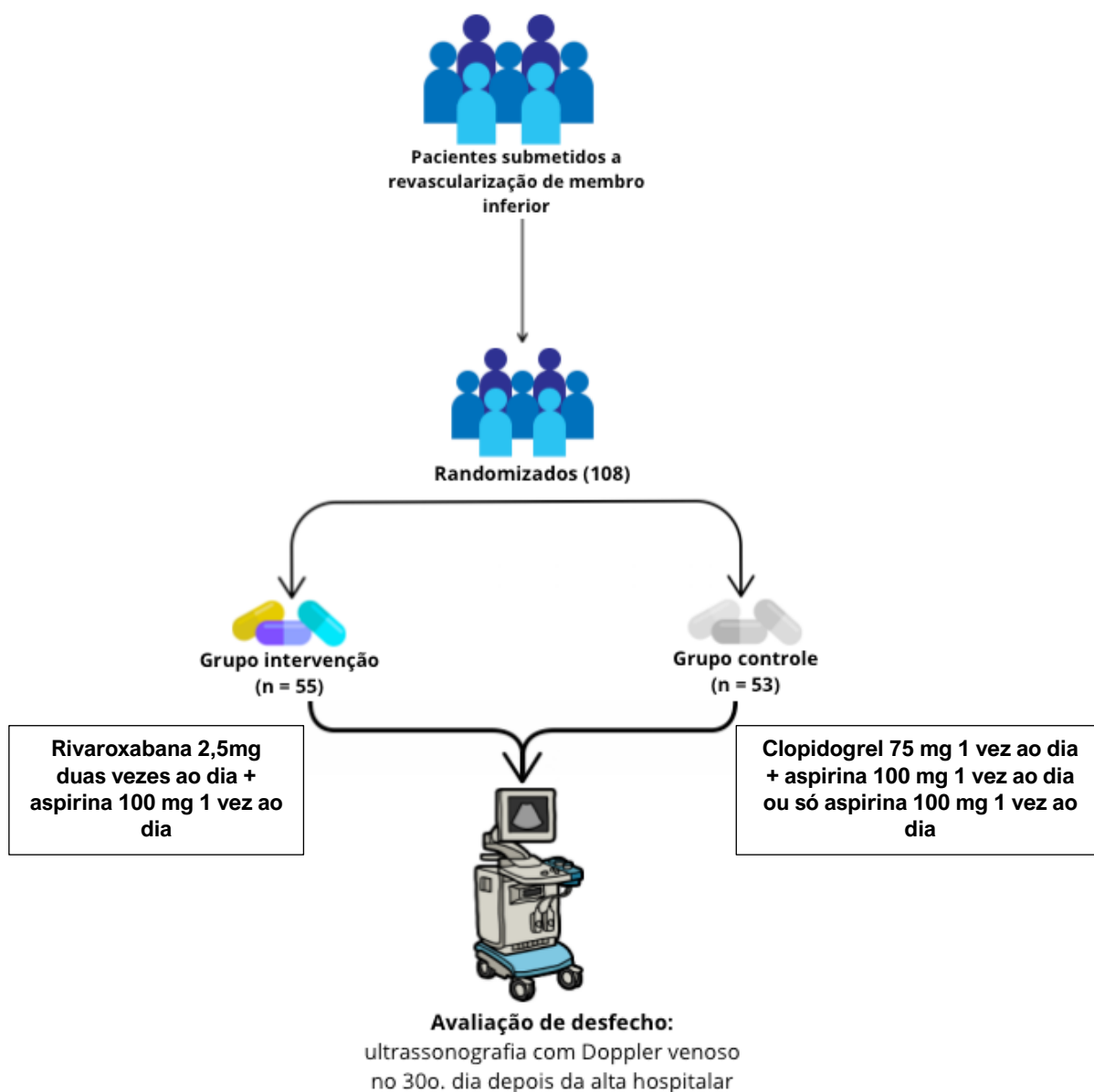


FIGURA 2 – Desenho do ensaio clínico.

3.2. População

A população do estudo foi composta por todos os pacientes internados na enfermaria de Cirurgia Vascular, do Hospital das Clínicas/Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares – Universidade Federal de Pernambuco (HC/EBERSH – UFPE) e que foram submetidos à cirurgia de revascularização arterial de membro inferior através de angioplastia (ATP) ou cirurgia aberta convencional, por possuírem

o diagnóstico de ICAM. Como cirurgia aberta convencional entende-se cirurgia por derivação em ponte com veia autóloga ou prótese. Se houvesse a necessidade de realizar endarterectomia, ela foi confeccionada durante a realização das anastomoses e nunca isolada. **É importante destacar que todos os pacientes submetidos a RMI receberam anticoagulação com HNF 5.000 UI no intra-operatório e trombopprofilaxia com enoxaparina 40 mg durante todo o período de internamento hospitalar.** A HBPM foi apenas suspensa no momento da alta hospitalar quando os pacientes foram randomizados para o grupo 1 ou 2 e receberam suas medicações anti-agregantes.

O tamanho da amostra obedeceu aos critérios da resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde. Considerando uma margem de erro de 5%, um nível de confiança de 95%, poder estatístico de 80% e uma prevalência assumida de 40% para tromboembolismo venoso (TEV), foi definido o total de 110 participantes, sendo 55 alocados para o grupo 1 e 55 para o grupo 2. A prevalência de 40% foi utilizada por estudo piloto com pacientes revascularizados dos membros inferiores que demonstrou uma incidência de TVP de 40% (estudo não publicado).

A amostra foi composta por todos os pacientes que foram submetidos a revascularização de membros inferiores, no período de abril de 2024 a setembro de 2025, no Serviço de Cirurgia Vascular do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco, afiliado da Empresa Brasileira de Serviços Hospitares.

A seleção dos participantes da pesquisa foi realizada de acordo com os critérios de inclusão e exclusão. A partir desta seleção, os participantes foram distribuídos, de forma randomizada, em Grupo 1 (G1 – grupo de mono ou dupla anti-agregação) e Grupo 2 (G2 – grupo que utilizou rivaroxabana 2,5 mg de 12/12h associada à aspirina 100 mg ao dia).

3.3. Critérios de Inclusão

Participantes adultos (maiores de 18 anos), sem limite de idade e independente do gênero, portadores de ICAM (definida pela presença de dor em repouso, ulcerações isquêmicas ou gangrena) de membro e submetidos a revascularização de membro, seja por ATP ou por cirurgia aberta em ponte, no Serviço de Cirurgia Vascular do HC/EBSERH – UFPE e que assinaram o TCLE (apêndice 3).

3.4. Critérios de exclusão

Foram excluídos do estudo os pacientes que:

1. apresentaram um evento de TEV sintomático durante o internamento – precisaram de anticoagulação plena e não mais profilática;
2. pacientes que possuíram alguma contraindicação para a utilização da Rivaroxabana;
3. coagulopatias conhecidas;

O fluxograma de inclusão, randomização, segmento e análise dos participantes da pesquisa estão de acordo com as orientações do CONSORT 2025 para publicação de ensaios clínicos randomizados.⁴⁷

Compensação e despesas dos participantes da pesquisa

Os participantes da pesquisa incluídos no presente estudo não receberam quaisquer formas de compensação financeira ou material pela sua participação, a qual ocorreu de forma voluntária e em conformidade com os princípios éticos estabelecidos pela resolução número 466, de 12 de dezembro de 2012, do Conselho Nacional de Saúde.

3.5. Procedimento de coleta de dados clínicos e randomização

Os pacientes foram randomizados em dois grupos: G1 e G2, utilizando um esquema de randomização computadorizado gerado previamente ao início do estudo, no site REDCap®.

- **Grupo 1:** pacientes submetidos à revascularização de membros inferiores por cirurgia aberta receberam AAS 100 mg uma vez ao dia; já os submetidos à ATP de membro receberam AAS 100 mg uma vez ao dia em combinação com clopidogrel 75 mg uma vez ao dia.
- **Grupo 2:** pacientes receberam rivaroxabana 2,5 mg duas vezes ao dia associada a AAS 100 mg uma vez ao dia, independentemente do tipo de procedimento de revascularização realizado (cirurgia aberta ou ATP).

As características basais dos pacientes foram documentadas e estes foram randomizados eletronicamente por meio do formulário clínico de registro na plataforma REDCap® (versão 11.0.3), seguindo uma alocação 1:1, balanceada através de blocos permutados de tamanhos variáveis. Este estudo foi conduzido em modelo aberto (*open-label*).

A lista de randomização foi gerada por meio do software validado REDCap®, garantindo ocultação da alocação através do uso de blocos de tamanhos variáveis. Para inclusão dos pacientes no estudo, os investigadores acessaram o site específico do ensaio clínico e preencheram um formulário médico padronizado. Após a randomização, o grupo no qual o paciente foi alocado era informado por telefone celular ao médico responsável pela alta e entrega de medicações. Todos os médicos que participaram do estudo realizando os procedimentos de alta e entregando as

medicações na alta, receberam treinamento antes do início do estudo. As medicações ficaram estocadas na enfermaria para utilização do médico responsável pela alta, conforme randomização. Dados sobre cada participante do estudo, códigos utilizados para a estatística e quaisquer outros materiais podem ser acessados no site do REDCap® (https://redcap.ufpe.br/redcap_v10.1.0/index.php?pid=29).

3.6. Procedimentos da Intervenção

Todos os pacientes admitidos na enfermaria de Cirurgia Vascular do HC/EBSERH – UFPE com indicação de revascularização de membros inferiores tiveram seus dados registrados no REDCap e foram classificados quanto ao risco de tromboembolismo venoso TEV, utilizando o Escore de *Caprini* para risco de tromboembolismo venoso^{48,49}, e quanto ao risco de sangramento, utilizando o Risco de sangramento IMPROVE.⁴⁶ Após essa avaliação, os pacientes foram randomizados para o grupo 1 (AAS isoladamente ou AAS 100 mg/dia mais clopidogrel 75 mg/dia) ou para o grupo 2 (rivaroxabana 2,5 mg duas vezes ao dia mais AAS 100 mg uma vez ao dia).

Na alta hospitalar, os pacientes receberam suas prescrições, receberam as medicações anticoagulantes e/ou antiagregantes plaquetários e tiveram sua consulta de seguimento agendada para o 30º dia pós-operatório, ocasião em que foi realizado exame de ultrassonografia venosa de membros inferiores, com o objetivo de identificar a presença de trombose venosa profunda (TVP), independentemente da apresentação clínica de sintomas (Fig. 2).

Caso um evento de TEV fosse identificado no momento da alta hospitalar, o paciente era classificado como portador de TEV intra-hospitalar e,

consequentemente, excluído do estudo. A partir desse momento, era instituída anticoagulação plena em substituição à profilática.

Escore de risco de Caprini^{48,49}

Para avaliação do risco de TEV, o Escore de risco de Caprini para risco de tromboembolismo venoso foi aplicado por profissionais treinados antes do procedimento de revascularização de membros inferiores. Trata-se de uma ferramenta clínica validada, desenvolvida para estratificar o risco de TEV em pacientes cirúrgicos, levando em consideração fatores relacionados ao histórico do paciente, comorbidades e ao tipo de procedimento realizado. Essa estratificação individualizada permite decisões mais precisas quanto à profilaxia.

Escore de risco de sangramento IMPROVE⁴⁶

Para avaliação do risco de sangramento, o Escore de risco de sangramento IMPROVE foi aplicado por profissionais treinados antes da revascularização de membro inferior. Um escore ≥ 7 foi classificado como alto risco para sangramento, enquanto escore < 7 foi considerado baixo risco. Esta ferramenta validada permite estimar a probabilidade de complicações hemorrágicas com base em múltiplos fatores, incluindo características do paciente, histórico médico e tipo de procedimento cirúrgico.

Ultrassonografia venosa com Doppler dos membros inferiores

Para identificação de eventos de TEV, os pacientes compareceram à consulta de seguimento no 30º dia pós-operatório, conforme protocolo de rotina do Serviço de Cirurgia Vascular do HC/EBSERH – UFPE. Nesta visita, todos os pacientes foram

submetidos à ultrassonografia venosa de membros inferiores realizada por dois especialistas capacitados, independentemente da presença de sintomas. Um médico realizava a primeira avaliação e o segundo médico realizava a mesma avaliação a seguir, no mesmo momento. Caso existisse alguma discordância, os médicos discutiam os resultados e entravam em comum acordo no momento da avaliação. Esse exame permite a detecção de TVP por meio da avaliação do fluxo sanguíneo e da identificação de trombos no sistema venoso. O exame de ultrassonografia com Doppler (USD), aparelho da marca Mindray®, modelo Resona I9, seguiu protocolo padronizado, incluindo avaliação de veias femorais, poplíteas, tibiais e musculares, além das veias ilíacas e veia cava inferior com documentação fotográfica e registro em banco de dados.

Para a realização do USD para pesquisa de trombose venosa de membros inferiores, o participante da pesquisa permanece em decúbito dorsal. Com um transdutor curvilíneo de baixa frequência, inicia-se o exame pelas veias abdominais – veia cava inferior, veias ilíacas comuns, internas e externas. Para as veias abdominais, utiliza-se o modo B (brilho), o modo Doppler colorido e espectral para avaliar cada segmento de veia. Em seguida, troca-se o transdutor por um linear de alta frequência e se avalia o membro inferior direito a partir da veia femoral comum, passando pelas veias femoral, femoral profunda, poplítea, gastrocnêmias mediais e laterais, soleares, tibiais anteriores, tronco tíbio-fibular venoso, tibial posterior, fibulares e veias plantares. Nas infrainguinais, além do fluxo em cores e do espectro de velocidade, realizou-se a compressão com o transdutor de USD a cada três a cinco centímetros para se investigar a perviedade das veias. A presença de compressibilidade total da veia é o sinal mais característico e seguro de que não há trombose venosa no segmento estudado. A cor ao Doppler colorido deve preencher

totalmente a luz do vaso, sem que ocorram áreas sem preenchimento. O fluxo venoso normal é modulado pela respiração e, no segmento infradiafragmático, aumenta com a expiração. Ao término da avaliação do membro inferior direito, todo o procedimento é repetido no membro inferior esquerdo.^{1,31,50–52}

Nas fig. 3 a 5, estão ilustradas imagens de fotos realizadas nos participantes da pesquisa que foram submetidos ao exame de USD venoso de membros inferiores e abdome.

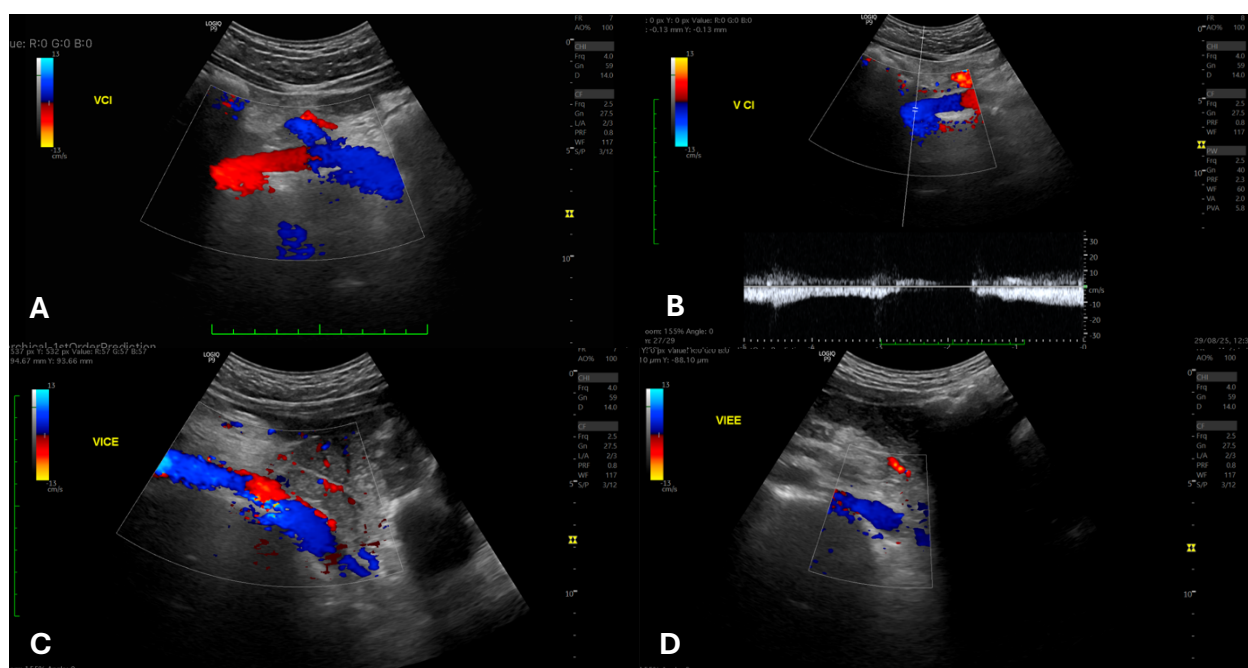


FIGURA 3 – Exemplos de imagens normais colhidas de ultrassonografia com efeito Doppler colorido das veias intra-abdominais dos participantes do ensaio clínico.

Legendas: VCI = veia cava inferior; VICE = veia íliaca comum esquerda; VIEE = veia íliaca externa esquerda.

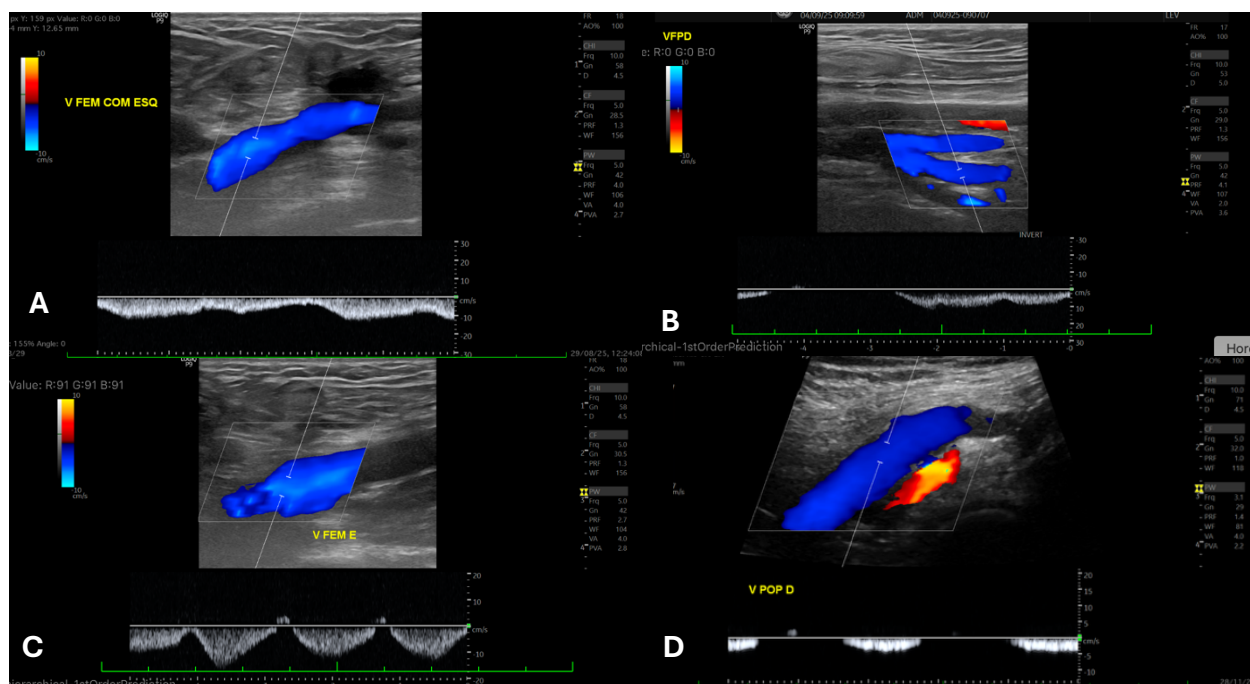


FIGURA 4 – Exemplos de imagens normais colhidas de ultrassonografia com efeito Doppler colorido das veias infra-inguinais dos participantes do ensaio clínico.

V FEM COM ESQ = veia femoral comum esquerda; VFPD = veia femoral profunda direita; V FEM E = veia femoral esquerda; V POP D = veia poplítea direita.

