

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE
FACULDADE DE MEDICINA

**EFEITO DE ANTIAGREGANTES PLAQUETÁRIOS SOBRE DESFECHOS
CLÍNICOS DE PACIENTES COM DOENÇA ARTERIAL PERIFÉRICA: UMA
REVISÃO SISTEMÁTICA**

UBERLÂNDIA
2023

SÉRGIO LUIS DE MELLO

**EFEITO DE ANTIAGREGANTES PLAQUETÁRIOS SOBRE DESFECHOS
CLÍNICOS DE PACIENTES COM DOENÇA ARTERIAL PERIFÉRICA: UMA
REVISÃO SISTEMÁTICA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Área de concentração: Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Elmiro Santos Resende (UFU)

UBERLÂNDIA

2023

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Sistema de Bibliotecas da UFU, MG, Brasil.

M527e Mello, Sérgio Luis de, 1966-
2023 Efeito de antiagregantes plaquetários sobre desfechos clínicos de
pacientes com doença arterial periférica [recurso eletrônico] : uma
revisão sistemática / Sérgio Luis de Mello. - 2023.

Orientador: Elmiro Santos Resende.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Uberlândia,
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde.

Modo de acesso: Internet.

Disponível em: <http://doi.org/10.14393/ufu.di.2023.8092>

Inclui bibliografia.

1. Ciências médicas. I. Resende, Elmiro Santos, 1953-, (Orient.). II.
Universidade Federal de Uberlândia. Programa de Pós-Graduação em
Ciências da Saúde. III. Título.

CDU: 61

André Carlos Francisco
Bibliotecário - CRB-6/3408



UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
 Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde
 Av. Pará, 1720, Bloco 2H, Sala 11 - Bairro Umarama, Uberlândia-MG, CEP 38400-902
 Telefone: (34) 3225-8628 - www.ppcsafamed.ufu.br - ppcsafamed@ufu.br



ATA DE DEFESA - PÓS-GRADUAÇÃO

Programa de Pós-Graduação em:	Ciências da Saúde				
Defesa de:	Dissertação de Mestrado Acadêmico Nº 04/PPCSA				
Data:	20.06.2023	Hora de início:	08:00h	Hora de encerramento:	11:00h
Matrícula do Discente:	12012CSD011				
Nome do Discente:	Sérgio Luís de Mello				
Título do Trabalho:	Efeito de antiagregantes plaquetários sobre desfechos clínicos de pacientes com doença arterial periférica sintomática: uma revisão sistemática				
Área de concentração:	Ciências da Saúde				
Linha de pesquisa:	3: Fisiopatologia das doenças e agravos à saúde				
Projeto de Pesquisa de vinculação:	Epidemiologia Clínica e Diagnóstico das Doenças Degenerativas do Aparelho Cardiovascular				

Reuniu-se em web conferência pela plataforma Mconf-RNP, em conformidade com a PORTARIA Nº 36, DE 19 DE MARÇO DE 2020 da COORDENAÇÃO DE APERFEIÇOAMENTO DE PESSOAL DE NÍVEL SUPERIOR - CAPES, pela Universidade Federal de Uberlândia, a Banca Examinadora, designada pelo Colegiado do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, assim composta: Professores Doutores: Álvaro Avezum Júnior (USP), Omar Pereira de Almeida Neto (UFU) e Elmiro Santos Resende (UFU) orientador do candidato.

Iniciando os trabalhos o presidente da mesa, Dr. Elmiro Santos Resende, apresentou a Comissão Examinadora e o candidato, agradeceu a presença do público, e concedeu ao Discente a palavra para a exposição do seu trabalho. A duração da apresentação do Discente e o tempo de arguição e resposta foram conforme as normas do Programa.

A seguir o senhor(a) presidente concedeu a palavra, pela ordem sucessivamente, aos(às) examinadores(as), que passaram a arguir o(a) candidato(a). Ultimada a arguição, que se desenvolveu dentro dos termos regimentais, a Banca, em sessão secreta, atribuiu o resultado final, considerando o(a) candidato(a):

Aprovado.

Esta defesa faz parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre.

O competente diploma será expedido após cumprimento dos demais requisitos, conforme as normas do Programa, a legislação pertinente e a regulamentação interna da UFU.

Nada mais havendo a tratar foram encerrados os trabalhos. Foi lavrada a presente ata que após lida e achada conforme foi assinada pela Banca Examinadora.



Documento assinado eletronicamente por **Elmiro Santos Resende, Professor(a) do Magistério Superior**, em 20/06/2023, às 11:13, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Omar Pereira de Almeida Neto, Professor(a) do Magistério Superior**, em 20/06/2023, às 12:52, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Alvaro Avezum Júnior, Usuário Externo**, em 18/08/2023, às 15:38, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://www.sei.ufu.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **4573826** e o código CRC **CA41BBD6**.