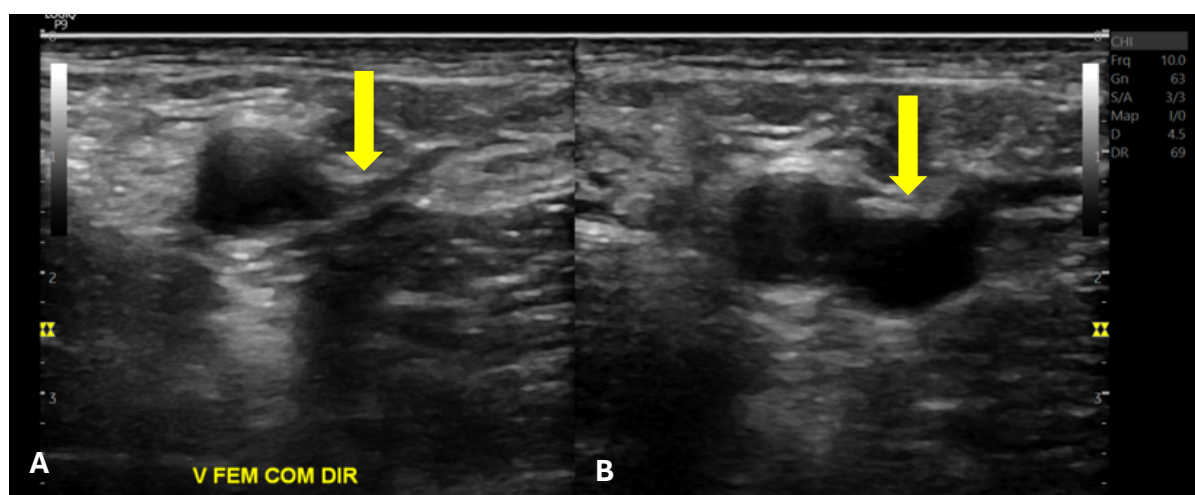


FIGURA 5 – Exemplos de imagens normais colhidas de ultrassonografia em modo B dos vasos femorais comuns à direita. A – Compressão venosa (seta); B – sem compressão venosa (seta).

V FEM COM DIR = veia femoral comum direita

Pacientes que desenvolveram sintomas sugestivos de TEV antes da consulta agendada foram orientados quando a utilização de anticoagulação plena com rivaroxabana.

3.7. Análise Estatística

Foi realizada a análise descritiva dos dados por meio de frequências absolutas (n) e relativas (%), medidas de tendência central (média e mediana) e dispersão (desvio-padrão [DP], mínimo e máximo).

Para as variáveis independentes quantitativas foi aplicado o teste de Shapiro-Wilk, a fim de verificar a aderência a curva normal e, como as variáveis não apresentaram normalidade, a comparação entre os grupos, G1 e G2, foi realizada pelo teste não paramétrico de Mann-Whitney. Quando variáveis independentes qualitativas, aplicou-se os testes de associação pelo Qui-quadrado ou Exato de Fisher, nos casos de valores esperados menores ou iguais a 5.

A análise de regressão de Cox foi utilizada para estimar as *hazard ratios* (HR) e seus respectivos intervalos de 95% de confiança (IC 95%) para o desfecho presença de TEV. O tempo de seguimento foi considerado entre a data da alta hospitalar até o exame de ultrassom. As variáveis significativas na análise univariada e aquelas com $p < 0,20$, foram submedidas a modelagem múltipla pela técnica Backward.

Foi assumido um nível descritivo para a significância estatística de 5% ($p < 0,050$). A análise foi realizada no programa RStudio versão 4.1.2.

Os resultados estão apresentados por meio de tabelas e gráficos. Algumas imagens estão apresentadas, porém observando as recomendações da Resolução 466 de 2012 do Conselho Nacional de Saúde, quanto à preservação do anonimato dos participantes da pesquisa.

Houve análise parcial dos resultados para avaliar a incidência de sangramentos e de TEV e, assim, determinar a segurança do estudo e prosseguir com ele. Essa análise parcial aconteceu após seis meses do início da coleta de dados.

Variáveis

Foram avaliadas as seguintes variáveis qualitativas nominais: gênero; estado civil; diagnóstico pré-operatório; procedimento cirúrgico; tipo de anestesia; profilaxia para TEV no internamento; sangramento; necessidade de reoperação; internamento em unidade de terapia intensiva (UTI); *diabetes mellitus* (DM); hipertensão arterial sistêmica (HAS); doença arterial coronariana (DAC); doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC); tabagismo; infarto agudo do miocárdio (IAM); cateter venoso central (CVC); imobilidade; acidente vascular cerebral (AVC); doença renal crônica (DRC); malignidade em atividade; trombofilias; varizes de membros inferiores; doença inflamatória intestinal (DII), sepse; TEV prévio. Além da quimioprofilaxia no pós-operatório com AAS apenas ou AAS + Rivaroxabana de 2,5 mg (duas vezes ao dia).

Como variáveis qualitativas ordinais avaliadas foram: o índice de massa corpórea (IMC) e a classificação de estado físico ASA (Sociedade Americana de Anestesiologistas).

As variáveis quantitativas discretas são: o Escore de Caprini^{48,53}; o *Improve Score Bleeding Risk*⁴⁶ e o número de TEV após a alta hospitalar.

As variáveis quantitativas contínuas foram compostas por: idade; peso; altura; duração da cirurgia e tempo de internamento na UTI.

No presente estudo, a variável independente é o uso do tratamento padrão ou AAS associado a Rivaroxabana 2,5 mg, duas vezes ao dia. E a variável dependente

serão os eventos de TEV e que foram detectados pela ultrassonografia com Doppler venoso realizada aos 30 dias após a alta. Para análise estatística, será utilizado o Teste Qui-Quadrado de Pearson que comparou essas duas variáveis.

3.8. Armazenamento De Dados Coletados

Os dados foram colhidos através de questionário digital, para o qual o instrumento de coleta de dados foi transferido. Para o questionário digital, foi utilizado o site REDCap®.

Os resultados obtidos estão mantidos sob controle, não permitindo a divulgação com a identificação dos participantes, garantindo a privacidade quanto aos dados confidenciais envolvidos.

Os dados da coleta estão armazenados no computador pessoal da pesquisadora principal, Gabriela de Oliveira Buril, situado no endereço: Rua Tabaiaries, 400, Ilha do Retiro, Recife – Pernambuco, Via Capibaribe, Apartamento 2402, Torre B, CEP 50.750-230. Os dados estão sob a sua responsabilidade e serão armazenados pelo período mínimos de cinco anos. Nesse período, os dados ficarão disponíveis para quaisquer consultas.

3.9.Considerações éticas

Riscos

Os riscos foram associados ao aumento do sangramento ao se utilizar a medicamentos antiagregantes e/ou anticoagulantes. Para minimizar o risco de sangramento, utilizou-se o tratamento padrão utilizado na literatura para o GC e a associação de AAS + Rivaroxabana 2,5 mg, duas vezes ao dia para o GE. A associação de AAS + Rivaroxabana 2,5 mg, duas vezes ao dia foi testada nos

Estudo VOYAGE PAD e se mostrou segura para os pacientes revascularizados de membros inferiores, com incidência de sangramento maior em torno de 1,9 %. O GC desse estudo apresentou um risco de sangramento maior de 1,35%. O que demonstra uma boa segurança dessa associação de drogas. Nesse estudo, os investigadores estimam ainda que a cada 10.000 pacientes tratados por um ano, foram prevenidos 181 eventos cardiovasculares maiores ou efeitos adversos de membro, às custas de 29 sangramentos maiores ¹¹. Além do acompanhamento pós-operatório e a orientação de retornar ao SPA se houve qualquer sinal de sangramento ou desconforto.

Benefícios

As medicações antiagregante (sendo o AAS o mais antigo e estudado deles) são fundamentais para evitar as complicações trombóticas arteriais e manter a perviidade das cirurgias de revascularização de membros inferiores, já com bastante evidência clínica. ⁵⁴ Não se admite realizar o pós-operatório de uma revascularização, endovascular ou aberta, sem o uso de antiagregantes. O uso do AAS por tempo indeterminado faz parte do protocolo da Sociedade Brasileira de Angiologia e de Cirurgia Vascular e dos Consensos mundiais.

Para angioplastias de membros inferiores, não há ainda um consenso na literatura que indique a melhor conduta antiagregante no pós-operatório, principalmente, quando não se utilizam *Stents*. Como no nosso serviço utiliza-se a associação de AAS + Clopidogrel para todos os pacientes submetidos a angioplastia, o GC para os pacientes submetidos a ATP foi composto de AAS + Clopidogrel e o GE foi composto de AAS + Rivaroxabana.

As complicações relacionadas a TEV nos pacientes revascularizados têm se

mostrado altas após a alta hospitalar porque, historicamente, esses pacientes mantêm uma reduzida mobilidade e deambulação pela própria dor e necrose decorrente da CLTI ⁵⁵. Associada a um grande número de comorbidades.

A Rivaroxabana tem segurança comprovada para profilaxia do TEV e baixa incidência de complicações hemorrágicas já amplamente estudada. ^{11–13,24,36,42,56–58}

3.10. Aprovação ética e registro do ensaio clínico

O estudo foi conduzido de acordo com os princípios da Declaração de Helsinque e as resoluções do Conselho Nacional de Saúde.

Todas as pessoas que se submetem a esse tipo de pesquisa recebem a proteção da Comissão de Ética em Pesquisa (CEP), que é composto por um grupo de médicos, dentistas, enfermeiros e outros profissionais que fiscalizam como estão sendo feitos esses tratamentos e como estão as pessoas que estão sendo tratadas. O Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da Universidade Federal de Pernambuco está situado no endereço: Avenida Prof. Moraes Rego, 1235, Bloco C - 3º Andar - Cidade Universitária, Recife-PE, Brasil CEP: 50670-901, Tel.: (81) 2126.3743 – e-mail: cepsh.hc-ufpe@ebserh.gov.br.

O protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco sob o número: 6.639.739 e CAAE: 77069024.9.0000.8807.

Este ensaio clínico foi registrado prospectivamente no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC) sob o número de registro: RBR-6mctrm2 (<https://ensaiosclinicos.gov.br/observador/submissao/sumario/16016>) e no site *clinicaltrials.gov* sob o registro de NCT06873321

(<https://clinicaltrials.gov/study/NCT06873321?term=NCT06873321&viewType=Table&rank=1>).

Todos os participantes da pesquisa só foram incluídos quando concordaram com os termos da pesquisa e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

Qualquer participante da pesquisa que apresentou sintomas de TEV ou sangramentos durante ou após o período da pesquisa, foi encaminhado imediatamente ao Serviço de Pronto-Atendimento (SPA) do HC/EBSERH-UFPE. O SPA do HC/EBSERH-UFPE funciona 24 horas por dias, todos os dias da semana. Ao ser atendido, o seu médico assistente foi comunicado imediatamente e tomou as medidas cabíveis.

3.11. Seguimento

Após os 30 dias de acompanhamento, os pacientes continuaram a tomar as medicações de estudo, AAS + clopidogrel ou rivaroxabana em dose arterial + AAS. Os pacientes continuaram a ser atendidos regularmente e mensalmente pelos preceptores da equipe de cirurgia vascular do HC/EBSERH-UFPE.

3.12. Financiamento

Este ensaio clínico foi conduzido de maneira independente, não tendo recebido apoio financeiro de indústrias farmacêuticas, fabricantes de dispositivos ou quaisquer outras entidades comerciais. O estudo recebeu suporte modesto da *Science Valley Research Institute*, São Paulo, Brasil (pagamento dos funcionários de suporte). Os custos decorrentes da realização do estudo foram integralmente assumidos pelos próprios pesquisadores.

4. RESULTADOS

Foram analisados 108 pacientes, sendo 53 alocados no grupo 1 e 55 no grupo 2. O diagrama CONSORT está representado na fig. 6a. Os desfechos de trombose venosa profunda (desfecho primário) e sangramento e óbito (desfecho secundário) encontram-se descritos na fig. 6b.

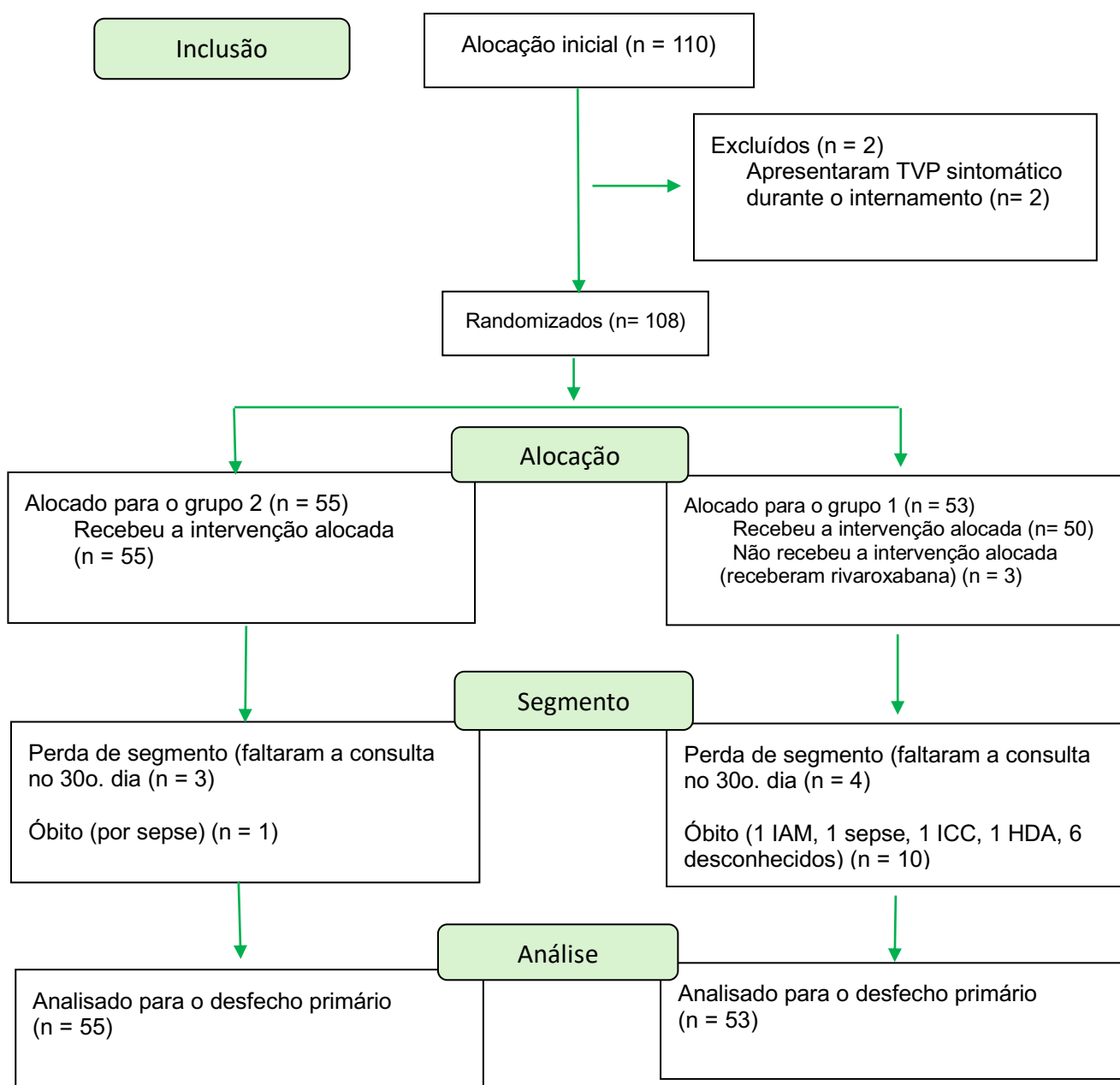


FIGURA 6a – Diagrama de fluxo pelo CONSORT 2025.⁴⁷ Legenda: USG = ultrassonografia com Doppler; TVP = trombose venosa profunda; IAM = infarto agudo do miocárdio; EP = embolia pulmonar; ICC = insuficiência cardíaca congestiva; HDA = hemorragia digestiva alta.

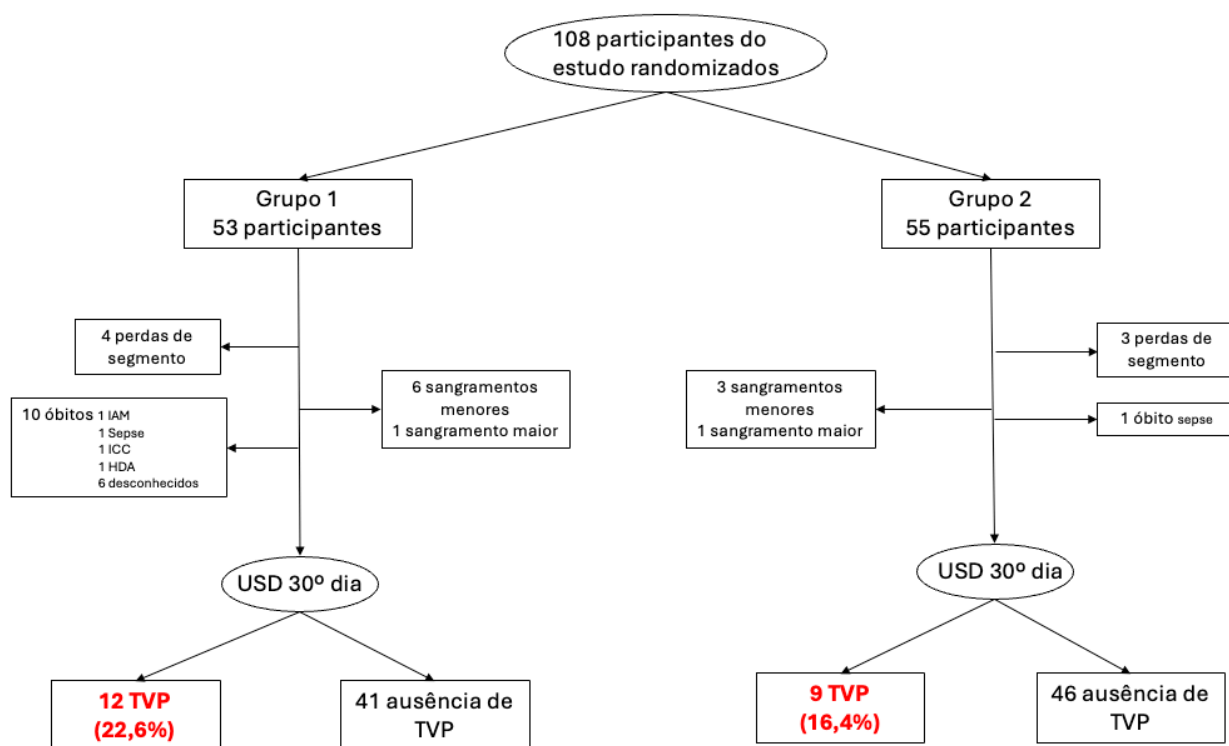


FIGURA 6b – Fluxograma de análise dos pacientes alocados em cada grupo após a randomização com os resultados do desfecho primário e secundário. Legenda: USG = ultrassonografia com Doppler; TVP = trombose venosa profunda; IAM = infarto agudo do miocárdio; ICC = insuficiência cardíaca congestiva; HDA = hemorragia digestiva alta.

Dos 108 participantes da pesquisa randomizados, 62% do gênero masculino. A média de idade foi de 67,4 anos de idade (DP = 9,5). Verifica-se na Tab. 1 que era bastante homogênea, porém, foi heterogênea em relação ao gênero. Dos participantes do estudo, 63,4% das mulheres estavam no grupo 2 enquanto 36,6% foram alocadas no grupo 1 ($p = 0,042$).

TABELA 1 – Características clínicas basais dos participantes da pesquisa (*continua*).

Variáveis	Categorias	Total		Grupos				p
				1		2		
		n	%	n	%	n	%	
Gênero	masculino	67	62,0	38	71,7	29	52,7	0,042
	feminino	41	38,0	15	28,3	26	47,3	
Idade no internamento	Média (DP)	67,4 (9,5)		67,3 (9,7)		67,5 (9,5)		0,703
	Mediana [Mín – máx]	68,3 [36,5 – 84,9]		68,5 [49,2 – 84,9]		68,1 [36,5 – 84,8]		
Raça	Branca	19	17,6	9	17,0	10	18,2	1,00*
	Preto	7	6,5	3	5,7	4	7,3	
	Pardo	82	75,9	41	77,4	41	74,5	
IMC (kg/m2)	Média (DP)	25,3 (4,5)		25,4 (4,2)		25,2 (4,9)		0,567
	Mediana [Mín – máx]	25,0 [16,1 – 37,0]		25,2 [16,1 – 37,0]		24,4 [16,8 – 35,9]		
Tabagista	Nunca fumou	41	38,3	23	43,4	18	33,3	0,252
	Ex-tabagista	43	40,2	22	41,5	21	38,9	
	Tabagista	23	21,5	8	15,1	15	27,8	
Diagnóstico	Aneurisma de poplíteia	3	2,8	0	0,0	3	5,5	0,175*
	Isquemia crítica	100	92,6	52	98,1	48	87,3	
	Oclusão arterial aguda	1	0,9	0	0,0	1	1,8	
	outros	4	3,4	1	1,9	3	5,5	
Classificação Rutherford	0	1	0,9	0	0,0	1	1,8	0,691*
	5	91	84,2	46	86,8	45	81,8	
	6	16	14,8	7	13,2	9	16,4	
Procedimento submetido	Cirurgia Aberta	33	30,6	16	30,2	17	30,9	0,939
	Cirurgia Híbrida	15	13,9	8	15,1	7	12,7	
	Endovascular	60	55,6	29	54,7	31	56,4	
	Média (DP)	115,6 (56,3)		121,8 (59,3)		109,5 (53,2)		
Duração do procedimento (minutos)	Mediana [Mínimo – máximo]	108,5 [20 – 300]		120 [44 – 300]		100 [20 – 240]		0,272
ASA	I	1	0,9	0	0,0	1	1,8	0,926*
	II	7	6,5	4	7,7	3	5,5	
	III	97	90,7	47	90,4	50	90,9	
	IV	2	1,9	1	1,9	1	1,8	
Tipo anestesia	geral	15	13,9	10	18,9	5	9,1	0,300*
	local	5	4,6	3	5,7	2	3,6	
	local +	64	59,3	27	50,9	37	67,3	

	sedação							
	raquianestesia	24	22,2	13	24,5	11	20,0	
TEV profilaxia durante o internamento	Não	1	0,9	0	0,0	1	1,8	1,00*
	Sim	107	99,1	53	100,0	54	98,2	

TABELA 1 – Características clínicas basais dos participantes da pesquisa (*continuação*).