Referência: Processo nº 23117.041700/2023-47

SEI nº 4573826

Criado por [viviane.pires](#), versão 8 por [omar.almeida](#) em 20/06/2023 10:58:18.

DEDICATÓRIA

A Deus, por existir, escolher e guiar-me sempre pelos melhores caminhos, iluminando-os nos momentos de angústia e incerteza, fortalecendo-me.

Ao meu orientador, professor Dr. Elmiro Santos Resende, pelo apoio e incentivos constantes, sempre disponível para firmar o propósito do trabalho.

Ao professor Dr. Leonardo Roever, por sua competência em revisão sistemática e metanálise, cedendo um projeto para ser utilizado como modelo da atual pesquisa.

A minha esposa, Viviane que, com seu amor, faz-me acreditar que nada é impossível e que o próximo passo está logo ali adiante. Companheira inseparável, exemplo de compreensão e que, nos trouxe a Diogo e Caio, nossos filhos, alegria e razão de nosso viver.

Aos meus pais, Jorge Aparecido de Mello (*in memorian*) e Neire Tarozzo de Mello (*in memorian*), pelo amor, carinho, dedicação e criação, sentimentos e princípios que formaram meu caráter e que hoje norteiam minha vida. Meu reconhecimento e eterna gratidão.

Ao meu avô, Mário Tarozzo (*in memorian*) e, meu tio Nésio Tarozzo, que me fazem lembrar minhas origens, pois, um homem sem memória é um homem sem história. E um homem sem história está fadado a cometer, no presente e no futuro, os mesmos erros do passado.

Aos meus sogros, Cassio e Roneidi, pelo carinho, amor, amizade, acolhimento e pela sorte da vida tê-los trazidos como família.

RESUMO

Introdução: Estudo de revisão sistemática observando os efeitos dos antiagregantes plaquetários em pacientes portadores de doença arterial periférica. **Objetivo:** Verificar os efeitos dos agentes antiplaquetários em relação aos desfechos de dor, úlcera de membros inferiores (perna e pé), claudicação intermitente, amputações, sangramentos, acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio e mortalidade em pacientes portadores de DAP. **Métodos:** Uma revisão Sistemática foi realizada sob o protocolo do “*Joanna Briggs Institute*” (JBI) e registrada no banco de dados do International Prospective Register of Systematic Reviews sob o número de protocolo CRD42018083466. Foi realizada em sete (07) fases incluindo a busca de alta sensibilidade e avaliação de qualidade metodológica por meio de ferramenta *checklist JBI Critical Appraisal*. **Resultados:** Os incrementos de distância de caminhada com melhora da dor foram significativos em seis (06) estudos, nos quais foram avaliados a Ticlopidina, Picotamida e Cilostazol. Não foram obtidas informações detalhadas a respeito da evolução de úlceras em perna e pé em nenhum dos estudos. Relatos sobre dados quantitativos quanto as realizações de amputações foram coletadas em dois estudos, mas neles não foram feitas análises com rigor estatístico. Os desfechos maiores, infarto do miocárdio, acidente vascular encefálico e mortalidade, foram sistematicamente analisados em três estudos, com demonstração de redução do risco quando foram utilizados o Ticagrelor e o Clopidogrel. A presença de sangramento foi avaliada em dois estudos, porém os dados não foram consistentes, com heterogeneidade de informações. Apenas um estudo apresentou dados quantitativos em relação ao evento sangramento, referindo não haver diferença significativa na terapia de antiagregação dupla. Somente três estudos testaram a dupla antiagregação utilizando a associação de Ticagrelor/Aspirina vs. Placebo/Aspirina; Ticagrelor/Aspirina vs. Clopidogrel/Aspirina; Ticagrelor/Aspirina vs. Placebo/Aspirina, respectivamente. Estes estudos demonstraram redução significativa de eventos isquêmicos com a estratégia de tratamento com Clopidogrel e aspirina contra placebo e aspirina. Um dos estudos demonstrou um aumento moderado de sangramento não considerado grave com a terapia combinada. Um (01) estudo mostrou aumento consistente de eventos hemorrágicos. **Conclusão:** A utilização da terapia de antiagregação plaquetária na doença arterial periférica aumentou a distância de caminhada com redução dos episódios de dor. Os resultados referentes ao

aparecimento ou piora das úlceras em membros inferiores (pernas e pés) e número de amputações foram inconclusivos. Os dados referentes aos episódios de sangramento são inconsistentes mas um estudo mostrou que não houve diferença no número de ocorrências. Os desfechos de infarto do miocárdio, acidente vascular encefálico e de mortalidade foram reduzidos com o emprego de Clopidogrel e Ticagrelor. A dupla inibição plaquetária com Aspirina e Clopidogrel reduziu eventos isquêmicos, porém com aumento da taxa de sangramentos não graves, em um dos estudos.

Palavras-chave: Doença arterial periférica; Antiagregantes plaquetários; Estudos de Revisão Sistemática; Claudicação intermitente, Dor em repouso; Úlcera de perna; Gangrena; Infarto agudo do miocárdio; Acidente vascular isquêmico; Hemorragia; Sangramento.

ABSTRACT

Introduction: Systematic review study for observation of the effects of antiaggregant drugs, in patients with peripheral arterial disease. **Purpose:** The benefits and adverse effects from the use of antiaggregant platelet clinical outcomes of the Arterial Disease Peripheral Disease still generates many doubts and controversies. This matter is considered relevant and must be systematically investigated. **Methods:** A Systematic Review was performed following the “Joanna Briggs Institute” protocol. The review is registered in the International Prospective Register of Systematic Reviews database, under the protocol number CRD42018083466, and was carried out in seven phases, including the high sensitivity search and methodological quality assessment using the JBI Critical Appraisal checklist tool, recommended in the protocol used. **Results:** The evaluation of the methodological quality of the articles indicated that all of them obtained a score of 12, out of a total of 13 possible points. The increments of walking distance with pain improvement were significant in six studies, in which ticlopidine, picotamide and cilostazol were evaluated. Detailed information regarding the evolution of leg and foot ulcers was not obtained in any of the studies. Reports on quantitative data regarding the performance of amputations were collected in two studies, but statistically rigorous analyzes were not carried out in them. The major outcomes, myocardial infarction, stroke and mortality, were systematically analyzed in three studies, with demonstration of risk reduction when ticagrelor and clopidogrel were

used. The presence of bleeding was evaluated in two studies, but the data were not consistent, with heterogeneity of information. Only one study presented quantitative data regarding the bleeding event, referring to no significant difference in dual antiplatelet therapy. Only three studies tested dual antiplatelet therapy using the combination of ticagrelor/aspirin vs. placebo/aspirin; ticagrelor/aspirin vs. clopidogrel/aspirin; ticagrelor/aspirin vs. placebo/aspirin, respectively. These studies demonstrated a significant reduction in ischemic events with the clopidogrel and aspirin treatment strategy versus placebo and aspirin. One of the studies demonstrated a moderate increase in bleeding not considered serious with the combination therapy. Another study showed a consistent increase in bleeding events. **Conclusion:** The use of platelet antiaggregation therapy in peripheral arterial disease increased the distance of walking with reduction from the episodes of pain. The results referring to appearance or worse ulcers in lower limbs and number of amputations were inconclusive. The outcomes of myocardial infarction, stroke and mortality were reduced with the use of clopidogrel and ticagrelor. Dual platelet inhibition with aspirin and clopidogrel reduced ischemic events, but with an increase in the rate of non-serious bleeding.

Keywords: Peripheral arterial disease; Platelet antiaggregant; Systematic Review Studies; Intermittent claudication, Rest pain; Leg ulcer; Gangrene; Acute myocardial infarction; Ischemic stroke; Hemorrhage; Bleeding.

LISTA DE QUADROS

Quadro 01. Estadiamento clínico da doença arterial dos membros inferiores	18
Quadro 02. Alvos biológicos de fármacos inibidores da função plaquetária	22
Quadro 03. Recomendações sobre a terapêutica antitrombótica nos doentes com doenças arteriais periféricas.....	25
Quadro 04. Acrônimo PICOS para elaboração da pergunta de revisão, 2022.....	29
Quadro 05. Estratégias de busca utilizadas nas bases de dados selecionadas para o estudo, 2022	30
Quadro 06. Avaliação quantitativa metodológica dos estudos incluídos usando o checklist de avaliação crítica do JBI para ensaios clínicos randomizados	43
Quadro 07. Caracterizações dos estudos incluídos na RS	45

LISTA DE TABELAS

Tabela 01. Número de estudos identificados segundo base de dados	41
Tabela 02. Características Clínicas dos pacientes incluídos nos estudos desta RS. Uberlândia, 2022	64
Tabela 03. Resultados relatados utilizando-se dados binários e o Hazard Ratio para cada desfecho estudado	65

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Fluxograma do processo de identificação, seleção e inclusão dos estudos.	42
--	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