Tabela 1. Características clínicas básicas dos participantes da pesquisa (continuação).								
Variáveis	Categoria	Total		Grupos				p
		n	%	1		2		
				n	%	n	%	
Sangramentos durante o internamento	Não	108	100,0	53	100,0	55	100,0	xx

xx= não foi possível realizar análise inferencial; * teste Exato de Fisher.

IMC = índice de massa corpórea; ASA = *American Society of Anesthesiologists*; DP = desvio padrão.

Neste estudo, foram diagnosticadas à USD 21 TVPs no 30º dia de pós-operatório. A incidência de TVP no grupo 1 foi de 22,6% e 16,4% no grupo 2, o risco relativo (RR) foi de 0,72 (95% IC = 0,33 – 1,57), sem diferença estatisticamente significativa ($p = 0,412$). Com esses valores, observou-se que foi necessário tratar (NNT) 16 pacientes para evitar uma TVP. Verificaram-se 11 óbitos durante o período de acompanhamento dos participantes da pesquisa. Dez deles (90,9%) registraram-se no grupo 1 e apenas um (9,1%) no grupo 2 ($p = 0,008$). Dentre os óbitos registrados, dois dos óbitos registrados foram decorrentes de causas cardiovasculares e pertenceram ao grupo 1. Os resultados relacionados ao desfecho primário estão apresentados na Tab. 2.

TABELA 2 – Incidência de trombose venosa profunda no grupo 1 e grupo 2.

TABELA 2 Incidência de trombose venosa profunda no grupo 1 e grupo 2.									
Desfecho		Total		Grupos				RR 95% IC	p
				1		2			
		n	%	n	%	n	%		
TVP após alta	Não	87	80,5	41	77,4	46	83,6	0,72 (0,33-1,57)	0,413
	Sim	21	19,5	12	22,6	9	16,4		
Total			100,0		100,0		100,0		

* teste Qui-quadrado.

TVP = trombose venosa profunda; RR = risco relativo; IC = intervalo de confiança.

A Tab. 3 apresenta a distribuição de óbitos por todas as causas. Houve um total de 11 óbitos no período de 30 dias de acompanhamento, desse, dez óbitos aconteceram no G1, enquanto o G2 possuiu apenas um óbito (18,9% versus 1,8%; $p = 0,0233$), com risco relativo de 0,096 (95% IC 0,013-0,727).

TABELA 3 – Distribuição de óbitos entre os grupos 1 e 2.

Desfecho		Total		Grupos				RR 95% IC	p
				1		2			
		n	%	n	%	n	%		
Óbito	Não	97	89,8	43	81,1	54	98,2	0,096	(0,013-0,727) 0,0233*
	Sim	11	10,2	10	18,9	1	1,8		
Total		108	100	53	100	55	100		

* teste Exato de Fisher.

RR = risco relativo; IC = intervalo de confiança.

Em relação aos desfechos secundários de segurança (sangramento) constatou-se o total de 11 sangramentos no estudo (10,2%), sendo a incidência maior no grupo 1 (17,1%) em relação ao grupo 2 (7,8%), sem diferença estatística entre os grupos. Houve dois eventos de sangramentos maiores, um em cada grupo (2,5% no grupo 1 e 1,9% no grupo 2), sem diferença estatística. Somando os sangramentos clinicamente relevantes (sangramento maior mais sangramento não, clinicamente relevante), existiu um aumento de percentual no G2 (3,6% versus 1,9%; RR = 1,93; 95%IC[0,18-20,63]; $p = 0,59$; NNT = 57). Os resultados do desfecho de segurança estão apresentados na Tab. 4.

TABELA 4 – Incidência de sangramento no grupo 1 e grupo 2.

		Total		Grupos				RR 95% IC	p
Tipos de Sangramentos	Categorias	n	%	1		2			
				n	%	n	%		
Todos os sangramentos	Não	97	89,8	46	86,8	51	92,7	0,55	0,317
	Sim	11	10,2	7	13,2	4	7,3	(0,17-1,77)	
Sangramento maior	Não	106	98,1	52	98,1	54	98,2	0,96	0,979
	Sim	2	1,9	1	1,9	1	1,8	(0,06-15,01)	

Sangramento não maior clinicamente relevante	Não	107	99,1	53	100	54	98,2	2,89	
	Sim	1	0,9	0	0	1	1,8	(0,12-69,48)	0,512
Sangramento menor	Não	10	92,6	47	88,7	53	96,4	0,32	
	Sim	8	7,4	6	11,3	2	3,6	(0,07-1,52)	0,152

* teste Exato de Fisher. RR = risco relativo; IC = intervalo de confiança.

A fig. 7 ilustra de modo resumido os principais resultados primários do estudo.

Incidência de 22,6% de eventos trombóticos no grupo controle e de 16,4% no grupo rivaroxabana + aspirina, com uma redução absoluta de risco de 6,2%, benefício líquido de 6,3% e redução de risco relativo de 28%, sem aumento de sangramentos maiores.

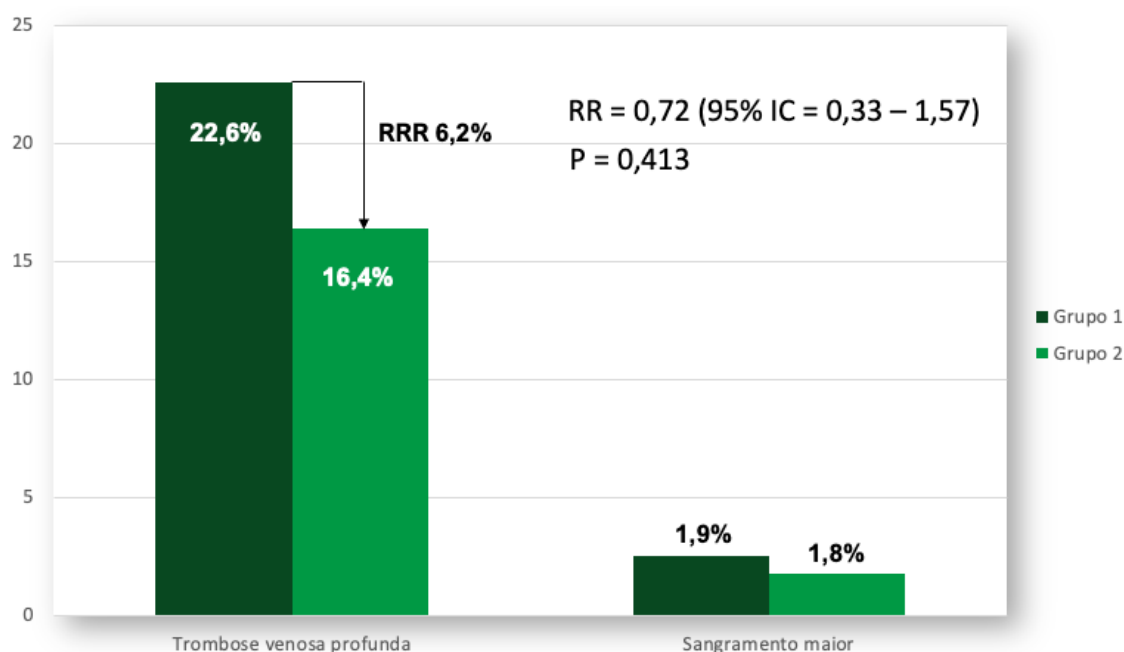


FIGURA 7. Comparação entre os grupo 1 e 2 e o percentual de trombose venosa profunda e sangramento maior.

A Tab. 5 ilustra as características basais dos participantes da amostra quanto ao Escore de risco de sangramento IMPROVE. Pode-se notar que a amostra foi bastante homogênea e não se detectaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos quando aos fatores de risco de sangramento.

TABELA 5 – Características clínicas basais dos participantes da pesquisa em relação ao Escore de risco de sangramento IMPROVE.

Escore de risco de sangramento	Categorias	Total		Grupos				p
				1		2		
		IMPROVE	n	%	n	%	n	
Risco para sangramento	Não	107	99,1	53	100,0	54	98,2	1,00*
	Sim	1	0,9	0	0,0	1	1,9	
Úlcera gastrointestinal ativa	Não	108	100,0	53	100,0	55	100,0	xx
Hemorragia 3 meses antes da internação	Não	108	100,0	53	100,0	55	100,0	xx
Plaquetas 50.000mm3	Não	108	100,0	53	100,0	55	100,0	xx
Idade 85 anos versus 40	Não	104	96,3	50	94,3	54	98,2	0,359*
	Sim	4	3,7	3	5,7	1	1,8	
Insuficiência hepática (INR > 1,5)	Não	106	98,1	52	98,1	54	98,2	1,00*
	Sim	2	1,9	1	1,9	1	1,8	
Insuficiência renal severa (TFG < 30 versus > 60 ml/min)	Não	107	99,1	52	98,1	55	100,0	0,491*
	Sim	1	0,9	1	1,9	0	0,0	
Internamento em UTI	Não	86	79,6	41	77,4	45	81,8	0,565
	Sim	22	20,4	12	22,6	10	18,2	
Cateter venoso central	Não	99	91,7	49	92,5	50	90,9	1,00*
	Sim	9	8,3	4	7,5	5	9,1	
Doença reumatológica	Não	107	99,1	53	100,0	54	98,2	1,00*
	Sim	1	0,9	0	0,0	1	1,8	
Câncer ativo	Não	106	98,1	51	96,2	55	100,0	0,238*
	Sim	2	1,9	2	3,8	0	0,0	
Idade 40 – 84 anos versus < 40 anos	Não	14	13,0	10	18,9	4	7,3	0,073
	Sim	94	87,0	43	81,1	51	92,7	
Sexo masculino	Não	43	39,8	16	30,2	27	49,1	0,045
	Sim	65	60,2	37	67,3	32	52,5	
Insuficiência renal moderada (TFG 30-59 versus 60 ml/min)	Não	104	96,3	50	94,3	54	98,2	0,359*
	Sim	4	3,7	3	5,7	1	1,8	

xx= não foi possível realizar análise inferencial; * teste Exato de Fisher.

INR = International normalized ratio; TFG = taxa de filtração glomerular; UTI = unidade de terapia intensiva.

Na Tab. 6 estão descritas as comorbidades dos participantes da pesquisa. Não houve diferença estatisticamente significativa para a maioria das variáveis analisadas, exceto, pela presença ou ausência de *diabetes mellitus (DM)*. Em

relação a presença de DM, o G1 era composto de 94,3% de diabéticos e o G2, por 80,0%, com $p = 0,027$.

TABELA 6 – Características clínicas basais dos participantes da pesquisa quando às comorbidades.

Variáveis	Categorias	Total		Grupos				p
				1		2		
		n	%	n	%	n	%	
Reoperação *	Não	102	94,4	49	92,5	53	96,4	0,433*
	Sim	6	5,6	4	7,5	2	3,6	
UTI *	Não	72	66,7	31	58,5	41	74,5	0,077
	Sim	36	33,3	22	41,5	14	25,5	
Dias de UTI	Média (DP)	2,2 (1,3)		2,4 (1,4)		1,8 (10)		0,180
	Mediana [Mín – máx]	2,0 [1 – 6]		2,0 [1 – 6]		1,5 [1 – 4]		
<i>Diabetes mellitus</i>	Não	14	13,0	3	5,7	11	20,0	0,027
	Sim	94	87,0	50	94,3	44	80,0	
Hipertensão arterial sistêmica	Não	23	21,3	10	18,9	13	23,6	0,545
	Sim	85	78,7	43	81,1	42	76,4	
Doença arterial coronariana	Não	93	86,1	46	86,8	47	85,5	0,841
	Sim	15	13,9	7	13,2	8	14,5	

xx= não foi possível realizar análise inferencial; * teste Exato de Fisher.

UTI = Unidade de terapia intensiva; DP = desvio padrão.

Diante do achado da diferença estatística em relação a presença de DM entre os grupos, foi realizada a avaliação estratificada para identificar se o DM foi fator de risco independente para TVP. Na Tab. 7, nota-se que o DM não é um fator de risco isolado para TVP, não sendo necessário ajustar o modelo de análise estatística.

TABELA 7 – Comparação entre os grupos 1 e 2 quando a incidência de trombose venosa profunda estratificado por *diabetes mellitus*.

		Total		Grupos				RR 95%IC	p
		n	%	1		2			
				n	%	n	%		
Ausência de <i>diabetes mellitus</i>									
TVP após a alta	Não	11	78,6	3	100,0	8	72,7	0,273	1,00*
	Sim	3	21,4	0	0,0	3	27,3		

Total			100,0	3	100,0	11	100,0		
Presença de <i>diabetes mellitus</i>									
TVP após a alta	Não	76	80,9	38	76,0	38	86,4	0,568	
	Sim	18	19,1	12	24,0	6	13,6	0,233-1,387	0,214
Total		108	100,0	50	100,0	44	100,0		

xx= não foi possível realizar análise inferencial; * teste Exato de Fisher.

TVP = trombose venosa profunda; RR = risco relativo; IC = intervalo de confiança.

Ao se analisar as características clínicas relacionadas ao risco de TEV utilizando as variáveis que compõe o escore de Caprini, não houve diferença estatística em nenhuma delas. Novamente, evidenciando-se uma amostra bastante homogênea. Veja Tab. 8.

TABELA 8 – Características clínicas basais dos participantes da pesquisa quando ao risco de TEV.

Variáveis	Categorias	Total		Grupos				p
				1		2		
		n	%	n	%	n	%	
Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica	Não	107	99,1	53	100,0	54	98,2	1,00*
	Sim	1	0,9	0	0,0	1	1,8	
Infarto Agudo do Miocárdio 1 mês	Não	108	100,0	53	100,0	55	100,0	xx
	Imobilidade prolongada							
Uso de cateter venoso central	Não	92	85,2	43	81,1	49	89,1	0,244
	Sim	16	14,8	10	18,9	6	10,9	
Acidente vascular cerebral 1 mês	Não	97	89,8	47	88,7	50	90,9	0,702
	Sim	11	10,2	6	11,3	5	9,1	
Doença renal crônica*	Não	107	99,1	52	98,1	55	100,0	0,491*
	Sim	1	0,9	1	1,9	0	0,0	
Doença renal crônica*	sem DRC	101	93,5	47	88,7	54	98,2	0,086*
	2	2	1,9	1	1,9	1	1,8	
	3	3	2,8	3	5,7	0	0,0	
	4	2	1,9	2	3,8	0	0,0	
Malignidade em atividade	Não	106	98,1	51	96,2	55	100,0	0,238*
	Sim	2	1,9	2	3,8	0	0,0	
Trombofilia	Não	108	100,0	53	100,0	55	100,0	xx
Veia varicosas de grosso calibre	Não	106	98,1	51	96,2	55	100,0	0,238*
	Sim	2	1,9	2	3,8	0	0,0	
Doença inflamatório intestinal	Não	107	99,1	53	100,0	54	98,2	1,00*
	Sim	1	0,9	0	0,0	1	1,8	
Sepse	Não	108	100,0	53	100,0	55	100,0	xx
Tromboembolismo prévio	Não	104	96,3	51	96,2	53	96,4	1,00*
	Sim	4	3,7	2	3,8	2	3,6	
Caprinis Score 7 *	< 7	74	68,5	36	67,9	38	69,1	0,896

≥ 7 34 31,5 17 32,1 17 30,9

xx= não foi possível realizar análise inferencial; * teste Exato de Fisher.

UTI = Unidade de terapia intensiva; DRC = doença renal crônica; DP = desvio padrão.

Ao observar a Tab. 9, foram identificadas maiores frequências de perda de seguimento no grupo 1, sem diferença estatística ($p = 0,661$). Não existiu nenhum caso de embolia pulmonar sintomática. As queixas relacionadas a EP eram esparsas e não se caracterizou nunca situação em que houve a necessidade de realização de angiotomografia computadorizada de tórax, com protocolo para TEP. Entre as TVP diagnosticadas por USD, apenas duas foram proximais e, exatamente, estas duas foram as TVPs sintomáticas.

TABELA 9 – Características clínicas na visita de retorno no 30º dia, quanto a tromboembolismo venoso, reinternação e perda de seguimento.

Variáveis	Categorias	Total		Grupos				p
				1		2		
		Após 30 dias	n	%	n	%	n	
TEP sintomático após alta	Não	108	100,0	53	100,0	55	100,0	xx
Tosse	Não	100	92,6	50	94,3	50	90,9	0,501*
	Sim	8	7,4	3	5,7	5	9,1	
Dor torácica	Não	106	98,2	53	100,0	53	96,4	0,295*
	Sim	2	1,8	0	0,0	2	3,6	
Falta de ar	Não	104	96,3	53	100,0	51	92,7	0,143*
	Sim	4	3,7	0	0,0	4	7,3	
Cianose	Não	107	99,1	53	100,0	54	98,2	0,512
	Sim	1	0,9	0	0,0	1	1,8	
TVP sintomáticos pós alta	Não	106	98,2	51	96,2	55	100	0,284
	Sim	2	1,8	2	3,8	0	0	
TVP assintomático após a alta	Não	87	80,6	43	81,1	46	83,6	0,942
	Sim	21	19,4	10	18,9	9	16,4	
O paciente foi reinternado após a alta	Não	87	80,6	45	84,9	42	76,4	0,269
	Sim	21	19,4	8	15,1	13	23,6	
Perda de seguimento	Não	101	93,5	49	92,5	52	94,6	0,661
	Sim	7	6,5	4	7,5	3	5,4	

xx= não foi possível realizar análise inferencial; * teste Exato de Fisher.

TEP = tromboembolismo venoso; TVP = trombose venosa profunda.

Dado que foram observadas diferenças significativas entre os gêneros nos grupos do estudo, optou-se pela análise estratificada de gêneros, descrita na Tab. 10. Nesta análise, constatou-se que a incidência de TVP entre as mulheres foi maior no G1, com diferença estatisticamente significativa, um risco relativo de 0,216 (95%IC: 0,067-0,693) e $p = 0,010$. Não houve diferença estatística entre os grupos 1 e 2 quanto à incidência de TVP quando estratificado pelo gênero masculino, sendo, inclusive, a incidência de TVP maior no G2 que no G1 (20,7% versus 13,2%, RR 1,57; 95%CI: 0,53-4,65).

TABELA 10 – Comparação entre a incidência de trombose venosa profunda nos grupos 1 e 2 estratificado por gênero.

		Total		Grupos				RR	p
				1		2		95%IC	
		n	%	n	%	n	%		
Masculino									
TVP após alta	Não	56	83,6	33	86,8	23	79,3	1,572 (0,532-4,649)	0,413*
	Sim	11	16,4	5	13,2	6	20,7		
Total		67	100,0	38	100,0	29	100,0		
Feminino									
TVP após alta	Não	31	97,2	8	53,3	23	88,5	0,216 (0,067-0,693)	0,010*
	Sim	10	2,8	7	46,7	3	11,5		
Total		41	100,0	15	100,0	26	100,0		

* teste Exato de Fisher.

TVP = trombose venosa profunda; RR = risco relativo; IC = intervalo de confiança.

Os gráficos abaixo (Fig. 8) ilustram o percentual de homens e mulheres no ensaio clínico e a incidência de TVP em mulheres (G1 46,7% versus G2 11,5%; $p = 0,01$; ARR = 35,2%), com RR = 0,216 (95% IC = 0,067 – 0,692) e NNT de três pacientes tratadas para evitar uma TVP.

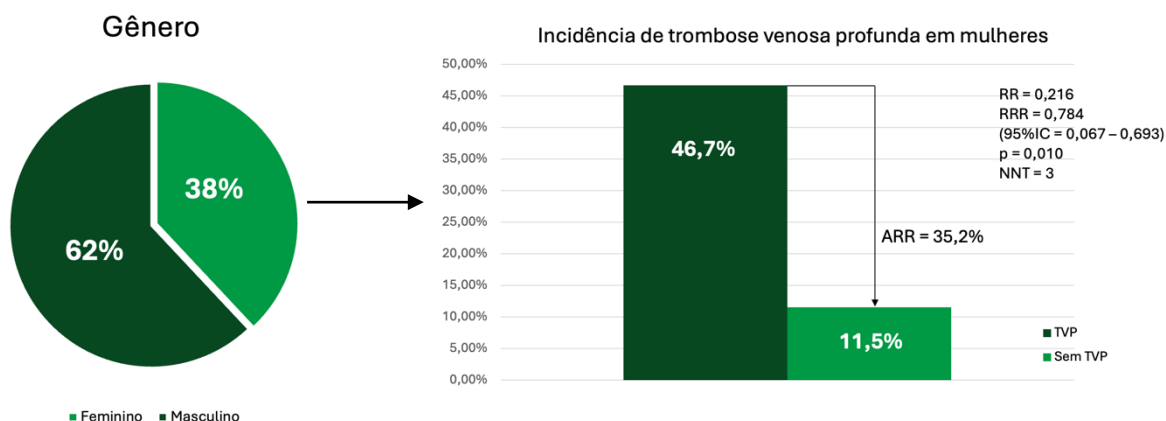


FIGURA 8 – Percentual de gênero na amostra e incidência de trombose venosa profunda em mulheres.