AAA	Aneurisma de Aorta Abdominal
ACO	Anticoagulação Oral
ADP	Difosfato de Adenosina
AIT	Ataque Isquêmico Transitório
AngioTC	Angiotomografia Computadorizada
AVC	Acidente Vascular Cerebral
CC	Circunferência da Cintura
CRD	<i>Center for Reviews and Dissemination</i>
CV	Cardiovascular
DAC	Distância Absoluta de Claudicação
DAMI	Doença Arterial dos Membros Inferiores
DAP	Doença Arterial Obstrutiva Periférica
DC	Doença Coronariana
DCV	Doença Cardiovascular
DIC	Distância Inicial de Claudicação
DM	Diferença Média
DMC	Distância Máxima de Caminhada
IMA	Isquemia de Membro Aguda
ISC	Implantação de Stent Carotídeo
ITB	Índice Tornozelo Braço
LDL	Lipoproteína de Baixa Densidade
MAR	Metanálise de Rede
PAS	Pressão Arterial Sistólica
RR	Risco Relativo
SBE	Saúde Baseada em Evidência
SCA	Síndrome Coronariana Aguda
SMet	Síndrome Metabólica
TAAS	Terapêutica Antiagregante Simples
TAAD	Terapêutica Antiagregante Dupla

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	14
2.	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	15
	2.1 Doença Arterial Periférica (DAP)	15
	2.2 Epidemiologia	16
	2.3 Sintomas, sinais e classificação	16
	2.4 Diagnóstico da DAP.....	18
	2.5 Fatores de risco da DAP.....	20
	2.6 Tratamento da DAP.....	21
	2.7 Antiagregantes plaquetários.....	21
	2.8 Mecanismos de ação dos antiagregantes plaquetários.....	22
	2.9 Antiagregantes plaquetários na DAP	24
	2.10 Justificativa.....	26
3.	OBJETIVOS	26
	3.1 Objetivo geral.....	26
	3.2 Objetivos específicos.....	26
4.	MÉTODOS	27
	4.1 Tipo de estudo	27
	4.2 Protocolo de registro	27
	4.3 Fases do estudo	27
	4.3.1 Fase 1: Busca da existência de RS relacionadas à temática a ser investigada e Protocolo de Revisão Sistemática	27
	4.3.2 Fase 2: Formulação da pergunta de revisão	28
	4.3.3 Fase 3: Busca das evidências científicas	29
	4.3.4 Fase 4: Avaliação das evidências disponíveis para inclusão na Revisão Sistemática	38
	4.3.5 Fase 5: Avaliação crítica dos estudos incluídos na Revisão Sistemática	39
	4.3.6 Fase 6: Coleta de dados nos estudos incluídos	39
	4.3.7 Fase 7: Síntese dos estudos incluídos na Revisão Sistemática.....	39

4.4	PRISMA - <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta- Analyses</i>	40
4.5	Critérios de inclusão	40
4.6	Critérios de exclusão	40
5.	RESULTADOS GERAIS	41
5.1	Processo de seleção dos estudos	41
5.2	Qualidade metodológica dos estudos.....	43
5..2.1	Extração de dados e descrição dos estudos incluídos.....	43
5.2.2	Participantes e configuração.....	52
5.2.3	Tamanho dos estudos.....	53
5.3	Descrição dos estudos incluídos.....	53
5.3.1	Estudo 1.....	53
5.3.2	Estudo 2.....	54
5.3.3	Estudo 3.....	56
5.3.4	Estudo 4.....	57
5.3.5	Estudo 5.....	57
5.3.6	Estudo 6.....	58
5.3.7	Estudo 7.....	59
5.3.8	Estudo 8.....	60
5.3.9	Estudo 9.....	61
5.3.10	Estudo 10.....	62
5.4	Resultados finais (síntese).....	68
6.	DISCUSSÃO	70
7.	CONCLUSÕES	73
	Referências bibliográficas	75
	Anexo 01.....	81
	Anexo 02.....	82
	Anexo 03.....	83

1 INTRODUÇÃO

A doença arterial periférica (DAP) é resultado de um processo aterosclerótico crônico que tem caráter progressivo e acarreta a obstrução parcial ou total das artérias que irrigam as regiões dos membros inferiores ou superiores do corpo humano [1]. Utilizou-se nesta pesquisa a sigla DAP para caracterizar as doenças causadoras das desordens que afetam as artérias das pernas e não incluem doenças da aorta, carótida, extremidade superior, ou artérias viscerais [1]. No Brasil, a DAP afeta 10,5% dos indivíduos com idade acima de 18 anos e tem sua prevalência aumentada em faixas etárias acima dos 50 anos [2].

Na presença de DAP, o risco de mortalidade cardiovascular aumenta em torno de seis a dez vezes [3], com maior incidência de outros comprometimentos, tais como a doença arterial coronariana e a doença cerebrovascular [4]. Também tem sido observado que o prognóstico dos pacientes com DAP, em relação ao membro afetado pela obstrução arterial, é menos nocivo do que a evolução do seu risco cardiovascular global. De fato, em um período de cinco anos, a amputação do membro pode ocorrer em apenas 1-2% dos casos, ao passo que 50% dos pacientes apresentam eventos em outros sítios vasculares, sendo 15-30% desses eventos fatais [5].

A claudicação intermitente (CI), é o principal sintoma da DAP, sendo caracterizada por dor, câimbra, ardência ou formigamento que acomete o membro afetado, geralmente os inferiores, durante a prática da deambulação espontânea ou atividade física, principalmente na forma de caminhada [6]. Pacientes com DAP e sintomas de CI podem apresentar limitação de locomoção, piora nos indicadores de saúde [7] e comprometimento da qualidade de vida [8]. Outros sintomas e sinais de DAP são a alteração da nutrição da pele e anexos, parestesias, redução de pulsos arteriais e da temperatura das extremidades.

A CI resulta da redução do aporte de fluxo sanguíneo para o tecido muscular esquelético dos membros inferiores durante o exercício, causando dor, desconforto, queimação ou câimbra em panturrilha, coxa ou região glútea. Essas manifestações clínicas ocorrem durante a caminhada e desaparecem em menos de 10 minutos de repouso. O prejuízo no desempenho de caminhada e alterações nos parâmetros espaço-temporais da marcha, aparecem mesmo na ausência de dor [9].

Os pacientes com DAP em estágio de isquemia crítica, caracterizada por dor em repouso, úlcera ou gangrena, apresentam elevado risco de doenças cardiovasculares e perda do membro [10], foram considerados critérios de exclusão para o presente estudo, pois são condições clínicas de indicação de tratamento de revascularização.

Os fatores de risco cardiovasculares mais frequentes na DAP são: idade avançada, tabagismo, *diabetes mellitus*, dislipidemia e hipertensão arterial, semelhantes, portanto, àqueles que acompanham a doença arteriosclerótica que acomete outros territórios, como coração e cérebro [11].

Observando a complexidade dos pacientes com DAP, que pela própria natureza do desenvolvimento desta enfermidade, já apresentam patologias de base importantes que comprometem não somente o sistema vascular, mas também sua qualidade de vida, surgiu a diligência em indagar o que dizem as pesquisas atuais quando se referem à prevenção, diagnóstico e tratamento da DAP, além de identificar novas oportunidades para investigações futuras. No presente estudo, foram pesquisados os dados a respeito dos efeitos dos antiplaquetários em relação aos desfechos dor, claudicação intermitente, úlcera de membros inferiores, amputações, sangramentos, acidente vascular encefálico, infarto agudo do miocárdio e mortalidade em pacientes portadores de DAP.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 Doença Arterial Periférica (DAP)

A DAP é o resultado de um processo aterosclerótico crônico, que de forma progressiva, causa modificações nas estruturas das artérias, formando placas de ateroma que levam à obstrução parcial ou total das artérias, limitando o fluxo sanguíneo que irriga os membros superiores e/ou inferiores do corpo humano [1]. Com a diminuição do fluxo sanguíneo para as extremidades inferiores, surge o principal sintoma que pode ser dor, câimbra, formigamento, ardência ou fadiga muscular durante a prática de atividade física [1]. Estes sintomas aparecem quando a relação entre a oferta e a demanda de oxigênio é reduzida na musculatura exercitada, ocasionando isquemia muscular [4].

2.2 Epidemiologia

Segundo a *American Heart Association*, estima-se que 8 a 10 milhões de indivíduos nos Estados Unidos têm a DAP e esse número pode chegar a afetar 19 milhões de americanos em 2050 [4]. No Brasil, estima-se que seis milhões de indivíduos com idades acima de 18 anos apresentam DAP [2]. Porém, a DAP é difícil de ser detectada em seu estágio inicial por não apresentar sintomas, dificultando a avaliação quanto a sua real prevalência.

O aumento da prevalência da DAP está relacionado com o avanço da idade. Um estudo realizado por Norgren et al. [4] demonstrou que a prevalência da DAP na população mundial com idades entre 35-39 anos, é de 1%; 3,1% com idades entre 60-64 anos e de 7,2% em idades entre 70-74 anos [4]. Em outro estudo sobre prevalência e idade, demonstrou-se que a prevalência da DAP entre os sexos em países de alta renda foram semelhantes e aumenta com o avançar da idade, indivíduos entre 45-49 anos tem um aumento de 5% de chance de desenvolver DAP e indivíduos com idades entre 85-89 anos tem um aumento de 18% [12]. As taxas de prevalência nos países de baixa e média renda também aumentam com o avançar da idade, porém, quando as taxas de idade foram comparadas entre os países de alta renda, a prevalência da DAP foi maior em mulheres do que nos homens (6,3% e 2,9% aos 45-49 anos em comparação com 12,3% e 10,1% aos 75-79 anos) [13]. Foi estimado que aproximadamente 200 milhões de pessoas no mundo todo apresentavam DAP em 2010 [1-8]. A queixa mais comum de apresentação para pacientes da DAP é a claudicação Intermitente (CI). Pacientes com CI têm habilidade de caminhada significativamente prejudicada, altas taxas de eventos cardiovasculares como infarto do miocárdio e AVC com reduzida qualidade de vida relacionada a doença [5,6]. Estima-se que aproximadamente 22% dos pacientes com DAP acabarão morrendo de eventos cardiovasculares e, portanto, o manejo rigoroso dos fatores de riscos cardiovasculares é um foco primário no tratamento [6-8].