4.1. Análise dos fatores de risco relacionados ao evento TVP

Em relação aos procedimentos de revascularização realizados, não se notou diferença estatística entre o número de TVPs e o tipo de procedimento realizado (cirurgia aberta = 34.5%; cirurgia híbrida = 12.5%; ATP = 18.5%; $p = 0.196$). Esses dados estão tabulados no apêndice 4.

Todos os fatores coletados no estudo foram avaliados separadamente quanto à ocorrência de TVP. No apêndice 4, verifica-se que a presença de insuficiência renal mostrou diferença estatística entre a presença ou não de TVP ($p = 0,041$), assim como a doença arterial coronariana ($p = 0,041$); a doença renal crônica grau 4 ($p = 0,003$); as veias varicosas de grosso calibre ($p = 0,008$) e o tromboembolismo prévio ($p = 0,003$).

No apêndice 5, estão listados todos os fatores relacionados ao escore de risco de sangramento IMPROVE, novamente, apenas a DRC severa mostrou

diferença estatisticamente significativa entre a presença e ausência de TVP ($p = 0,004$)

Quando surgiram complicações hemorrágicas após a alta hospitalar, verificou-se uma incidência maior de TVP, com $p = 0,034$, como demonstrado no apêndice 6.

Esses fatores que mostraram diferenças entre a presença ou ausência de TVP foram estudados separadamente quanto a serem fatores de risco independentes para TVP e estão apresentados na Tab. 11. Internação na UTI, doença renal crônica e complicações hemorrágicas após alta foram estes fatores. Para avaliar o risco ajustado de cada uma destas variáveis, foi utilizada a modelagem pela técnica de Backward. Ficou evidente que participantes da pesquisa que necessitaram de internamentos na UTI tiveram um risco quase três vezes maior para TVP ($aHR = 2,82$; IC 95% 1,09 - 7,35). A presença de doença renal crônica grau 2 e 4 mostraram valores de risco para TVP superiores a 10 vezes, em comparação aos participantes sem doença renal crônica. Quanto às complicações hemorrágicas, o risco para TVP quase cinco vezes maior ($aHR = 4,75$; IC 95% 1,61 - 14,05). A doença coronariana não se mostrou como um fator de risco independente para TVP, pela técnica de Backward.

TABELA 11 – Regressão múltipla de Cox. Modelagem pela técnica Backward.

Modelo múltiplo	aHR	IC 95%		p
		Inferior	Superior	
UTI	2,82	1,09	7,35	0,033
sem DRC				
2	23,34	2,40	226,97	0,007
3	1,17	0,15	9,43	0,881
4	14,80	1,36	161,40	0,027
Complicações hemorrágicas após alta	4,75	1,61	14,05	0,005

UTI = unidade de terapia intensiva; DRC = doença renal crônica; aHR = adjusted Hazard Ratio; IC = intervalo de confiança.

As fig. 9 a 11 ilustram casos de pacientes que apresentaram eventos de TVP no USD realizado no 30º dia após a alta hospitalar.

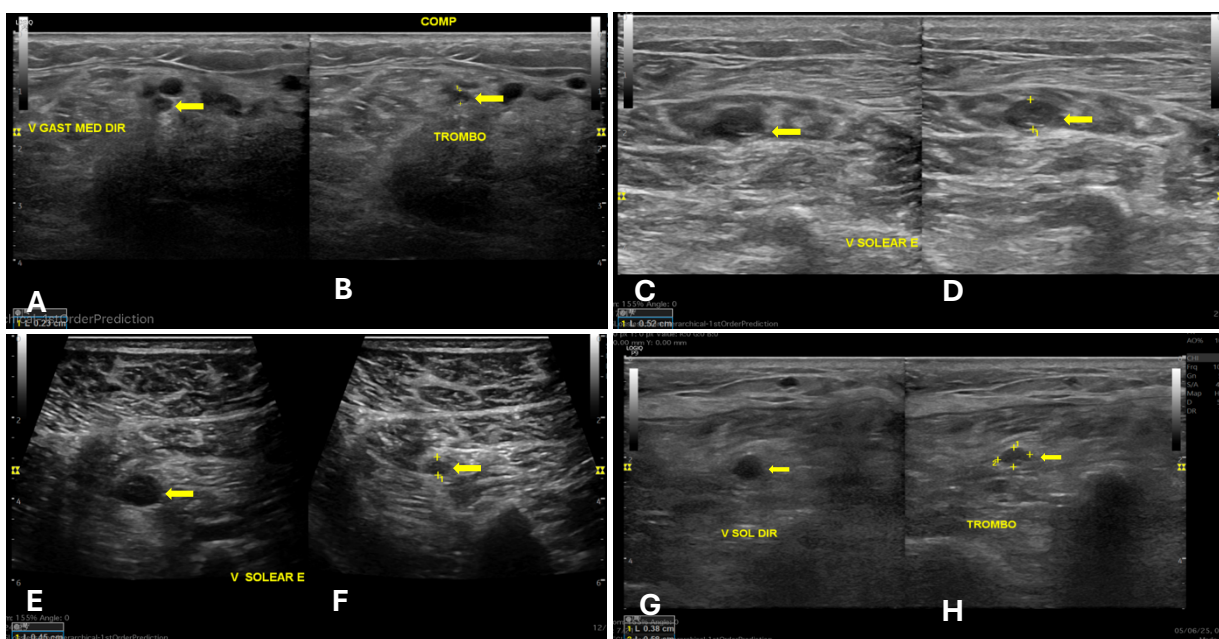


FIGURA 9 – Imagens no modo B de veias com trombose. **A e B** –veia gastrocnêmia medial direita (seta); **C e D** – veia solear esquerda (seta); **E e F**– veia solear esquerda (seta); **G e H**– veia solear direita (seta).

V GAST MED DIR = veia gastrocnêmia medial direita; V SOLEAR E = veia solear esquerda; V SOLEAR DIR = veia solear direita; COMP = compressão.

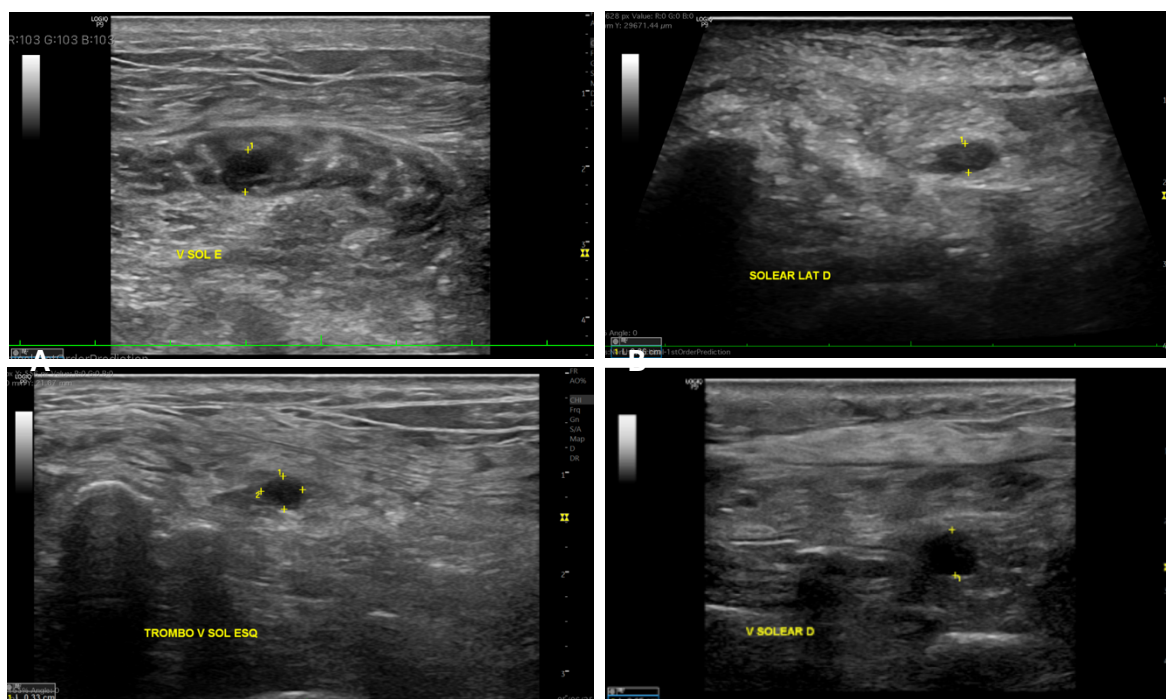


FIGURA 10 - Imagem no modo B de veias com trombose. **A** – veia solear esquerda; **B** – veia solear lateral direita; **C** – veia solear esquerda; **D** - veia solear direita.
V SOL E = veia solear esquerda; SOLEAR LAT D = veia solear lateral direita; TROMBO V SOL ESQ = trombo em veia solear esquerda; V SOLEAR D = veia solear direita.

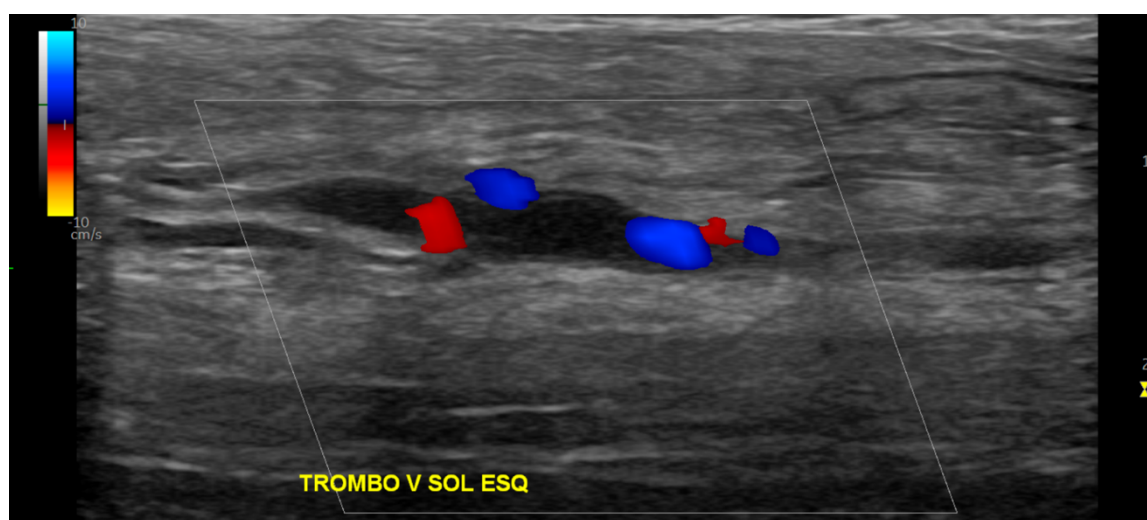


FIGURA 11 - Imagem no modo B de veias com trombose. **A** – veia solear esquerda; **B** – veia solear lateral direita; **C** – veia solear esquerda; **D** - veia solear direita.
TROMBO V SOLEAR ESQ = trombo veia solear esquerda

5. DISCUSSÃO

A incidência da trombose venosa profunda foi de 22,6% no grupo 1 e 16,4% no grupo 2, (RR = 0,72; 95% IC = 0,33 – 1,57), sem diferença estatisticamente significativa ($p = 0,413$). Com esses valores, necessita-se tratar 16 pacientes para evitar uma TVP. Esses resultados mostram uma redução discreta do risco de desenvolvimento de TVP no grupo 2. A redução relativa de risco foi de 27,7%, com redução absoluta de risco de 6,3%. Dessa forma, associada à redução de MACE e MALE já descrita na literatura, ao acrescentar rivaroxabana 2,5 mg duas vezes ao dia nos pacientes em pós-operatório de RMI, obtém-se uma redução discreta da incidência de TEV^{11,12}. Na literatura mundial, nenhum outro estudo avaliou a incidência de TVP assintomática, apesar de sua grande importância clínica.^{11,12,16} Quando avaliados os eventos sintomáticos, o estudo VOYAGER PAD descreve uma incidência de 0,8% de TVP no grupo placebo e 1,7% no grupo rivaroxabana.¹¹ Acredita-se que a incidência de TVP assintomática e oligossintomática seja muito maior devido aos sintomas de TVP confundirem-se com os sintomas relacionados ao pós-operatório da RMI, não obstante, nenhum estudo analisou este grupo de pacientes, como no estudo atual.^{5,9}

As TVP assintomáticas foram todas de veias infrageniculares (musculares, tibais posteriores ou fibulares). Schellong et al mostram em seu estudo que a trombose venosa distal de uma ou mais veias musculares, sem progressão para a veia poplítea, é associada ao aumento de mortalidade por todas as causas em um ano (4,6% por ano).⁵⁹ Krutman et al mostram no seu estudo que pacientes com TVP apenas distal apresentam a mesma incidência de EP quando comparados às TVP

proximais (77%). Pacientes com TVP apenas de veias da panturrilha manifestaram EP em angiotomografias computadorizadas de tórax, com protocolo específico, em 43% dos exames.⁶⁰ Esses estudos comprovam a importância de se prevenir, diagnosticar e tratar toda TVP, reduzindo assim a morbidade e mortalidade dos pacientes.

A amostra do estudo foi composta por 62,0% de participantes do sexo masculino, sem diferença estatística entre os grupos. Esse achado corrobora com os dados da literatura mundial que demonstram uma prevalência discretamente maior de DAOP no sexo masculino.^{9,61} Mulheres costumam ter DAOP com média de idade 10 a 20 anos mais tarde do que os homens, por causa do efeito protetor dos estrógenos que só reduzem após a menopausa, quando a prevalência de DAOP nas mulheres tende a se equiparar com os homens.²³ Comparativamente aos homens, mulheres costumam apresentar quadros mais graves, sintomas atípicos, estado funcional mais pobre e maiores limitações de ambulação quando desenvolvem a doença aterosclerótica sintomática.²³ Com o aumento da expectativa de vida das mulheres, maior do que a dos homens, tem havido um aumento do número total de indivíduos afetados no gênero feminino.²⁴

Ao analisar-se a incidência de TVP especificamente nas mulheres, detectou-se uma diferença estatisticamente significativa dentre o G1 e G2 (46,7% e 11,5%, respectivamente, $p = 0,01$; $RR = 0,216$; 95%IC 0,067-0,693). Em um estudo de coorte retrospectivo, com 31.593 pacientes que foram submetidos a RMI por ATP, houve um discreto aumento de risco de TVP em mulheres ($p < 0,01$). Nesse estudo, o sexo feminino foi um fator de risco independente para o desenvolvimento de TEV.⁹ É sabido que o sexo feminino, em idade fértil, possui um risco aumentado de TEV pelas gravidezes, puerpérios, utilização de hormônios sintéticos contendo estrógeno.

Após a idade fértil, a incidência de TEV tende a se igualar entre mulheres e homens.⁶² Esse achado indica que a rivaroxabana protegeu o sexo feminino de eventos tromboembólicos no presente estudo.

Ocorreram 10 óbitos no grupo 1 (18,9%) e apenas um óbito no grupo 2 (1,8%), com significância estatística entre os grupos ($p = 0,0233$; RR 0,096; 95%IC 0,013-0,727). Esses dados estão em conformidade com o estudo VOYAGER PAD que apresentou uma mortalidade por todas as causas que foi de 9,8% no grupo placebo e 9,1% entre os pacientes que recebem AAS associado a rivaroxabana 2,5mg duas vezes ao dia depois da RMI.^{11,41} Entretanto, o número de óbitos no grupo 1 foi mais alto do que o esperado. Talvez, uma parte deste aumento seja decorrente do aumento do número de participantes da pesquisa portadores de *Diabetes mellitus* no G1. Uma outra parte pode ser relacionada à MACE. Infelizmente, apesar extensivas tentativas, não se conseguiu acesso a seis atestados de óbitos. Esses óbitos ocorreram em outras instituições. Entre os quatro óbitos conhecidos, dois foram devidos a causa cardiovasculares. Outros óbitos no G1 podem ter ocorrido por MACE sem que a equipe da pesquisa tenha tomado conhecimento. Outra causa de óbito frequente foi a decorrente de sepse (uma em cada grupo). Isso pode ser decorrente da gravidade dos pacientes atendidos no Hospital das Clínicas/UFPE. O HC/EBSERH-UFPE é um hospital quaternário e recebe pacientes em ICAM de várias instituições de todo o estado de Pernambuco. Muitos pacientes chegam após alguns dias de internamento em outros hospitais, podendo estar colonizados por múltiplas bactérias, por vezes resistentes à antibioticoterapia padrão. Os pacientes chegam em ICAM, com ferimentos que não cicatrizam por longos meses e infectados. A infecção impacta negativamente no resultado pós-operatório desses pacientes. As causas dos óbitos desse estudo

foram: duas sepses, um IAM, uma ICC descompensada, uma HDA e seis causas desconhecidas. O único óbito que ocorreu no grupo 2 foi secundário a infecção generalizada.

Já a incidência de sangramentos, objetivo secundário de segurança, foi igual a sete eventos no grupo 1 (13,2%) e quatro eventos no grupo 2 (7,3%), sem diferença estatística entre os grupos, mas com um aumento de sangramento no grupo 1. A maioria dos sangramentos foram sangramentos menores – hematomas de feridas, sangramentos de coto de amputações; sem necessidade de hospitalização ou hemotransfusão. Entretanto, somando os sangramentos clinicamente relevantes (sangramento maior mais sangramento não, clinicamente relevante), existiu um aumento de percentual no G2 (3,6% versus 1,9%; RR = 1,93; 95%IC[0,18-20,63]; p = 0,59; NNT = 57). O estudo COMPASS demonstra um percentual de 16,9% de sangramentos no grupo rivaroxabana mais aspirina e 10,1% no grupo aspirina.¹² O estudo VOYAGER PAD apresenta uma incidência de sangramento maior de 4,3% no grupo rivaroxabana e 3,1% no grupo placebo.¹¹ Tanto o estudo COMPASS, quanto o estudo VOYAGER PAD, quanto o estudo atual utilizaram o ISTH para a classificação de sangramentos.^{11,12,63}

Como sangramento maior, houve duas hemorragias digestivas altas que ocasionou o óbito de um paciente pertencente ao grupo 1 (1,9%) e necessidade de internamento para controle do sangramento e hemotransfusão no grupo 2 (1,8%), sem diferença estatística entre os grupos. Entretanto, esse último paciente recebeu, além do AAS associado à rivaroxabana 2,5mg, nimesulida 100mg de 6/6h, para alívio da dor no coto de amputação de pododáctilo. Nimesulida é um anti-inflamatório não-esteróide e foi administrado em dose dobrada em relação a habitual. A nimesulida inibe preferencialmente a cicloxigenase-2 (COX-2), mas

também a cicloxigenase-1 (COX-1) em menor grau. Ao inibir a COX-2, a nimesulida reduz a produção de prostaglandinas que estimulam a secreção de muco gástrico e bicarbonato. Com a inibição da COX-1, há a inibição do tromboxano A₂, reduzindo a agregação plaquetária e aumentando o risco de sangramento em quaisquer sítios.⁶⁴

Entre os sangramentos menores, a incidência foi de 11,3% no G1 e 3,6% no G2. Talvez, o G1 tenha sangrado com mais frequência porque mais frequentemente este grupo recebeu dupla antiagregação plaquetária com AAS mais clopidogrel. Talvez, o tamanho reduzido da amostra, com muitos óbitos, possa ter aumentado a variabilidade dos resultados de sangramento. Os valores não têm significância estatística. O estudo não foi dimensionado para avaliação primária de sangramentos (tamanho de amostra sem poder para conclusões sobre sangramentos).