2.3 Sintomas, sinais e classificação da DAP

A maioria dos indivíduos com DAP são assintomáticos ou não apresenta o sintoma clássico da doença, a claudicação intermitente [10,14-16]. A capacidade para a deambulação deve ser avaliada para detecção da DAP silenciosa. Indivíduos com

DAP assintomática também apresentam alto risco CV e devem ser tratados com estratégias de prevenção de eventos adversos, beneficiando-se com esta conduta. A estratégia inclui o estadiamento clínico da doença arterial dos membros inferiores. A história clínica e o exame físico completos são os passos fundamentais no tratamento da DAP.

A DAP é uma doença crônica que está associada a sofrimento físico, psicológico e social para pacientes idosos e sua família, pois causa incapacidade física que também afeta os aspectos psicossociais e emocionais de sua qualidade de vida [16]. A história familiar de DCV (doença coronariana, doença cerebrovascular, aneurisma da aorta, DAP) e de DCV prematura (DCV com evento fatal ou não fatal ou/e diagnóstico estabelecido de DCV em familiares em primeiro grau, antes dos 55 anos no sexo masculino ou antes dos 65 anos no sexo feminino).

História pessoal de hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, dislipidemia, tabagismo (presente e/ou no passado), exposição ao tabagismo passivo, doença renal crônica, vida sedentária, hábitos alimentares, história de radioterapia por câncer, fatores psicossociais e DCV prévia, são frequentemente encontrados.

Impotência funcional para a marcha/clauidicação são descritas como fadiga, dor, câibras, desconforto e ardor. A localização da dor pode variar entre a região glútea, coxa, região gemelar ou pé. É desencadeada pelo esforço, mais comumente em subidas, com sensação rápida de alívio com o repouso.

O tratamento de pacientes com DAP inclui não apenas as intervenções dirigidas aos sintomas arteriais específicos, como também a prevenção do risco CV em geral. A melhor terapêutica médica inclui o tratamento dos fatores de risco CV com medidas não farmacológicas (p. ex. cessação tabágica, dieta saudável, perda de peso e exercício físico regular), e terapêutica farmacológica otimizada. São recomendados o uso da classificação de estadiamento clínico da doença arterial de membros inferiores e de exames complementares diagnósticos que auxiliam na estratégia de condutas para o paciente com isquemia crônica e aguda.

A DAP provoca isquemia dos tecidos, na dependência do grau de obstrução arterial e do desenvolvimento de circulação colateral. Tem como principais sintomas: Cl, dor da neuropatia isquêmica e dor em repouso, podendo ocorrer atrofia do membro e da massa muscular, formação de úlceras isquêmicas e surgimento de gangrena, além do comprometimento de pele e unhas tornando-as secas, espessas e

descamativas [17]. Devido às adaptações musculares da circulação periférica, associado à menor mobilidade que pode ser atribuída a outras causas, em pacientes idosos, à sintomatologia inicialmente pouco frequente, o diagnóstico precoce se faz necessário, o que pode ser feito por meio de exame de rastreio.

A DAP pode ser classificada em 4 estágios evolutivos. Essa classificação permite identificar os seus sinais e sintomas que se tornam mais graves com o avanço da doença. As classificações comumente utilizadas são a de Fontaine e a de Rutherford, que estratificam a doença, conforme o quadro 01 abaixo [18]:

Quadro 01. Estadiamento clínico da doença arterial dos membros inferiores

Classificação de Fontaine			Classificação de Rutherford		
Estádio	Sintomas		Grau	Categoria	Sintomas
I	Assintomático	↔	0	0	Assintomático
II	Claudicação intermitente não incapacitante	↔	I	1	Claudicação leve
			I	2	Claudicação moderada
	Claudicação intermitente incapacitante		I	3	Claudicação grave
III	Dor isquêmica em repouso	↔	II	4	Dor em repouso
IV	Ulceração ou gangrena	↔	III	5	Lesão trófica <i>minor</i>
			III	6	Lesão trófica <i>major</i>

Pacientes que se encontram no estágio 2 da doença apresentam como principal sintoma, a CI [1]. Como citado anteriormente, a CI se manifesta comumente como dor, ardência, cãibra e formigamentos e ocorre devido ao fluxo sanguíneo inadequado aos tecidos periféricos que estão sendo exercitados. A sintomatologia cessa com o repouso [1]. A CI é encontrada em um a cada três ou quatro pacientes diagnosticados com DAP [4,19].