Paralelamente a isso, o risco de TEV foi aumentado nos pacientes que apresentaram sangramento, face ao grupo sem sangramento, sendo a presença de sangramento um fator de risco independente para TVP neste estudo (aHR = 4,75; IC 95% 1,61 - 14,05). Pode parecer um contrassenso à primeira vista, mas já está bem estabelecido que sangramentos aumentam o risco de TEV por desestabilizar o equilíbrio entre a trombose e a hemorragia. Após o sangramento, o organismo tende a ativar fortemente a produção de fatores pró-coagulantes, na tentativa de conter a perda sanguínea. Isso leva a um estado pró-trombótico transitório, aumentando a geração de trombina e ativação plaquetária.⁶⁵

Durante o desenho do estudo, cogitou-se utilizar no grupo 2 rivaroxabana 10 mg uma vez ao dia para realizar a trombopprofilaxia após a alta hospitalar, consoante com a indicação para as cirurgias ortopédicas e cirurgias gerais. Seria, conseqüentemente, utilizada a dose venosa da rivaroxabana para profilaxia estendida de TEV. Contudo, os resultados do grupo rivaroxabana 10 mg sozinha do

estudo COMPASS demonstram uma incidência aumentada de sangramento neste grupo, sem nenhuma redução de ocorrência de MACE e MALE, quando comparado ao grupo rivaroxabana 2,5 mg duas vezes ao dia associada ao AAS.¹² Outrossim, um grande estudo com 12.211 pacientes ortopédicos mostra que a TVP ocorreu em 2,51% dos pacientes que receberam AAS no pós-operatório de trauma e 1,71% no que receberam HBPM (uma diferença de 0,8 pontos percentuais; 95%IC, 0,28 – 1,31)⁶⁶. Optou-se assim por utilizar a dose arterial da rivaroxabana para avaliar se essa possuiria também algum efeito protetor em relação ao TEV, mesmo nos pacientes com Caprini maior ou igual a sete (31,5%). A lacuna de uniformização de anticoagulação e antiagregação para os pacientes no pós-operatório de RMI nos consensos do manejo destes pacientes deixa em aberto sobre qual a melhor medicação a ser instituída.^{20,23,67} A conduta a ser toda costuma ser extrapolada dos consensos da cirurgia geral e cirurgia ortopédica. Como esses pacientes costumam ter a prescrição de mono ou dupla antiagregação plaquetária no pós-operatório, a anticoagulação costuma ser realizada apenas no intra-hospitalar e descontinuada na alta hospitalar.³³ Os estudos são conflitantes quanto a incidência de TEV no pós-operatório de RMI. Enquanto uns sugerem uma incidência menor e suspeitam que essa redução de incidência se deva à utilização de heparinização com HNF no intraoperatório, outros mostram uma incidência elevada de TEV nesse grupo de pacientes de alto risco.^{11,14,16,36}

A média de idade dos participantes da pesquisa foi de 67,4 anos no dia do internamento, sem diferença entre os grupos (G1: 67,3 anos e G2: 67,5 anos). Essa média encontrada está dentro dos padrões descritos na literatura para ICAM, apesar de existirem variações em algumas partes do mundo.^{24,68}

Fatores de risco para DAOP estiveram altamente prevalentes entre os

participantes da pesquisa. O tabagismo (ativo ou em abstenção) esteve presente 61,7% da amostra estudada. A HAS teve a prevalência de 78,4% entre os participantes da pesquisa. Já o DM teve uma prevalência pontual de 86,2%. Esses achados sustentam a alta prevalência, já descrita na literatura, dos fatores de risco associados ao desenvolvimento da DAOP e, sucessivamente, da sua forma mais grave, a ICAM.²⁴ Entre os G1 e G2, não houve diferença estatística para HAS e tabagismo, entretanto, houve para DM ($p = 0,0027$), com incidência maior para o G1 (94,3%). Todavia, foi realizada uma análise nos resultados estratificando pelo DM e se comprovou que não houve influência do DM para a incidência de TVP nos grupos 1 e 2.

Pacientes com doença renal crônica avançada também possuem um risco de TEV acentuado pela inflamação crônica, disfunção endotelial, ativação plaquetária e alterações da cascata de coagulação. O risco de TEV aumenta a medida em que a taxa de filtração glomerular reduz. Esse risco é maior ainda nos pacientes em hemodiálise.^{3,24} Somando-se a isso, os pacientes com disfunção renal possuem uma incidência maior de doença infrageniculares, com uma quantidade maior de deposição de cálcio nas paredes arteriais, dificultando ainda mais as cirurgias para RMI.²⁴ Neste ensaio clínico, a presença de DRC em estágio 4 foi um fator de risco para TVP ($p = 0,003$), o que ratifica os achados da literatura mundial. A presença de DRC nos estágios 2 e 4 indicaram risco para TVP superiores a 10 vezes maior, quando comparado ao grupo sem DRC.

Veias varicosas de grosso calibre também estão associadas ao aumento da incidência de TEV. Neste estudo, pacientes portadores de varizes de grosso calibre apresentaram um risco maior de desenvolver TVP ($p = 0,008$). Isso acontece por um aumento da estase sanguínea e ativação da cascata da coagulação em veias dos

membros inferiores insuficientes, dilatadas e tortuosas.¹ A literatura mundial refere as varizes de grosso calibre como um fator de risco menor para TEV e o escore de Caprini pontua as varizes de membros inferiores com apenas um ponto.^{48,49,51}

Já o tromboembolismo prévio possui umnexo causal para nova trombose bastante estabelecido na literatura. Inclusive a presença de cicatrizes fibróticas no interior das veias pode ser um local que predispõe a retrombose pela lentificação do fluxo. Estudos de avaliação ultrassonográfica com escala de cinza mostra que, mesmo sequelas de tromboes antigas, podem apresentar pequenas áreas de trombos recentes e essas áreas de atividade trombótica podem desencadear uma retrombose sintomática.^{4,69} No presente estudo, o tromboembolismo prévio foi um fator de risco para TVP ($p = 0,003$).

Neste ensaio clínico, a DAC foi um fator de risco para o desenvolvimento de TVP no pós-operatório (HR = 2,91; IC 95% 1,05 – 8,08). É sabido na literatura que pacientes com DAC são portadores de doença aterosclerótica em múltiplos sítios e possuem uma disfunção endotelial mais avançada, aumentando o risco de eventos tromboembólicos, ratificando os achados deste estudo.^{20,24,61}

O grupo de pacientes analisados apresentaram-se na categoria de Rutherford 5 em 84,2% dos casos e Rutherford 6 nos outros 14,8%. Não foi revascularizado nenhum paciente na categoria 4 de Rutherford. A alta gravidade da isquemia encontrada nos participantes da pesquisa faz refletir sobre a educação da população sobre a DAOP e suas complicações. Muitos pacientes não percebem os primeiros sintomas da DAOP, como a perda de fâneros, massa muscular e distância de marcha (claudicação intermitente).⁷⁰ Nessa situação, entendem a dificuldade de deambulação como algo inerente à idade e reduzem a quantidade de marcha sem investigar motivos. Quando os pacientes procuram atendimento apenas nos estágios

mais avançados da doença, apresentam uma morbidade e mortalidade maior, com um processo inflamatório e aterosclerótico mais avançado difusamente. Esforços devem ser realizados do ponto de vista da saúde pública para prevenir os fatores de risco da DAOP (também muito prevalente na amostra estudada) e detectar mais rapidamente seus sintomas iniciais para que possam ser tratados antes que evoluam para ICAM. É de extrema importância que se criem programas para esclarecer a população quando os primeiros sinais e sintomas da DAOP, para que assim, possam procurar tratamento com mais brevidade.

A casuística apresenta um participante da pesquisa que foi categoria de Rutherford 1 (0,9%). Esse foi um paciente submetido a revascularização de membro inferior por aneurisma de artéria poplítea.

Sessenta por cento dos procedimentos de RMI foram angioplastia transluminal percutânea, trinta e três por cento de cirurgia aberta e 15% de procedimentos híbridos. Houve um equilíbrio entre os grupos para cada um dos procedimentos ($p = 0,939$). Um fator que preocupava os pesquisadores que acreditavam que as cirurgias abertas poderiam aumentar o risco de TEV por serem procedimentos mais demorados, com feridas cirúrgicas extensas, grande manipulação de tecidos, maior possibilidade de infecções e maior restrição ao leito mesmo após a alta hospitalar. A incidência de TVP no grupo da cirurgia aberta foi de 34,5%, no grupo de ATP foi de 18,5% e no grupo de cirurgia híbrida foi de 12,5% ($p = 0,196$). Comparando apenas os grupos de cirurgia aberta e ATP, constatou-se uma tendência maior de risco para a cirurgia aberta ($OR = 2,32$), ainda sem significância estatística ($p = 0,116$). Não há conhecimento na literatura de uma avaliação da incidência de TEV entre os grupos de cirurgia aberta e ATP.

Também não houve diferença estatisticamente significativas entre os grupos

para o tipo de anestesia e o ASA dos pacientes ($p = 0,300$ e $p = 0,926$, respectivamente).

A incidência de reoperações e internamento em UTI foi maior no G1 que no G2 (7,5% *versus* 3,6% e 41,5 *versus* 25,5%, respectivamente), sem diferença estatística entre os grupos. Entretanto, na análise pela técnica de Backward, os pacientes que necessitaram de internamento em leito de UTI possuíram um risco maior de para TVP (aHR = 2,82; IC 95% 1,09 - 7,35). É conhecido que os pacientes internados em leitos de UTI têm um risco aumentado de TEV por apresentarem quadros mais graves, maior disfunção endotelial, quadros de sepse associados e restrição ao leito prolongada.^{1,16,48,52}

Quanto a novos internamentos após a alta hospitalar, vinte e três virgula um por cento dos pacientes necessitaram de um novo internamento após alta hospitalar (15,1% no G1 e 23,6% no G2, $p = 0,269$). A maioria dos internamentos foi por infecção, necessidade de amputação de pododáctilos ou dor. Houve dois re-internamentos devido a sangramentos maiores, um no G1 e um no G2.

A proposta de avaliar a integração dessa medicação em dose arterial na profilaxia pós-RMI para, além de prevenir MACE e MALE, reduzir a incidência de TEV representa uma abordagem inovadora. A proteção trombótica mais abrangente, atuando tanto nas vias arteriais quanto nas venosas, é de suma importância para esta população de alto risco.^{17,20,71,72}

A análise da eficácia desta terapia combinada na redução da TVP pós-RMI tem o potencial de otimizar significativamente os protocolos de tromboprofilaxia. A prevenção eficaz da TVP pode diminuir a morbidade associada à EP e à SPT, reduzindo os custos de saúde e melhorando a qualidade de vida desses já bastante debilitados pacientes. É imperativo que a avaliação desses benefícios seja realizada

quanto ao risco de sangramento, um efeito adverso conhecido dessa terapia combinada, com estratificação de risco-benefício individualizada.^{3,11,12,20} Este estudo visa preencher uma importante lacuna no conhecimento médico, fornecendo evidências cruciais para a tomada de decisão clínica no manuseio de estratégias antitrombóticas de pacientes pós-revascularização de membros inferiores.

O estudo Resolution é um ensaio clínico randomizado que foi conduzido pelos princípios de intenção de tratar (do inglês, *Intention-To-Treat – ITT*), refletindo a melhor prática clínica real^{73,74}. Entretanto, houve três pacientes do grupo 1 que compraram e utilizaram rivaroxabana 2,5 mg, duas vezes ao dia por conta própria. Foram violações de protocolo, mas que representa bem o mundo real. Se esses três pacientes fossem realocados para o grupo 2, retirados os paciente não reavaliado em 30 dias (seja por óbito ou perda de seguimento) e utilizado o princípio por protocolo (do inglês, *Per-Protocol – PP*), a incidência de TVP passaria para 32,4% no G1 e 16,7% no G2. Neste cenário, o p passaria para 0,08, uma tendência forte de benefício, limite de significância. Além disso, o risco relativo (RR) passaria para 0,54; a redução de risco absoluto (ARR) seria de 14,8% e o número necessário para tratar (NNT) passaria a seis, o que significa que seria necessário tratar seis pacientes para se evitar uma TVP. Um cenário com forte tendência a proteção contra TVP no seguimento pós-operatório com a associação de rivaroxabana 2,5 mg duas vezes ao dia com aspirina 100mg uma vez ao dia.

5.1. Limitações

Apesar do delineamento randomizado e prospectivo do estudo

RESOLUTION, que confere robustez aos achados, é importante reconhecer que, como um estudo exploratório, o principal objetivo é gerar hipóteses sobre a potencial superioridade da rivaroxabana em dose arterial combinada ao AAS na redução da incidência de TVP após RMI. Dadas as limitações dos estudos existentes, que frequentemente não abordam a TVP como desfecho primário, nem fazem busca ativa de TVP, este estudo contribui com evidências primárias para uma lacuna significativa na literatura. A pequena amostra, 108 pacientes, pode ter determinado essa ausência de significância estatística entre os grupos. Para uma validação mais ampla e consolidação na prática clínica, estudos maiores e multicêntricos serão necessários para reproduzir e ampliar a significância dos resultados de que a dose arterial da rivaroxabana associada ao AAS pode proteger contra eventos tromboembólicos em diferentes populações e contextos clínicos, sempre julgando conjuntamente o risco de sangramentos de cada paciente.

Este ensaio clínico deixa claro a necessidade de mais estudos para se identificar qual é a melhor extensão da trombopprofilaxia após a alta hospitalar neste grupo de pacientes gravemente doentes.

6. CONCLUSÕES

A incidência de TEV no período após a alta hospitalar de pacientes submetidos a cirurgia de revascularização de membros inferiores foi numericamente menor no grupo da rivaroxabana 2,5 mg duas vezes ao dia associada ao AAS 100 mg ao dia, comparado à mono ou dupla antiagregação plaquetária, sem diferenças estatísticas.

A incidência de trombose venosa profunda após angioplastia de membro inferior não apresentou diferença estatística entre o grupo de cirurgia aberta e angioplastia transluminal percutânea.

Os eventos de sangramento maior e menor foram mais frequentes no grupo de mono ou dupla antiagregação plaquetária, sem significância estatística.

A mortalidade geral em 30 dias foi estatisticamente maior grupo 1, com importante diferença estatística entre os grupos.

7. ANEXOS

ANEXO 1 – SCORE DE CAPRINI^{48,49}

Deep Vein Thrombosis (DVT) Prophylaxis Orders (For use in Elective General Surgery Patients)			Thrombosis Risk Factor Assessment (Choose all that apply)	
			BIRTHDATE _____	
			NAME _____	
			CPI No. _____	
			SEX M F VISIT No. _____	
Each Risk Factor Represents 1 Point			Each Risk Factor Represents 2 Points	
☐ Age 41-60 years ☐ Swollen legs (current) ☐ Varicose veins ☐ Obesity (BMI >25) ☐ Minor surgery planned ☐ Sepsis (<1 month) ☐ Serious Lung disease including pneumonia (<1 month) ☐ Oral contraceptives or hormone replacement therapy ☐ Pregnancy or postpartum (<1 month) ☐ History of unexplained stillborn infant, recurrent spontaneous abortion (≥ 3), premature birth with toxemia or growth-restricted infant ☐ Other risk factors _____			☐ Acute myocardial infarction ☐ Congestive heart failure (<1 month) ☐ Medical patient currently at bed rest ☐ History of inflammatory bowel disease ☐ History of prior major surgery (<1 month) ☐ Abnormal pulmonary function (COPD) ☐ Age 61-74 years ☐ Arthroscopic surgery ☐ Malignancy (present or previous) ☐ Laparoscopic surgery (>45 minutes) ☐ Patient confined to bed (>72 hours) ☐ Immobilizing plaster cast (<1 month)	
Each Risk Factor Represents 5 Points			Each Risk Factor Represents 3 Points	
☐ Stroke (<1 month) ☐ Elective major lower extremity arthroplasty ☐ Hip, pelvis or leg fracture (<1 month) ☐ Acute spinal cord injury (paralysis) (<1 month)			☐ Family History of thrombosis* ☐ Positive Prothrombin 20210A ☐ Positive Factor V Leiden ☐ Positive Lupus anticoagulant ☐ Elevated serum homocysteine ☐ Heparin-induced thrombocytopenia (HIT) (Do not use heparin or any low molecular weight heparin) ☐ Elevated anticardiolipin antibodies ☐ Other congenital or acquired thrombophilia If yes: Type _____ * most frequently missed risk factor	
Subtotal: _____			Subtotal: _____	
Subtotal: _____			Subtotal: _____	
TOTAL RISK FACTOR SCORE: _____				
FACTORS ASSOCIATED WITH INCREASED BLEEDING Patient may not be a candidate for anticoagulant therapy & SCDs should be considered. Active Bleed, Ingestion of Oral Anticoagulants, Administration of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors, History of heparin induced thrombocytopenia				
CLINICAL CONSIDERATIONS FOR THE USE OF SEQUENTIAL COMPRESSION DEVICES (SCD) Patient may not be a candidate for SCDs & alternative prophylactic measures should be considered. Patients with Severe Peripheral Arterial Disease, CHF, Acute Superficial DVT				
Total Risk Factor Score	Risk Level	Incidence of DVT	Prophylaxis Regimen	
0-1	Low Risk	2%	☐ Early ambulation	
2	Moderate Risk	10-20%	Choose the following medication <u>OR</u> compression devices: ☐ Sequential Compression Device (SCD) ☐ Heparin 5000 units SQ BID	
3-4	Higher Risk	20-40%	Choose <u>ONE</u> of the following medications + / - compression devices: ☐ Sequential Compression Device (SCD) ☐ Heparin 5000 units SQ TID ☐ Enoxaparin/Lovenox: ☐ 40mg SQ daily (WT < 150kg, CrCl > 30mL/min) ☐ 30mg SQ daily (WT < 150kg, CrCl = 10-29mL/min) ☐ 30mg SQ BID (WT > 150kg, CrCl > 30mL/min) (Please refer to Dosing Guidelines on the back of this form)	
5 or more	Highest Risk	40-80%	Choose <u>ONE</u> of the following medications <u>PLUS</u> compression devices: ☐ Sequential Compression Device (SCD) ☐ Heparin 5000 units SQ TID (Preferred with Epidurals) ☐ Enoxaparin/Lovenox (Preferred): ☐ 40mg SQ daily (WT < 150kg, CrCl > 30mL/min) ☐ 30mg SQ daily (WT < 150kg, CrCl = 10-29mL/min) ☐ 30mg SQ BID (WT > 150kg, CrCl > 30mL/min) (Please refer to Dosing Guidelines on the back of this form)	
☐ Ambulatory Surgery - No orders for venous thromboembolic prophylaxis required ☐ VTE Prophylaxis Contraindicated, Reason: _____				
Physician Signature _____		Dr. # _____	Date _____	Time _____
Processed By: _____		Date/Time: _____		
White-Medical Record Yellow-MIS Pink-Pharmacy		 University of Michigan Health System	DVT Prophylaxis Regimen	

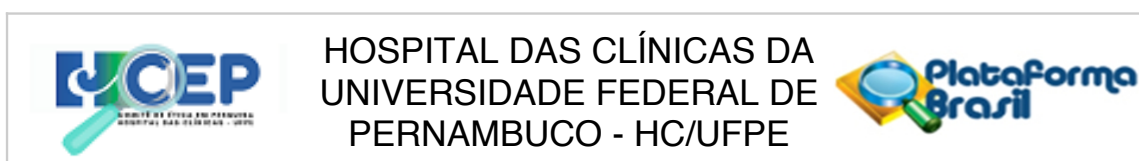
 Joseph A. Caprini, MD, MS, FACS, RVT
 VTE Risk Factor Assessment Tool

ANEXO 2 – IMPROVE SCORE BLEEDING RISK⁴⁶

Fatores de risco	Pontuação
Úlcera gastroduodenal ativa	4,5
Hemorragia três meses antes da internação	4
Plaquetas < 50.000 mm ³	4
Idade ≥ 85 anos <i>versus</i> < 40 anos	3,5
Insuficiência hepática (RNI* > 1,5)	2,5
Insuficiência renal severa (TFG** < 30 <i>versus</i> ≥ 60 mL/min)	2,5
Internação em unidade de terapia intensiva	2,5
Cateter venoso central	2
Doença reumatológica	2
Câncer ativo	2
Idade 40-84 <i>versus</i> < 40 anos	1,5
Sexo masculino	1
Insuficiência renal moderada (TFG** 30-59 <i>versus</i> ≥60 mL/min)	1

*RNI: Razão Normalizada Internacional; **TFG: taxa de filtração glomerular.
Adaptada de: Decousus et al.⁶

ANEXO 3 – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Incidência de Tromboembolismo Venoso Pós-Revascularização de Membro Inferior em Pacientes Recebendo Rivaroxabana em Dose Arterial versus Tratamento Padrão – Ensaio Clínico Randomizado.

Pesquisador: GABRIELA DE OLIVEIRA BURIL

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 77069024.9.0000.8807

Instituição Proponente: EMPRESA BRASILEIRA DE SERVICOS HOSPITALARES - EBSEH

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 6.639.739

Apresentação do Projeto:

Projeto de Pesquisa

Incidência de Tromboembolismo Venoso Pós-Revascularização de Membro Inferior em Pacientes Recebendo Rivaroxabana em Dose Arterial versus Tratamento Padrão – Ensaio Clínico Randomizado

Introdução:

O tromboembolismo venoso (TEV) possui uma prevalência alta em pacientes com múltiplas comorbidades e submetidos a procedimentos cirúrgicos complexos. Em alguns, é necessário o uso de profilaxia estendida para o TEV, com drogas orais anticoagulante (DOAC), como nas cirurgias ortopédicas. Atualmente, não há na literatura consenso quanto ao uso de DOAC para a profilaxia estendida do TEV em pacientes submetidos a revascularização dos membros inferiores (MMII).

Hipótese: Justificativa/ Relevância do estudo: Uma meta-análise revisou os estudos existentes sobre a profilaxia do TEV em pacientes submetidos a cirurgias vasculares e achou poucos estudos e com uma quantidade pequena de pacientes em cada grupo (HAYKAL et al., 2022).



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DE
PERNAMBUCO - HC/UFPE



Continuação do Parecer: 6.639.739

Metodologia:

Estudo Ensaio clínico randomizado simples.

Amostra:

A amostra será constituída de A amostra deste estudo será constituída por 200 participantes distribuídos em grupo controle (GC) - 100 participantes, que receberá o tratamento com antiagregante (AAS) e o grupo de estudo (GE) - 100 participantes, que receberá o antiagregante mais a DOAC (Rivaroxabana), na dose vascular de 2,5 mg duas vezes ao dia.

participantes os pacientes submetidos ao tratamento para revascularização de Membro, no Serviço de Cirurgia Vascular do HC/EBSERH - UFPE.

Critérios de Inclusão:

Serão incluídos no estudo:

Participantes adultos, sem limite de idade e independente do gênero, portadores de IC de membro e com proposta de revascularização de membro, seja por ATP ou por cirurgia em ponte, no Serviço de Cirurgia Vascular do HC/EBSERH – UFPE e assinem o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (apêndice 2).

Critério de Exclusão:

Serão excluídos do estudo os pacientes que:

1. apresentarem um evento de TEV sintomático durante o internamento – precisarão de anticoagulação plena e não mais profilática;
2. pacientes que possuem alguma contraindicação para a utilização da Rivaroxabana;
3. não retornarem para a consulta de 30º dia de pós-operatório.

Procedimento de Coleta de Dados:

- 1). Todos os pacientes serão classificados quanto ao risco de TEV pelo Score de Caprini e sangramento pelo IMPROVE Bleeding Risk Score (anexos 1 e 2). Serão considerados de alto risco para sangramento a pontuação no IMPROVE Bleeding Risk Score 7 e como baixo risco a pontuação

Endereço: Av. Professor Moraes Rego, 1235, Bloco C, 3º andar do prédio principal, Ala Norte, 1ª sala à esquerda do
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.670-901
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2126-3743 **E-mail:** cepsh.hc-ufpe@ebserh.gov.br



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DE
PERNAMBUCO - HC/UFPE



Continuação do Parecer: 6.639.739

< 7 (CHINDAMO; MARQUES, 2021). Se houver a necessidade de revisar algum dado de prontuário, essa será realizada a revisão dos prontuários em quatro meses, no Núcleo de Documentação Clínica (NDC). Caso seja identificado um evento de TEV na alta hospitalar, o paciente será computado com TEV no intra-hospitalar e será excluído do estudo. A partir desse momento, o paciente receberá anticoagulação plena e não profilática.

Os pacientes receberão alta com suas medicações e terão consulta de retorno marcada para o 30º dia. Essas consultas são as consultas habituais de acompanhamento pós-operatório realizadas pelo Serviço de Cirurgia Vascular do Hospital das Clínicas/EBSERH da Universidade Federal de Pernambuco. Não haverá ônus adicional aos participantes da pesquisa. Nessas consultas do 30º dia de pós-operatório, os pacientes serão submetidos a uma UD venosa para avaliar a possibilidade de TVP, mesmo que assintomática. Caso o paciente apresente algum sintoma de TEV, será orientado a retornar para o Serviço de Pronto Atendimento (SPA) do Hospital das Clínicas imediatamente. O SPA do HC funciona 24 h por dia, sete dias por semana.

Procedimento para Análise dos Dados:

Os critérios relacionados ao perfil sociodemográfico e epidemiológico serão tabulados e avaliados por meio de estatística descritiva.

A frequência relativa aos dados coletados através metodologia da Southampton wound assessment scale serão avaliados pelo programa GraphPad Prism®, versão 3.0. Para estas variáveis, classificadas como categóricas, será aplicado o Teste Qui-quadrado. Todos os dados serão avaliados quanto ao coeficiente de variação e a distribuição amostral para determinação do teste estatístico a ser aplicado e será considerado o nível de significância estatística de 5% ($p < 0,05$).

Os resultados serão apresentados por meio de tabelas e gráficos. Opcionalmente, a título de ilustração, algumas imagens poderão ser apresentadas, porém observando as recomendações da Resolução 466 de 2012 do CNS, quanto à preservação do anonimato dos participantes da pesquisa.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar a incidência de TEV com o uso de DOAC, na dose vascular, em pacientes submetidos a revascularização de MMII.

Endereço: Av. Professor Moraes Rego, 1235, Bloco C, 3º andar do prédio principal, Ala Norte, 1ª sala à esquerda do
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.670-901
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2126-3743 **E-mail:** cepsh.hc-ufpe@ebserh.gov.br



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DE
PERNAMBUCO - HC/UFPE



Continuação do Parecer: 6.639.739

Objetivo Secundário:

1. Caracterizar o perfil sociodemográfico dos pacientes incluídos no estudo;
2. Identificar a incidência de TVP no período de pós-operatório nos pacientes submetidos a revascularização de MMII;
3. Avaliar a incidência de TVP após angioplastia de membro inferior no pós-operatório em 30 dias;
4. Avaliar a incidência de TVP após revascularização de membro inferior no pós-operatório em 30 dias;
5. Avaliar a frequência de sangramento nos pacientes avaliados.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Os riscos estão associados ao aumento do sangramento ao seu utilizar a medicamentos antiagregantes e/ou anticoagulantes. Para minimizar o risco de sangramento, utilizar-se-á o tratamento padrão utilizado na literatura para o GC e a associação de AAS + Rivaroxabana 2,5 mg, duas vezes ao dia para o GE. A associação de AAS + Rivaroxabana 2,5 mg, duas vezes ao dia foi testada no Estudo VOYAGE PAD e se mostrou segura para os pacientes revascularizados de membros inferiores, com incidência de sangramento maior em 1,9 %. O GC apresentou um risco de sangramento maior de 1,35%. O que demonstra uma boa segurança dessa associação de drogas. Nesse estudo, os investigadores estimam ainda que a cada 10.000 pacientes tratados por um ano, serão prevenidos 181 eventos cardiovasculares maiores ou efeitos adversos de membro, às custas de 29 sangramentos maiores (BONACA et al., 2020).

Além do acompanhamento pós-operatório e a orientação de retornar ao SPA se houve qualquer sinal de sangramento ou desconforto.

Benefícios:

As medicações antiagregante (sendo o AAS o mais antigo e estudado deles) são fundamentais para evitar as complicações trombóticas arteriais e manter a perviedade das cirurgias de revascularização de membros inferiores, já com bastante evidência clínica (ZAVGORODNYAYA et al., 2020). Não se admite realizar o pós-operatório de uma revascularização, endovascular ou aberta, sem o uso de antiagregantes. O uso do AAS por tempo indeterminado faz parte do protocolo da Sociedade Brasileira de Angiologia e de Cirurgia Vascular e dos Guidelines mundiais.

Para angioplastias de membros inferiores, não há ainda um consenso na literatura que indique a melhor conduta antiagregante no pós-operatório, principalmente, quando não se utilizam Stents. Como no nosso serviço utiliza-se a associação de AAS + Clopidogrel para todos os pacientes



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DE
PERNAMBUCO - HC/UFPE



Continuação do Parecer: 6.639.739

angioplastados, o GC será composto de AAS + Clopidogrel e o GE será composto de AAS + Rivaroxabana. As complicações relacionadas a TEV nos pacientes revascularizados têm se mostrado altas após a alta hospitalar porque, historicamente, esses pacientes mantêm uma reduzida mobilidade e deambulação (TOTH et al., 2020).

A Rivaroxabana tem segurança comprovada para profilaxia do TEV e baixa incidência de complicações hemorrágicas já amplamente estudada (DAGHER; MODRALL, 2007; GOULD et al., 2012).

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa sobre Ensaio Clínico Randomizado sobre a Incidência de Tromboembolismo Venoso Pós-Revascularização de Membro Inferior com levantamento de alguns dados diretamente ao paciente e também com pesquisa nos prontuários. Será aplicada a metodologia da Southampton wound assessment scale e serão avaliados pelo programa GraphPad Prism®, versão 3.0. E os resultados serão apresentados por meio de gráficos e tabelas.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Vide conclusões ou pendências e listas de inadequações.

Recomendações:

Sem recomendações

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendência

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2274142.pdf	24/01/2024 22:23:35		Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto_Gabriela.pdf	24/01/2024 22:22:57	GABRIELA DE OLIVEIRA BURIL	Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2274142.pdf	23/01/2024 23:07:49		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura	Projeto_de_Pesquisa_Gabriela_Buril.docx	23/01/2024 23:05:48	GABRIELA DE OLIVEIRA BURIL	Aceito

Endereço: Av. Professor Moraes Rego, 1235, Bloco C, 3º andar do prédio principal, Ala Norte, 1ª sala à esquerda do
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.670-901
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2126-3743 **E-mail:** cepsh.hc-ufpe@ebserh.gov.br



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO - HC/UFPE



Continuação do Parecer: 6.639.739

Investigador	Projeto_de_Pesquisa_Gabriela_Buril.docx	23/01/2024 23:05:48	GABRIELA DE OLIVEIRA BURIL	Aceito
Brochura Pesquisa	Projeto_de_Pesquisa_Gabriela_Buril.pdf	23/01/2024 23:05:15	GABRIELA DE OLIVEIRA BURIL	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Anuencia_coordenador_da_unidade.pdf	23/01/2024 23:03:13	GABRIELA DE OLIVEIRA BURIL	Aceito
Outros	gabriel_buril_Anuencia_NDC_assinado.pdf	23/01/2024 22:46:05	GABRIELA DE OLIVEIRA BURIL	Aceito
Folha de Rosto	folhaDeRosto__4_Gabi.pdf	23/01/2024 22:39:50	GABRIELA DE OLIVEIRA BURIL	Aceito
Folha de Rosto	folhaDeRosto__4_Gabi.pdf	23/01/2024 22:39:50	GABRIELA DE OLIVEIRA BURIL	Recusado
Outros	declaracao_de_vinculo_caio_farias_pimentel_Assinado1.pdf	23/01/2024 22:37:27	GABRIELA DE OLIVEIRA BURIL	Aceito
Outros	declaracao_202200474961.pdf	23/01/2024 22:37:11	GABRIELA DE OLIVEIRA BURIL	Aceito
Outros	Curriculo_Fernanda_Appolonio.pdf	23/01/2024 22:28:04	GABRIELA DE OLIVEIRA BURIL	Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES BÁSICAS DO PROJETO 2274142.pdf	21/01/2024 20:03:16		Aceito
Outros	Curriculo_Vannessa_Matias.pdf	21/01/2024 20:02:59	GABRIELA DE OLIVEIRA BURIL	Aceito
Outros	Curriculo_Ramacciotti.pdf	18/01/2024 21:38:13	GABRIELA DE OLIVEIRA BURIL	Aceito
Outros	Curriculo_Tiago_Pereira.pdf	18/01/2024 13:04:49	GABRIELA DE OLIVEIRA BURIL	Aceito
Outros	Curriculo_Emmanuelle_Tenorio.pdf	18/01/2024 13:01:51	GABRIELA DE OLIVEIRA BURIL	Aceito
Outros	Curriculo_Esdras_Marques.pdf	18/01/2024 13:01:35	GABRIELA DE OLIVEIRA BURIL	Aceito
Outros	Curriculo_Gabriela_Buril.pdf	18/01/2024 13:01:21	GABRIELA DE OLIVEIRA BURIL	Aceito
Outros	Curriculo_Caio_Pimentel.pdf	15/01/2024 10:21:43	GABRIELA DE OLIVEIRA BURIL	Aceito
Outros	Curriculo_Tulio_Pimentel.pdf	15/01/2024 10:21:04	GABRIELA DE OLIVEIRA BURIL	Aceito
Outros	Curriculo_Miriam_Lucena.pdf	15/01/2024 10:20:42	GABRIELA DE OLIVEIRA BURIL	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto_pesquisa_serres_humanos.pdf	14/01/2024 22:10:07	GABRIELA DE OLIVEIRA BURIL	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto_pesquisa_serres_humanos.pdf	14/01/2024 22:10:07	GABRIELA DE OLIVEIRA BURIL	Recusado
Outros	TERMO_DE_COMPROMISSO_E_CONFIDENCIALIDADE DO P.pdf	14/01/2024 22:08:19	GABRIELA DE OLIVEIRA BURIL	Aceito
Outros	SEI_SEDE_34690243_Carta_SEI.pdf	14/01/2024 22:06:59	GABRIELA DE OLIVEIRA BURIL	Aceito

Endereço: Av. Professor Moraes Rego, 1235, Bloco C, 3º andar do prédio principal, Ala Norte, 1ª sala à esquerda do
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.670-901
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2126-3743 **E-mail:** cepsh.hc-ufpe@ebserh.gov.br



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO - HC/UFPE



Continuação do Parecer: 6.639.739

Outros	gabriela_buril_anuencia_NDC.docx	14/01/2024 22:06:42	GABRIELA DE OLIVEIRA BURIL	Aceito
Outros	gabriela_buril_anuencia_NDC.docx	14/01/2024 22:06:42	GABRIELA DE OLIVEIRA BURIL	Recusado
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tcle_Gabriela_Buril.docx	14/01/2024 22:05:47	GABRIELA DE OLIVEIRA BURIL	Aceito
Orçamento	Orcamento_Gabriela_Buril.docx	14/01/2024 22:05:09	GABRIELA DE OLIVEIRA BURIL	Aceito
Cronograma	Cronograma_de_execucao.docx	14/01/2024 22:04:54	GABRIELA DE OLIVEIRA BURIL	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_de_Pesquisa_Gabriela_Buril.docx	14/01/2024 22:04:45	GABRIELA DE OLIVEIRA BURIL	Aceito
Brochura Pesquisa	Projeto_de_Pesquisa_Gabriela_Buril.pdf	14/01/2024 22:03:34	GABRIELA DE OLIVEIRA BURIL	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita apreciação da CONEP:

Não

RECIFE, 07 de Fevereiro de 2024

Assinado por:
Ana Caetano
(Coordenador(a))

Endereço: Av. Professor Moraes Rego, 1235, Bloco C, 3º andar do prédio principal, Ala Norte, 1ª sala à esquerda do
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.670-901
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2126-3743 **E-mail:** cepsh.hc-ufpe@ebserh.gov.br

8. REFERÊNCIAS

1. Albricker ACL, Freire CMV, Dos Santos SN, De Alcantara ML, Saleh MH, Cantisano AL, et al. Joint Guideline on Venous Thromboembolism, 2022. *Arq Bras Cardiol.* 2022;118(4):797–857.
2. Incidência de TVP em amputação.
3. Chindamo MC, Marques MA. Bleeding risk assessment for venous thromboembolism prophylaxis. *J Vasc Bras.* 2021;20.
4. Linnemann B, Beyer-Westendorf J, Espinola-Klein C, Mühlberg KS, Müller OJ, Klamroth R. Management of Deep Vein Thrombosis: An Update Based on the Revised AWMF S2k Guideline. Vol. 44, *Hamostaseologie*. Georg Thieme Verlag; 2024. p. 97–110.
5. Matthay ZA, Flanagan CP, Sanders K, Smith EJ, Lancaster EM, Gasper WJ, et al. Risk factors for venous thromboembolism after vascular surgery and implications for chemoprophylaxis strategies. In: *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*. Elsevier Inc.; 2022. p. 585-593.e2.
6. Portela FSO, Wolosker N, Louzada ACS, Portugal MFC, da Silva MFA, Cintra DL, et al. Temporal trend in venous thromboembolism hospitalization rates in Brazil. *Rev Assoc Med Bras.* 2025;71(2).
7. Piat PK, Peres AK, de Andrade DO, Jorge MA, Toregeani JF. Analysis of recanalization of deep venous thrombosis: A comparative study of patients treated with warfarin vs. rivaroxaban. *J Vasc Bras.* 2019;18.
8. Ramacciotti E, Gomes M, de Aguiar ET, Caiafa JS, de Moura LK, Araújo GR, et al. A cost analysis of the treatment of patients with post-thrombotic syndrome in Brazil. *Thromb Res.* 2006;118(6):699–704.
9. Kindell DG, Marulanda K, Caruso DM, Duchesneau E, Agala C, Farber M, et al. Incidence of venous thromboembolism in patients with peripheral arterial disease after endovascular intervention. In: *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*. Elsevier Inc.; 2023. p. 61–9.
10. Sutzko DC, Georgoff PE, Obi AT, Healy MA, Osborne NH. The association of venous thromboembolism chemoprophylaxis timing on venous thromboembolism after major vascular surgery. *J Vasc Surg.* 2018 Jan 1;67(1):262-271.e1.
11. Bonaca MP, Bauersachs RM, Anand SS, Debus ES, Nehler MR, Patel MR, et al. Rivaroxaban in Peripheral Artery Disease after Revascularization. *New England Journal of Medicine.* 2020 May 21;382(21):1994–2004.
12. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Dagenais GR, Hart RG, Shestakovska O, et al. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *New England Journal of Medicine.* 2017 Oct 5;377(14):1319–30.

13. Canonico ME, Low Wang CC, Hsia J, Debus ES, Nehler MR, Patel MR, et al. Low-Dose Rivaroxaban Plus Aspirin in Fragile Patients After Lower Extremity Revascularization. *J Am Coll Cardiol*. 2024 Aug 27;84(9):801–11.
14. Hess CN, Szarek M, Anand SS, Bauersachs RM, Patel MR, Debus ES, et al. Rivaroxaban and Risk of Venous Thromboembolism in Patients with Symptomatic Peripheral Artery Disease after Lower Extremity Revascularization. *JAMA Netw Open*. 2022 Jun 22;5(6):E2215580.
15. Canonico ME, Piccolo R, Avvedimento M, Leone A, Esposito S, Franzone A, et al. Antithrombotic Therapy in Peripheral Artery Disease: Current Evidence and Future Directions. Vol. 10, *Journal of Cardiovascular Development and Disease*. MDPI; 2023.
16. Ramanan B, Gupta PK, Sundaram A, Lynch TG, MacTaggart JN, Baxter BT, et al. In-hospital and postdischarge venous thromboembolism after vascular surgery. *J Vasc Surg*. 2013;57(6):1589–96.
17. Rivera-Caravaca JM, Camelo-Castillo A, Ramírez-Macías I, Gil-Pérez P, López-García C, Esteve-Pastor MA, et al. Antithrombotic therapy in patients with peripheral artery disease: A focused review on oral anticoagulation. Vol. 22, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI; 2021.
18. Ramacciotti E, Volpiani GG, Dávila R, Resende Aguiar VC, Silveira Magella FM, Fareed J. Early recanalization of veins in patients with DVT treated with rivaroxaban: Do we need to move from bedside to bench again? Vol. 37, *International Angiology*. Edizioni Minerva Medica; 2018. p. 1–3.
19. Gupta R, Majumdar M, Imran R, Yi J. A comprehensive review on antithrombotic therapy for peripheral artery disease. Vol. 35, *Seminars in Vascular Surgery*. W.B. Saunders; 2022. p. 124–31.
20. Erzinger FL, Polimanti AC, Pinto DM, Murta G, Cury MV, da Silva RB, et al. Brazilian Society of Angiology and Vascular Surgery guidelines on peripheral artery disease. *J Vasc Bras*. 2024;23.
21. 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).
22. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FGR. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). Vol. 45, *Journal of Vascular Surgery*. 2007.
23. Gornik HL, Aronow HD, Goodney PP, Arya S, Brewster LP, Byrd L, et al. 2024 ACC/AHA/AACVPR/APMA/ABC/SCAI/SVM/SVN/SVS/SIR/VESS Guideline for the Management of Lower Extremity Peripheral Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Vol. 149, *Circulation*. Lippincott Williams and Wilkins; 2024. p. e1313–410.
24. Conte MS, Bradbury AW, Kolh P, White J V., Dick F, Fitridge R, et al. Global Vascular Guidelines on the Management of Chronic Limb-Threatening Ischemia. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2019 Jul 1;58(1):S1-S109.e33.
25. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MLEL, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral

- Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). Vol. 39, European Heart Journal. Oxford University Press; 2018. p. 763–816.
26. Björck M, Earnshaw JJ, Acosta S, Gonçalves FB, Cochennec F, Debus SE, et al. Editor's Choice – European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2020 Clinical Practice Guidelines on the Management of Acute Limb Ischaemia. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2020 Feb 1;59(2):173–218.
 27. Farkas C, Chapuis C, Combe S, Silsiguen M, Laurian C, Cormier M. A Randomised Controlled Trial of a Low-molecular-weight Heparin (Enoxaparin) to Prevent Deep-vein Thrombosis in Patients Undergoing Vascular Surgery. Vol. 7, *Eur J Vasc Surg*. 1993.
 28. Gupta Michael Lee Kush Gupta Vinod Kumar Sarath Reddy AS, Lee MS, Gupta K, Reddy S, Ther C. A Review of Antithrombotic Treatment in Critical Limb Ischemia After Endovascular Intervention. 2019; Available from: <https://doi.org/10.6084/>
 29. Herlihy DRB, Thomas M, Tran QH, Puttaswamy V. Primary prophylaxis for venous thromboembolism in people undergoing major amputation of the lower extremity. Vol. 2020, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2020.
 30. Li Q, Birmpili P, Atkins E, Johal AS, Waton S, Williams R, et al. Illness Trajectories After Revascularization in Patients With Peripheral Artery Disease: A Unified Approach to Understanding the Risk of Major Amputation and Death. *Circulation*. 2024 Jul 23;150(4):261–71.
 31. Hollyoak M, Woodruff P, Muller M, Daunt N, Weir P. Deep venous thrombosis in postoperative vascular surgical patients: A frequent finding without prophylaxis. *J Vasc Surg*. 2001;34(4):656–60.
 32. Kahn SR, Lim W, Dunn AS, Cushman M, Dentali F, Akl EA, et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012;141(2 SUPPL.):e195S-e226S.
 33. Toth S, Flohr TR, Schubart J, Knehans A, Castello MC, Aziz F. A meta-analysis and systematic review of venous thromboembolism prophylaxis in patients undergoing vascular surgery procedures. Vol. 8, *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*. Elsevier Inc.; 2020. p. 869–881.e2.
 34. Warfarin Antiplatelet Vascular Evaluation-WAVE [Internet]. Available from: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/clinical-trials/2010/02/23/19/26/wave>
 35. Efficacy of oral anticoagulants compared with aspirin after infrainguinal bypass surgery (The Dutch Bypass Oral anticoagulants or Aspirin study a randomised trial).
 36. Hiatt WR, Bonaca MP, Patel MR, Nehler MR, Debus ES, Anand SS, et al. Rivaroxaban and Aspirin in Peripheral Artery Disease Lower Extremity Revascularization Impact of Concomitant Clopidogrel on Efficacy and Safety. *Circulation*. 2020 Dec 8;142(23):2219–30.