2.4 Diagnóstico da DAP

Exames complementares são utilizados na confirmação do diagnóstico. Dentre eles estão a ultrassonografia (ecoDoppler vascular), arteriografia, angioressonância

nuclear magnética e a angiotomografia computadorizada (angioTC), e se prestam a identificar a lesão e quantificar a obstrução das artérias. Contudo, um dos exames mais utilizados é o Índice Tornozelo-Braço (ITB), considerado padrão ouro como diagnóstico não invasivo da DAP [20,21]. O ITB deve ser realizado em pacientes com suspeita clínica de DAP, ou seja, aqueles com ausência de pulsos nos membros inferiores e/ou presença de sopro arterial e/ou que apresentem claudicação intermitente típica ou outros sintomas sugestivos de DAP, como pacientes com úlceras com dificuldade de cicatrização nos membros inferiores. Deve ser medido na posição decúbito dorsal, com o manguito de pressão posicionado logo acima do tornozelo, evitando zonas com lesões tróficas de pele. Após um repouso de 5-10 minutos, a PAS (Pressão Arterial Sistólica), é medida através de sonda Doppler (5-10MHz) nas artérias tibiais posterior e anterior (ou na artéria pediosa) de cada pé e na artéria braquial de cada braço. Os dispositivos de medição de PA automatizados não são válidos, na maioria dos casos, para a pressão ao nível dos tornozelos, podendo os resultados ser superestimados nos doentes com DAP. O ITB de cada perna é calculado pela divisão da PAS mais elevada do tornozelo pela PAS mais elevada dos braços.

São considerados com maior risco de DAP, os indivíduos assintomáticos com idade superior a 65 anos, aqueles com menos de 65 anos mas que são considerados de alto risco para aterosclerose de acordo com as diretrizes vigentes, e com mais de 50 anos com história familiar de DAP. A interpretação do ITB na DAP está ilustrada no quadro abaixo.

INTERPRETAÇÃO DO ÍNDICE TORNOZELO BRAQUIAL NA DOENÇA ARTERIAL PERIFÉRICA

- ITB anormal (baixo) < 0.90
 - 0,41 a 0,90: DAOP leve a moderada
 - 0,00 a 0,40: DAOP grave
- Limite: 0.90 – 1.00
- ITB Normal: 1.00 – 1.40
- ITB anormal (alto): > 1.40

2.5 Fatores de risco

A aterosclerose é a principal causa de DAP dos membros inferiores e, portanto, a participação dos fatores de risco para aterosclerose, também está ligada à DAP.

A prevalência de DAP na população acima de 55 anos, é de 19,1%; nos pacientes acima dos 65 anos é de 19,8% e 16,8% em homens e mulheres, respectivamente [36]. Estudos epidemiológicos apontam que a alta prevalência de hipertensão arterial, dislipidemia, *diabetes mellitus*, faixa etária mais elevada, tabagismo, histórico de doenças cardiovasculares está relacionada ao surgimento e agravamento da DAP [24].

O tabagismo é o principal fator de risco para o surgimento da DAP, dobrando o risco dos pacientes em comparação com aqueles que não fumam [24]. Quanto mais severo é o tabagismo e maior o tempo de exposição ao tabaco, maiores serão os riscos do surgimento da DAP e pior o seu prognóstico [25]. O tabagismo é mais comum entre homens e está relacionado a maior prevalência destes serem acometidos por doenças ateroscleróticas periféricas e de carótidas [10].

Alguns estudos epidemiológicos demonstraram que indivíduos com *diabetes mellitus* também têm risco aumentado, em 26% de desenvolver DAP (assintomática e sintomática) em conformidade com a elevação do nível de hemoglobina A1c [24,25]. Pacientes com diagnóstico de DAP e *diabetes mellitus*, apresentam duas vezes mais chances em apresentar CI em comparação com os não diabéticos [25].

Estudos relacionam a presença de hipertensão arterial à DAP, porém, quando comparada com o tabagismo e o *diabetes mellitus*, sua relação é modesta [26].

Níveis mais elevados de colesterol total, especialmente devidos às lipoproteínas de baixa densidade (*LDL-colesterol*), também estão associados ao maior risco de DAP. Embora existam controvérsias, níveis mais elevados de lipoproteínas de alta densidade (*HDL-colesterol*), foram relacionados a um efeito protetor [29]. No entanto, um grande número de pacientes que desenvolvem doenças ateroscleróticas apresentam níveis normais de lipídeos, indicando que outros fatores concomitantes também sejam responsáveis para a sua progressão [35].

A presença cumulativa dos fatores de risco para aterosclerose aumenta ainda mais a possibilidade do indivíduo desenvolver aterosclerose e DAP [27,28]. A existência combinada de dislipidemias, *diabetes mellitus*, hipertensão arterial,

tabagismo obesidade abdominal, acidente vascular cerebral, doença isquêmica do coração, insuficiência cardíaca, insuficiência renal dialítica está fortemente associada à presença de DAP. O risco aumenta com a idade, o tempo de exposição e a presença de neuropatia diabética [9,15,31,33,34].