37. Wells N, Alameddine D, Dhanda U, Tran L, Silva D, Slade M, et al. Variations in antithrombotic prescriptions and evaluation of extended clopidogrel therapy after lower extremity revascularization for peripheral artery disease. In: *Journal of Vascular Surgery*. Elsevier Inc.; 2025. p. 581-590.e2.
38. Tese Giuliano 3.
39. Elzawy G, Chan J, Eisenberg N, Roche-Nagle G. Following the COMPASS: Antithrombotic Prescription Trends in Patients with Symptomatic Peripheral Arterial Disease following Revascularization. *Ann Vasc Surg*. 2024 Sep 1;106:341–9.
40. Rivaroxaban Plus Aspirin Versus Aspirin Alone After Endovascular Revascularization for Symptomatic PAD- Insights From VOYAGER PAD.
41. Bauersachs RM, Szarek M, Brodmann M, Gudzi I, Debus ES, Nehler MR, et al. Total Ischemic Event Reduction With Rivaroxaban After Peripheral Arterial Revascularization in the VOYAGER PAD Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2021 Jul 27;78(4):317–26.
42. Capodanno D, Bhatt DL, Eikelboom JW, Fox KAA, Geisler T, Michael Gibson C, et al. Dual-pathway inhibition for secondary and tertiary antithrombotic prevention in cardiovascular disease. Vol. 17, *Nature Reviews Cardiology*. Nature Research; 2020. p. 242–57.
43. Anand SS, Bosch J, Eikelboom JW, Connolly SJ, Diaz R, Widimsky P, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2018 Jan 20;391(10117):219–29.
44. Ramacciotti E, Weitz JJ. Rivaroxaban plus aspirin for cardiovascular protection: Rationale for the vascular dose and dual pathway inhibition. Vol. 184, *Thrombosis Research*. Elsevier Ltd; 2019. p. 44–9.
45. Haykal T, Zayed Y, Kerbage J, Deliwala S, Long CA, Ortel TL. Meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials assessing the role of thromboprophylaxis after vascular surgery. Vol. 10, *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*. Elsevier Inc.; 2022. p. 767-777.e3.
46. Zhang Z, Zhen K, Li W, Qin X, Qu J, Shi Y, et al. Validation of the IMPROVE bleeding risk assessment model in surgical patients: Results from the Dissolve-2 Study. *Thromb Res*. 2023 Mar 1;223:69–77.
47. Hopewell S, Chan AW, Collins GS, Hróbjartsson A, Moher D, Schulz KF, et al. CONSORT 2025 statement: updated guideline for reporting randomised trials. *The Lancet*. 2025 May;405(10489):1633–40.
48. Caprini JA. Thrombosis risk assessment as a guide to quality patient care. *Disease-a-Month*. 2005;51(2–3):70–8.
49. Bahl V, Hu HM, Henke PK, Wakefield TW, Campbell DA, Caprini JA. A validation study of a retrospective venous thromboembolism risk scoring method. *Ann Surg*. 2010 Feb;251(2):344–50.
50. Needleman L, Cronan JJ, Lilly MP, Merli GJ, Adhikari S, Hertzberg BS, et al. Ultrasound for lower extremity deep venous thrombosis: Multidisciplinary recommendations from the society of radiologists in ultrasound consensus conference. *Circulation*. 2018 Apr 3;137(14):1505–15.

51. Kakkos SK, Gohel M, Baekgaard N, Bauersachs R, Bellmunt-Montoya S, Black SA, et al. Editor's Choice – European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2021 Clinical Practice Guidelines on the Management of Venous Thrombosis. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2021 Jan 1;61(1):9–82.
52. Chopard R, Albertsen IE, Piazza G. Diagnosis and Treatment of Lower Extremity Venous Thromboembolism: A Review. Vol. 324, *JAMA - Journal of the American Medical Association*. American Medical Association; 2020. p. 1765–76.
53. Caprini JA. Thrombosis risk assessment as a guide to quality patient care. *Disease-a-Month*. 2005;51(2–3):70–8.
54. Zavgorodnyaya D, Knight TB, Daley MJ, Teixeira PG. Antithrombotic therapy for postinterventional management of peripheral arterial disease. Vol. 77, *American Journal of Health-System Pharmacy*. Oxford University Press; 2020. p. 269–76.
55. Toth S, Flohr TR, Schubart J, Knehans A, Castello MC, Aziz F. A meta-analysis and systematic review of venous thromboembolism prophylaxis in patients undergoing vascular surgery procedures. Vol. 8, *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*. Elsevier Inc.; 2020. p. 869–881.e2.
56. Anand SS, Bosch J, Eikelboom JW, Connolly SJ, Diaz R, Widimsky P, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2018 Jan 20;391(10117):219–29.
57. Dagher NN, Modrall JG. Pharmacotherapy Before and After Revascularization: Anticoagulation, Antiplatelet Agents, and Statins. *Semin Vasc Surg*. 2007 Mar;20(1):10–4.
58. Gould MK, Garcia DA, Wren SM, Karanicolas PJ, Arcelus JJ, Heit JA, et al. Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012;141(2 SUPPL.):e227S–e277S.
59. Schellong SM, Goldhaber SZ, Weitz JJ, Agno W, Bounameaux H, Turpie AGG, et al. Isolated Distal Deep Vein Thrombosis: Perspectives from the GARFIELD-VTE Registry. *Thromb Haemost*. 2019;19(10):1675–85.
60. Krutman M, Kuzniec S, Ramacciotti E, Varella AYM, Zlotnik M, Teivelis MP, et al. Rediscussing Anticoagulation in Distal Deep Venous Thrombosis. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2016 Nov 1;22(8):772–8.
61. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FGR. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). Vol. 45, *Journal of Vascular Surgery*. 2007.
62. Mansour S, Alotaibi G, Wu C, Alsaleh K, McMurtry MS. Sex disparities in hospitalization and mortality rates for venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2017 Aug 1;44(2):197–202.
63. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients [Internet]. Available from: <http://www.eudra.org/emea.html>.

64. Hepatotoxicity.
65. Gergi M, Wilkinson K, Sparks A, Roetker NS, Al-Samkari H, Smith NL, et al. Anticoagulation and other risk factors for clinically relevant bleeding after medical hospitalization: the Medical Inpatient Thrombosis and Hemostasis Study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2025 Jul 1;23(7):2122–32.
66. Aspirin or Low-Molecular-Weight Heparin for Thromboprophylaxis after a Fracture. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2023 Jan 19;388(3):203–13. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2205973>
67. Mazzolai L, Teixido-Tura G, Lanzi S, Boc V, Bossone E, Brodmann M, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of peripheral arterial and aortic diseases : Developed by the task force on the management of peripheral arterial and aortic diseases of the European Society of Cardiology (ESC Endorsed by the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Reference Network on Rare Multisystemic Vascular Diseases (VASCERN, and the European Society of Vascular Medicine (ESVM). *Eur Heart J*. 2024 Sep 21;45(36):3538–700.
68. Dua A, Powell RJ, Lee AC, Bernardo N, Mills JL, Cardona LF, et al. Contemporary outcomes in no-option chronic limb-threatening ischemia. *Sci Rep*. 2025 Dec 1;15(1).
69. Cassou-Birckholz MF, Engelhorn CA, Salles-Cunha SX, Engelhorn AL, Zandoni CC, Gosalan CJ, et al. Assessment of deep venous thrombosis by grayscale median analysis of ultrasound images. *Ultrasound Q*. 2011 Mar;27(1):55–61.
70. Ramacciotti E, Volpiani GG, Britto KF, Agati LB, Ribeiro CM, Aguiar VCR, et al. Rivaroxaban for Patients with Intermittent Claudication. *NEJM Evidence*. 2024 Aug 27;3(9).
71. McClure GR, Kaplovitch E, Chan N, Anand SS. Antithrombotic Therapy in Peripheral Artery Disease: Risk Stratification and Clinical Decision Making. Vol. 38, *Canadian Journal of Cardiology*. Elsevier Inc.; 2022. p. 654–61.
72. Gottsäter A. Antithrombotic Treatment in Lower Extremity Peripheral Arterial Disease. Vol. 8, *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. Frontiers Media SA; 2021.
73. Gupta S. Intention-to-treat concept: A review. *Perspect Clin Res*. 2011;2(3):109.
74. McCoy CE. Understanding the intention-to-treat principle in randomized controlled trials. Vol. 18, *Western Journal of Emergency Medicine*. eScholarship; 2017. p. 1075–8.

FONTES CONSULTADAS

Associação Brasileira de Normas Técnicas. NBR-10520: Informação e Documentação, referências-elaboração. Rio De Janeiro; 2023.

Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo. Normatização Para Apresentação de Dissertações e Teses. São Paulo, 2013.

RESUMO

Título: Tromboembolismo venoso em pacientes recebendo rivaroxabana 2,5 mg duas vezes ao dia em associação com aspirina 100 mg uma vez ao dia versus mono ou dupla antiagregação plaquetária após revascularização arterial de membros inferiores – ensaio clínico randomizado. Estudo *RESOLUTION*.

Autora: Gabriela de Oliveira Buril

Tese apresentada para obtenção de título de Doutora em Ciências da Saúde.

Introdução e Objetivo. O tromboembolismo venoso é a terceira causa mais frequente de morte cardiovascular, associada a alta morbidade e altos custos em saúde. Pacientes submetidos a revascularização para salvamento de membros possuem múltiplas comorbidades e alto risco de tromboembolismo venoso. A real incidência dos eventos tromboembólicos na população de pacientes submetidos a revascularização de membro por isquemia crônica que ameaça o membro é desconhecida. O objetivo deste estudo é avaliar a incidência de trombose venosa profunda no período após a alta hospitalar de pacientes submetidos a cirurgia de revascularização de membro inferior, comparando rivaroxabana 2,5 mg duas vezes ao dia associada ao ácido acetilsalicílico 100 mg uma vez ao dia comparado ao tratamento padrão.

Método. Trata-se de um ensaio clínico randomizado, aberto, unicêntrico, com acompanhamento de 30 dias de pós-operatório de pacientes submetidos a revascularização de membro inferior. Os pacientes foram distribuídos aleatoriamente entre o grupo 1 (mono ou dupla antiagregação plaquetária) e o grupo 2 (ácido acetilsalicílico 100 mg uma vez ao dia mais rivaroxabana 2,5 mg duas vezes ao dia). O objetivo primário foi a redução da incidência de trombose venosa profunda avaliada no 30º dia após a alta hospitalar, através de ultrassonografia com Doppler venoso dos membros inferiores. O objetivo secundário de segurança foi a incidência de sangramentos e óbito nos dois grupos.

Resultados. Cento e oito pacientes foram randomizados para os dois grupos. O grupo 1 foi composto de 53 pacientes e o grupo 2, 55 pacientes. No 30º dia de pós-operatório, foram diagnosticadas 21 trombooses venosas profundas. A incidência de trombose venosa profunda no grupo 1 foi de 22,6 % e no grupo 2 foi de 16,4% ($p = 0,413$), com a necessidade de tratar 16 pacientes para se evitar uma trombose. Ocorreram 11 sangramentos, sendo a incidência maior no grupo 1 (13,2%) em relação ao grupo 2 (7,3%), sem diferença estatística entre os grupos. Houve dois eventos de sangramentos maiores, um em cada grupo (1,9% no G1 e 1,8% no G2), sem diferença estatística.

Conclusão: A incidência de trombose venosa profunda no período após a alta

hospitalar de pacientes submetidos a cirurgia de revascularização de membro inferior foi numericamente menor ao se administrar rivaroxabana 2,5 mg duas vezes ao dia associada ao ácido acetilsalicílico 100 mg, confrontando com mono ou dupla antiagregação plaquetária, embora sem diferença estatística.

Palavras-chave: trombose venosa profunda, doença arterial periférica, isquemia crônica crítica de membro, inibidores do fator Xa, anticoagulantes, rivaroxabana.

ABSTRACT

Title: Venous thromboembolism in patients receiving rivaroxaban 2.5 mg twice daily in combination with aspirin 100 mg once daily versus single or dual antiplatelet therapy after lower-limb arterial revascularization – a randomized clinical trial. The RESOLUTION Study.

Author: Gabriela de Oliveira Buril

Thesis submitted for the degree of Doctor of Health Sciences.

Introduction and Objective. Venous thromboembolism is the third most frequent cause of cardiovascular death, associated with high morbidity and significant healthcare costs. Patients undergoing revascularization for limb salvage present multiple comorbidities and an increased risk of venous thromboembolism. The true incidence of thromboembolic events in this population, particularly in the context of chronic limb-threatening ischemia, remains poorly established. The aim of this study was to evaluate the incidence of deep vein thrombosis after hospital discharge in patients undergoing lower-limb revascularization, comparing rivaroxaban 2.5 mg twice daily plus aspirin 100 mg once daily versus standard therapy.

Methods. We conducted an open-label, single-center, randomized clinical trial with a 30-day postoperative follow-up of patients undergoing lower-limb revascularization. Patients were randomly assigned to either the group 1 (standard therapy) or the group 2 (aspirin 100 mg once daily plus rivaroxaban 2.5 mg twice daily). The primary endpoint was the incidence of deep vein thrombosis at postoperative day 30, diagnosed by duplex ultrasound of the lower limbs. The safety endpoint was the incidence of bleeding events and death in both groups.

Results. A total of 108 patients were randomized into two groups. Group 1 comprised 53 patients and Group 2, 55 patients. On postoperative day 30, 21 cases of deep vein thrombosis (DVT) were diagnosed. The incidence of DVT was 22.6% in Group 1 and 16.4% in Group 2 ($p = 0.413$), corresponding to a number needed to treat of 16 to prevent one thrombosis. Eleven bleeding events occurred, with a higher incidence in Group 1 (13.2%) compared to Group 2 (7.3%), without statistical difference between groups. There were two major bleeding events, one in each group (1.9% in G1 and 1.8% in G2), also without statistical difference.

Conclusion. The incidence of deep vein thrombosis after hospital discharge among patients undergoing lower-limb revascularization surgery was numerically lower in those receiving rivaroxaban 2.5 mg twice daily combined with acetylsalicylic acid 100

mg, compared with single or dual antiplatelet therapy, although the difference was not statistically significant.

Keywords: deep vein thrombosis; peripheral arterial disease; chronic limb-threatening ischemia; factor Xa inhibitors; anticoagulants; rivaroxaban.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 – Ilustração parcial da cascata da coagulação, indicando os locais onde a rivaroxabana e o AAS atuam, reduzindo a formação do coágulo sanguíneo.....10

FIGURA 2 – Desenho do ensaio clínico 16

FIGURA 3 – Exemplos de imagens normais colhidas de ultrassonografia com efeito Doppler colorido das veias intra-abdominais dos participantes do ensaio clínico..... 23

FIGURA 4 – Exemplos de imagens normais colhidas de ultrassonografia com efeito Doppler colorido das veias infra-inguinais dos participantes do ensaio clínico.....24

FIGURA 5 – Exemplos de imagens normais colhidas de ultrassonografia em modo B dos vasos femorais comuns à direita.....24

FIGURA 6a – Diagrama de fluxo pelo CONSORT 2025.....31

FIGURA 6b – Fluxograma de análise dos pacientes alocados em cada grupo após a randomização com os resultados do desfecho primário e secundário.....32

FIGURA 7 – Comparação entre os grupo 1 e 2 e o percentual de trombose venosa profunda e sangramento maior.....36

FIGURA 8 – Percentual de gênero na amostra e incidência de trombose venosa profunda em mulheres.....42

FIGURA 9 – Imagens no modo B de veias com trombose. A e B –veia gastrocnêmia medial direita (seta); C e D – veia solear esquerda (seta); E e F– veia solear esquerda (seta); G e H– veia solear direita (seta).....44

FIGURA 10 - Imagem no modo B de veias com trombose. A – veia solear esquerda; B – veia solear lateral direita; C – veia solear esquerda; D - veia solear direita.....44

FIGURA 11 - Imagem no modo B de veias com trombose. A – veia solear esquerda; B – veia solear lateral direita; C – veia solear esquerda; D - veia solear direita.....45

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – Características clínicas basais dos participantes da pesquisa.....33

TABELA 2 – Incidência de trombose venosa profunda no grupo 1 e grupo 2.....34

TABELA 3 – Distribuição de óbitos entre os grupos 1 e 2.....35

TABELA 4 – Incidência de sangramento no grupo 1 e grupo 2.....35

TABELA 5 – Características clínicas basais dos participantes da pesquisa em relação ao Escore de risco de sangramento IMPROVE.....37

TABELA 6 – Características clínicas basais dos participantes da pesquisa quando às comorbidades.....38

TABELA 7 – Comparação entre os grupos 1 e 2 quando a incidência de trombose venosa profunda estratificado por *diabetes mellitus*.....38

TABELA 8 – Características clínicas basais dos participantes da pesquisa quando ao risco de TEV.....39

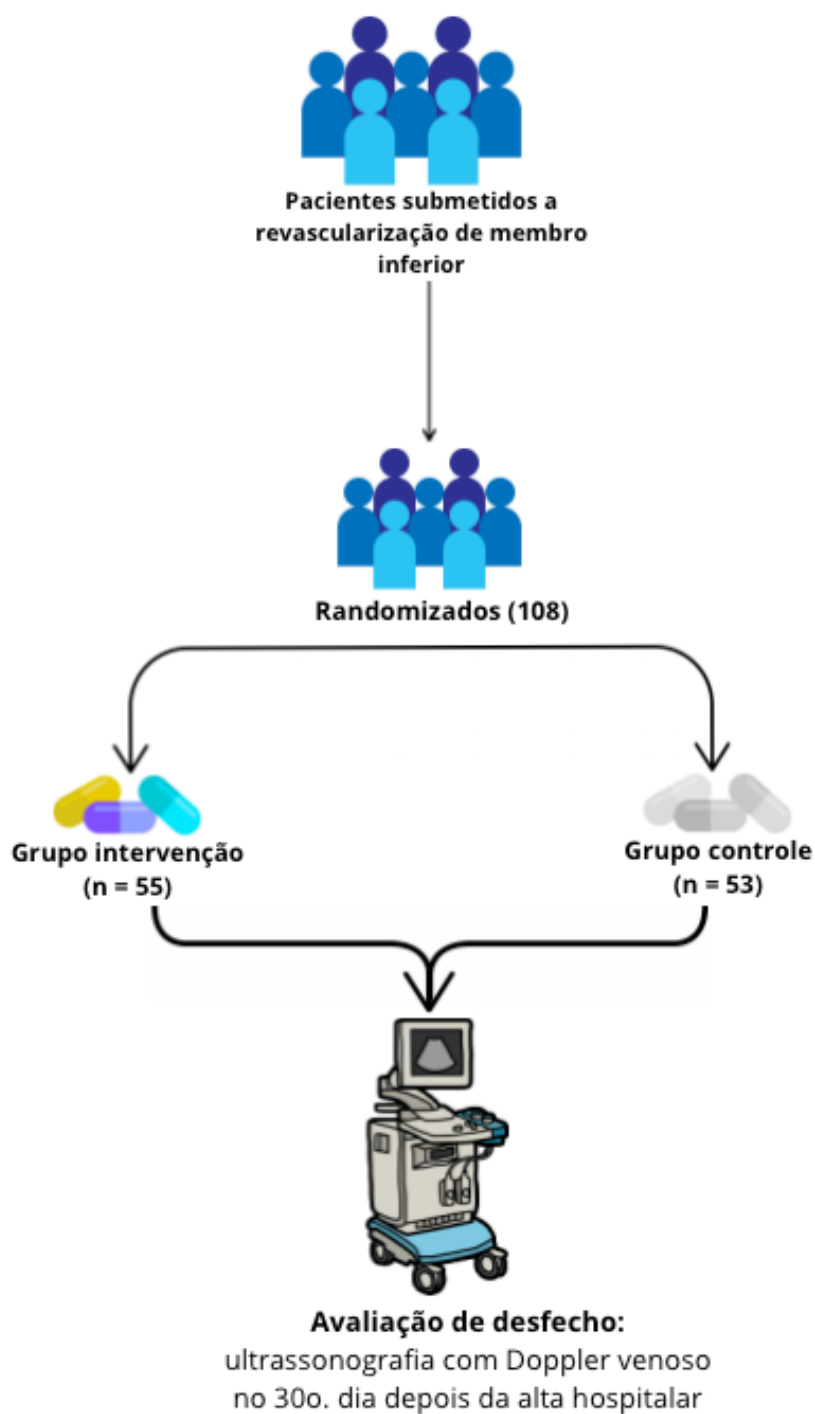
TABELA 9 – Características clínicas na visita de retorno no 30º dia, quanto a tromboembolismo venoso, reinternação e perda de seguimento.....40

TABELA 10 – Comparação entre a incidência de trombose venosa profunda nos grupos 1 e 2 estratificado por gênero.....41

TABELA 11 – Regressão múltipla de Cox. Modelagem pela técnica Backward.....43

APÊNDICES

APÊNDICE 1 – Desenho do estudo



Nome:					
Prontuário:		Idade:		Sexo: F () M ()	
Data do internamento:		IMC:		Emergência ()	
Diagnóstico:					
Rutherford:		Infecção ()			
Procedimento cirúrgico ao qual foi submetido:					
Duração do procedimento:					
ASA:		Tipo de anestesia:			
Data do procedimento:		TEV Profilaxia: Sim () Não ()			
Sangramento: Sim () Não ()		No. CH:			
Re-op:				Data:	
UTI: Sim () Não () Dias:					
Fatores de Risco					
DM ()	HAS ()	CAD ()	DPOC ()	Tabagismo ()	IAM () ≤ 1 mês
Imobilidade ()		Cateter venoso central () Onde?			
AVC () ≤ 1 mês		DRC () estágio:		Cr:	
Malignidade () Qual?				Duração:	
Trombofilia () Qual?					
Veias Varicosas ()		Doença inflamatória intestinal ()		Sepse ()	
TEV prévio () Segmento:				Data:	
Escore de Caprini:			Escore de Caprini ≥ 7:		
TEV: TVP () TEP () Exame: NO INTERNAMENTO					
Sintomas: Sim () Não () Quais?					
Quimioprofilaxia Sim () Não ()					
Anticoagulação () Dose:				Início:	
Antiagregação ()				Início:	
Sangramento () Local:					
TEV: Incidental () Sintomático () Quais:					
TVP () Local:					
TEP () Local:					
Tratamento:					
Mortalidade 30 dias ()					
Tempo de internamento:			Data da Alta:		
USG pós (30):					



**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFPE
FILIAL DA EMPRESA BRASILEIRA
DE SERVIÇOS HOSPITALARES**



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
(PARA MAIORES DE 18 ANOS OU EMANCIPADOS)

Convidamos o(a) Sr.(a.) para participar como voluntário(a) da pesquisa intitulada: **Incidência de Tromboembolismo Venoso após Revascularização de Membro Inferior em Pacientes Recebendo Rivaroxabana em Dose Arterial versus Tratamento Padrão – Ensaio Clínico Randomizado**, que está sob a responsabilidade do(a) pesquisador(a): **Gabriela de Oliveira Buril**, endereço na Rua Professor Moraes Rego, nº 1235, Cidade Universitária, CEP 50670-901. Recife-PE. Telefone: 21263890/21263889, celular: (81) 99112.1872, e-mail: gabriela.buril@ufpe.br.

Também participam desta pesquisa os pesquisadores **Eduardo Ramacciotti**, fone: (11) 999444544; **Esdras Marques Lins**, fone: (81) 996154155; **Emmanuelle Tenório Godoi Berenguer da Silva**, fone: (81) 99128-8887; **Fernanda Appolonio Rocha**, fone: (81) 99939133; **Vannessa Matias Ferreira**, fone: (81) 998284958; **Mirian Lucia Galvão Lucena**, fone: (81) 998032094; **Tiago de Oliveira Pereira**, fone: (35) 998181848; **Túlio Farias Pimentel**, fone: (81) 99927.4451; **Caio Farias Pimentel** fone: (81) 999284202.

Todas as suas dúvidas podem ser esclarecidas com o responsável por esta pesquisa. Apenas quando todos os esclarecimentos forem dados e você concorde com a realização do estudo, pedimos que rubrique as folhas e assine ao final deste documento, que está em duas vias. Uma via lhe será entregue e a outra ficará com o pesquisador responsável.

Você estará livre para decidir participar ou recusar-se. Caso não aceite participar, não haverá nenhum problema, desistir é um direito seu, bem como será possível retirar o consentimento em qualquer fase da pesquisa, também sem nenhuma penalidade.

INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA:

Primeiro você será perguntado sobre algumas questões pessoais como a sua idade, escolaridade e com o que você trabalha. Você também será questionado sobre o uso de medicamento e história de doenças anteriores. No dia da sua alta, serão prescritos medicamentos para serem tomados pela boca – AAS, AAS + Clopidogrel ou AAS + Rivaroxabana. Esses medicamentos são utilizados para evitar o entupimento da sua cirurgia. Você será informado sobre os cuidados em casa com ferida operatória e quaisquer outros ferimentos que possua e sobre as datas das próximas consultas. Ao receber alta hospitalar a sua consulta de retorno será marcada.

Os participantes da pesquisa serão divididos em dois grupos: um receberá AAS 100mg ao dia pelo resto da vida ou AAS + Clopidogrel por 30 dias, caso a cirurgia seja por cateterismo. O outro grupo receberá AAS 100mg ao dia pelo resto da vida + Rivaroxabana 2,5mg, duas vezes ao dia por 30 dias.

Há o risco de sangramento por tomar medicamentos de antiagregação plaquetária (AAS) e anticoagulação (Rivaroxabana). Porém, esses riscos são estudados na literatura e indicados pelo benefício para manter a cirurgia pérvia e reduzir o risco de trombose venosa profunda e embolia pulmonar (que é quando o sangue fica pisado dentro do vaso. Mesmo assim, se você apresentar sangramentos na gengiva, na urina, nas fezes, manchas roxas na pele ou alterações da consciência, deverá se dirigir imediatamente ao Serviço de Pronto Atendimento (SPA) do Hospital das Clínicas.

Se você apresentar algum sintoma de trombose venosa profunda ou embolia pulmonar, como: perna inchada, dor na perna, colocação arroxada da perna, falta de ar, dor no peito também deverá se dirigir imediatamente ao Serviço de Pronto Atendimento (SPA) do Hospital das Clínicas.

Você será submetido a uma ultrassonografia com Doppler das pernas e da barriga, no seu retorno em 30 dias. Não há riscos de se submeter às ultrassonografias com. Nas ultrassonografias, não se utilizam agulhas ou radiação.

Solicito sua autorização para que as informações sobre sua doença e seu tratamento possam ser usadas nesta pesquisa. Todas essas informações já ficam normalmente com seu médico (no seu prontuário). Quaisquer complicações provenientes do procedimento cirúrgico ou da utilização das medicações receitadas serão tratadas pelos médicos responsáveis. Será mantido completo sigilo do que está sendo realizado e o seu nome jamais será publicado sob qualquer pretexto.

É importante que você saiba que sua participação nesta pesquisa é completamente voluntária e que você pode recusar-se a participar ou interromper sua participação a qualquer momento sem penalidades ou perda dos benefícios aos quais você tem direito.

Todo e qualquer dano decorrente desta pesquisa, e que necessite de atendimento médico, ficará a cargo da equipe médica que lhe prestou atendimento nesta Instituição. Seu tratamento e acompanhamento médico independem da sua participação nesta pesquisa.

As informações desta pesquisa serão confidenciais e serão divulgadas apenas em eventos ou publicações científicas, não havendo identificação dos voluntários, a não ser entre os responsáveis pelo estudo, sendo assegurado o sigilo sobre a sua participação. Os dados coletados nesta pesquisa ficarão armazenados em pastas de arquivo e computador pessoal, sob a responsabilidade do pesquisador principal, no endereço acima informado, pelo período de 5 anos.



**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFPE
FILIAL DA EMPRESA BRASILEIRA
DE SERVIÇOS HOSPITALARES**



Você não pagará e não receberá nada para participar desta pesquisa. Quaisquer despesas para a sua participação na pesquisa (como por exemplo, as despesas com transporte e alimentação nos dias de atendimento/consulta) serão assumidas pelos pesquisadores (ressarcimento de despesas). Fica também garantida indenização em casos de danos decorrentes da participação na pesquisa, conforme decisão judicial ou extrajudicial. Além da indenização, em caso de danos decorrentes da sua participação nesta pesquisa, você, bem como os seus responsáveis, terá direito a assistência integral, incluindo acompanhamento médico, gratuitamente, financiados pelo patrocinador desta pesquisa.

Todas as informações desta pesquisa serão confidenciais e serão divulgadas apenas em eventos ou publicações científicas, não havendo identificação dos voluntários, a não ser entre os responsáveis pelo estudo, sendo assegurado o sigilo sobre a sua participação. Os dados coletados nesta pesquisa (dados dos prontuários médicos), ficarão armazenados em computador pessoal, sob a responsabilidade da pesquisadora Gabriela de Oliveira Buriel, no endereço acima informado, pelo período de mínimo 5 anos.

O Sr./Sra. poderá solicitar, se assim quiser, o relatório final da pesquisa que fez parte. Também, cópias de todos os resultados dos exames complementares realizados nesta pesquisa poderão ser solicitadas ao pesquisador.

Em caso de dúvidas relacionadas aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos do HC/UFPE/Ebserh no endereço: **Avenida Prof. Moraes Rego, 1235, Bloco C - 3º Andar - Cidade Universitária, Recife-PE, Brasil CEP: 50670-901, Tel.: (81) 2126.3743 – e-mail: cepsh.hc-ufpe@ebserh.gov.br.**

(assinatura do pesquisador)

CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO VOLUNTÁRIO (A)

Eu, _____, CPF _____, abaixo assinado, após a leitura (ou a escuta da leitura) deste documento e de ter tido a oportunidade de conversar e ter esclarecido as minhas dúvidas com o pesquisador responsável, concordo em participar do estudo **Incidência de Tromboembolismo Venoso após Revascularização de Membro Inferior em Pacientes Recebendo Rivaroxabana em Dose Arterial versus Tratamento Padrão – Ensaio Clínico Randomizado**, como voluntário (a). Fui devidamente informado (a) e esclarecido (a) pelo(a) pesquisador (a) sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Foi-me garantido que posso retirar o meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade (ou interrupção de meu acompanhamento/ assistência/tratamento).

Local e data _____

Assinatura do participante: _____

Impressão
digital
(opcional)

Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimentos sobre a pesquisa e o aceite do voluntário em participar (02 testemunhas não ligadas à equipe de pesquisadores):

Nome: _____	Nome: _____
Assinatura: _____	Assinatura: _____

OBS: A folha com as assinaturas não pode estar em folha separada do texto do TCLE.

APÊNDICE 4 – Análise univariada para presença do evento tromboembolismo venoso (continua).

ANEXO 1 - Análise univariada para presença de evento tromboembólico venoso (continuação)											
Variáveis	Categorias	Total		TEV				HR	IC 95%		p
		n	%	Não		Sim			Inferior	Superior	
		n	%	n	%	n	%				
Gênero	masculino	55	60,4	44	62,9	11	52,4	Ref			
	feminino	36	39,6	26	37,1	10	47,6	1,90	0,81	4,50	0,142
Raça	Branca	15	16,5	13	18,6	2	9,5	Ref			
	Preto	7	7,7	5	7,1	2	9,5	1,93	0,27	13,81	0,511
	Pardo	69	75,8	52	74,3	17	81,0	2,11	0,49	9,14	0,320
Tabagista	Nunca fumou	35	38,5	24	34,3	11	52,4	Ref			
	Ex-tabagista	35	38,5	28	40,0	7	33,3	0,57	0,22	1,46	0,240
	Tabagista	21	23,1	18	25,7	3	14,3	0,40	0,11	1,42	0,156
Diagnóstico	Aneurisma de poplítea	3	3,3	1	1,4	2	9,5	Ref			
	Isquemia crítica	83	91,2	64	91,4	19	90,5	0,32	0,07	1,39	0,127
	Oclusão arterial aguda	1	1,1	1	1,4	0	0,0	xx	xx	xx	xx
	outros	4	4,4	1,1	5,7	0	0,0	xx	xx	xx	xx
Classificação Rutherford	nenhum risco	1	1,1	0	0,0	1	4,8	xx	xx	xx	xx
	1	1	1,1	0	0,0	1	4,8	xx	xx	xx	xx
	5	76	83,5	60	85,7	16	76,2	xx	xx	xx	xx
	6	13	14,3	10	14,3	3	14,3	xx	xx	xx	xx
Procedimento submetido	Cirurgia Aberta	29	31,9	19	27,1	10	47,6	Ref			
	Cirurgia Híbrida	8	8,8	7	10,0	1	4,8	0,27	0,03	2,13	0,214
	Endovascular	54	59,3	44	62,9	10	47,6	0,60	0,25	1,46	0,259
TEV profilaxia durante o internamento	Não	1	1,1	1	1,4	0	0,0	xx	xx	xx	xx
	Sim	90	98,9	69	98,6	21	100,0	xx	xx	xx	Xx
Reoperação *	Não	87	95,6	67	95,7	20	95,2	Ref			
	Sim	4	4,4	3	4,3	1	4,8	1,40	0,19	10,52	0,742
UTI *	Não	63	69,2	53	75,7	10	47,6	Ref			
	Sim	28	30,8	17	24,3	11	52,4	2,18	0,92	5,16	0,076

APÊNDICE 4 – Análise univariada para presença do evento tromboembolismo venoso (continuação).

Variáveis	Categorias	TEV						IC 95%		p	
		Total		Não		Sim		HR	Inferior		Superior
		n	%	n	%	n	%				
Diabetes mellitus	Não	14	15,4	11	15,7	3	14,3	Ref			
	Sim	77	84,6	59	84,3	18	85,7	0,86	0,25	2,96	0,814
Hipertensão arterial sistêmica	Não	19	20,9	17	24,3	2	9,5	Ref			
	Sim	72	79,1	53	75,7	19	90,5	2,78	0,65	11,96	0,169
Doença arterial coronariana	Não	78	85,7	62	88,6	16	76,2	Ref			
	Sim	13	14,3	8	11,4	5	23,8	2,91	1,05	8,08	0,041
Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica	Não	90	98,9	69	98,6	21	100,0	xx	xx	xx	xx
	Sim	1	1,1	1	1,4	0	0,0	xx	xx	xx	xx
Imobilidade prolongada	Não	78	85,7	61	87,1	17	81,0	Ref			
	Sim	13	14,3	9	12,9	4	19,0	1,57	0,53	4,66	0,418
Uso de cateter venoso central	Não	82	90,1	65	92,9	17	81,0	Ref			
	Sim	9	9,9	5	7,1	4	19,0	2,39	0,80	7,15	0,121
Acidente vascular cerebral 1 mês	Não	90	98,9	69	98,6	21	100,0	xx	xx	xx	xx
	Sim	1	1,1	1	1,4	0	0,0	xx	xx	xx	xx
Doença renal crônica*	sem DRC	85	93,4	67	95,7	18	85,7	Ref			
	2	2	2,2	1	1,4	1	4,8	7,06	0,89	56,26	0,065
	3	3	3,3	2	2,9	1	4,8	1,51	0,20	11,39	0,688
	4	1	1,1	0	0,0	1	4,8	32,25	3,29	315,64	0,003
Malignidade em atividade	Não	89	97,8	69	98,6	20	95,2	Ref			
	Sim	2	2,2	1	1,4	1	4,8	1,33	0,18	10,06	0,784
Veias varicosas de grosso calibre	Não	89	97,8	70	100,0	19	90,5	Ref			
	Sim	2	2,2	0	0,0	2	9,5	7,36	1,66	32,58	0,008
Doença inflamatória	Não	90	98,9	69	98,6	21	100,0	xx	xx	xx	xx

intestinal											
	Sim	1	1,1	1	1,4	0	0,0	xx	xx	xx	xx
Tromboembolismo prévio	Não	87	95,6	69	98,6	18	85,7	Ref			
	Sim	4	4,4	1	1,4	3	14,3	7,00	1,95	25,21	0,003
Escore de Caprini	< 7	64	70,3	52	74,3	12	57,1	Ref			
	≥ 7	27	29,7	18	25,7	9	42,9	1,73	0,73	4,11	0,216

TEV = tromboembolismo venoso; UTI = unidade de terapia intensiva; DRC = doença renal crônica; TEV = tromboembolismo venoso.

APÊNDICE 5 – Análise univariada para presença do evento TEV, em relação ao *IMPROVE Score Bleeding Risk*

Escore de risco de sangramento IMPROVE	Categorias	TEV						IC 95%			
		Total		Não		Sim		HR	Inferior	Superior	p
		n	%	n	%	n	%				
Risco para sangramento	Não	90	98,9	69	98,6	21	100,0	xx	xx	xx	xx
	Sim	1	1,1	1	1,4	0	0,0	xx	xx	xx	xx
Idade 85 anos versus 40	Não	88	96,7	67	95,7	21	100,0	xx	xx	xx	xx
	Sim	3	3,3	3	4,3	0	0,0	xx	xx	xx	xx
Insuficiência hepática (INR > 1,5)	Não	89	97,8	68	97,1	21	100,0	xx	xx	xx	xx
	Sim	2	2,2	2	2,9	0	0,0	xx	xx	xx	xx
Insuficiência renal severa (TFG < 30 versus > 60 ml/min)	Não	90	98,9	70	100,0	20	95,2	Ref			
	Sim	1	1,1	0	0,0	1	4,8	28,23	2,94	271,47	0,004
Internamento em UTI	Não	74	81,3	60	85,7	14	66,7	Ref			
	Sim	17	18,7	10	14,3	7	33,3	1,65	0,66	4,12	0,283
Cateter venoso central	Não	83	91,2	66	94,3	17	81,0	Ref			
	Sim	8	8,8	4	5,7	4	19,0	2,39	0,80	7,15	0,121
Doença reumatológica	Não	90	98,9	69	98,6	21	100,0	xx	xx	xx	xx
	Sim	1	1,1	1	1,4	0	0,0	xx	xx	xx	xx
Câncer ativo	Não	89	97,8	69	98,6	20	95,2	Ref			
	Sim	2	2,2	1	1,4	1	4,8	1,33	0,18	10,06	0,784
Idade 40 – 84 anos versus < 40 anos	Não	12	13,2	10	14,3	2	9,5	Ref			
	Sim	79	86,8	60	85,7	19	90,5	1,33	0,31	5,73	0,700
Sexo masculino	Não	38	41,8	27	38,6	11	52,4	Ref			
	Sim	53	58,2	43	61,4	10	47,6	0,49	0,21	1,16	0,105
Insuficiência renal moderada (TFG 30-59 versus 60 ml/min)	Não	88	96,7	68	97,1	20	95,2	Ref			
	Sim	3	3,3	2	2,9	1	4,8	1,38	0,18	10,29	0,756

INR – *International normalized ratio*; TFG = taxa de filtração glomerular; UTI = unidade de terapia intensiva; TEV = tromboembolismo venoso.

APÊNDICE 6 – Análise univariada para presença do evento trombose venosa profunda, após a alta hospitalar.

Variáveis	Categorias	Total		TEV				HR	IC 95%		p
		n	%	n	%	n	%		Inferior	Superior	
Após 30 dias											
Grupos	1	40	44,0%	28	40,0%	12	57,1%	Ref			
	2	51	56,0%	42	60,0%	9	42,9%	0,62	0,26	1,48	0,284
Complicações hemorrágicas após a alta	Não	81	89,0%	65	92,9%	16	76,2%	Ref			
	Sim	10	11,0%	5	7,1%	5	23,8%	2,99	1,09	8,23	0,034
Tosse	Não	83	91,2%	65	92,9%	18	85,7%	Ref			
	Sim	8	8,8%	5	7,1%	3	14,3%	2,40	0,70	8,23	0,165
Dor torácica	Não	89	97,8%	69	98,6%	20	95,2%	Ref			
	Sim	2	2,2%	1	1,4%	1	4,8%	1,37	0,18	10,39	0,761
Falta de ar	Não	87	95,6%	68	97,1%	19	90,5%	Ref			
	Sim	4	4,4%	2	2,9%	2	9,5%	1,42	0,33	6,15	0,639
Cianose	Não	90	98,9%	70	100,0%	20	95,2%	Ref			
	Sim	1	1,1%	0	0,0%	1	4,8%	1,85	0,24	14,40	0,555
O paciente foi reinternado após a alta	Não	70	76,9%	52	74,3%	18	85,7%	Ref			
	Sim	21	23,1%	18	25,7%	3	14,3%	0,42	0,12	1,44	0,168

TEV = tromboembolismo venoso.