Como citado anteriormente, diversos fatores estão relacionados à DAP, porém o tabagismo e o *diabetes mellitus* continuam a ser os seus mais fortes indicadores, aumentando em 2,5 vezes a morbi-mortalidade pela doença [30].

A aterosclerose obstrutiva pode apresentar-se em outros sítios arteriais, principalmente nas artérias coronárias. Com isso, os pacientes que se submetem a cirurgia de revascularização (*by-pass* infrainguinal), para tratar isquemia crítica, têm um risco maior para infarto do miocárdio [37]. Analisando a presença dos quatro principais fatores de risco nos portadores da DAP, observou-se predomínio de hipertensão e tabagismo, seguidos dos que declararam ter alteração de colesterol sérico e diabetes [38].

2.6 Tratamento da DAP

A *American Heart Association (AHA)* [4] recomenda como tratamento inicial e preferencial da DAP a prática regular de atividade física, principalmente na forma caminhada, com o objetivo de minimizar os efeitos ocasionados pela CI na capacidade funcional, qualidade de vida e, quando somados ao tratamento farmacológico, minimizar os fatores de risco cardiovascular. Se a soma dessas estratégias não forem efetivas e as características clínicas piorarem, deve ser considerado o tratamento cirúrgico no membro com obstrução arterial. Contudo, mesmo que o tratamento cirúrgico tenha sido utilizado, a prática de atividade física somadas ao uso de medicamentos para controle de risco cardiovascular, como a cessação do tabagismo, o tratamento de *diabetes mellitus*, dislipidemia e hipertensão arterial, continuam sendo essenciais.

2.7 Antiagregantes plaquetários

As plaquetas ou trombócitos, além de estarem presentes nos processos de inflamação e cicatrização das feridas, participam do complexo sistema de manutenção

da hemostasia, juntamente com a parede vascular, os fatores de coagulação e o sistema fibrinolítico. A agregação plaquetária é um mecanismo fisiopatológico essencial no desenvolvimento dos eventos isquêmicos arteriais, incluindo a DAP, a doença coronariana e cerebrovascular. Assim, a utilização de agentes antiagregantes plaquetários é parte fundamental e indispensável nos tratamentos das isquemias em geral, com evidentes melhoras de sobrevida e qualidade de vida nestes pacientes.

2.8 Mecanismos de ação dos antiagregantes plaquetários

Os antiagregantes plaquetários são agentes que atuam por diferentes mecanismos de ação e têm em comum a propriedade de inibir a formação do trombo, sem interferência significativa nos demais segmentos da coagulação. Eles promovem a inibição das funções plaquetárias como adesividade e agregação, inibem a reação de liberação ou de secreção das plaquetas, reduzem os agregados plaquetários circulantes e inibem a formação do trombo, induzido predominantemente por ação das plaquetas [39]. Os fármacos que inibem a função plaquetária foram agrupados em seis classes, segundo seus alvos biológicos.

Quadro 02. Alvos biológicos de fármacos inibidores da função plaquetária*

Alvo biológico da inibição	Fármaco	Ação antitrombótica
COX-1 (ciclooxigenase)	Ácido acetilsalicílico (AAS), Aloxiprin (acetilsalicilato de alumínio), Carbasalato de cálcio (mistura de acetilsalicilato de cálcio e ureia).	Bloqueio irreversível da síntese de tromboxano A ₂ (TXA ₂)
P2Y ₁₂ (receptor de ADP)	Tienopiridinas: Clopidogrel, Ticlopidina, Prasugrel Não tienopiridínicos: Ticagrelor e Cangrelor	Antagonistas irreversíveis da ligação de ADP ao seu receptor Antagonistas reversíveis
GPIIb/IIIa (receptor de fibrinogênio; complexo de glicoproteínas IIb/IIIa)	Abciximab (anticorpo monoclonal humanizado);	Antagonistas reversíveis da ligação de fibrinogênio ao seu receptor

	Peptídeos RGD sintéticos; Agentes peptidomiméticos RGD; Eptifibatide (heptapeptídeo cíclico); Tirofiban (sintético não peptídico)	
Prostaglandina	Análogos de prostaglandina PGI ₂ (Beraprost, Iloprost, Treprostinil)	Ativação de adenilato ciclase; inibição da formação de TXA ₂
Fosfodiesterases (PDE)	Cilostazol	Inibição da PDE 3, aumento dos níveis de nucleotídeos cíclicos
Inibidores da via do tromboxano A ₂	Picotamida, Ridogrel	Inibidor da sintase do TxA ₂ e do recetor do TP

Três alvos farmacológicos têm maior destaque na inibição da agregação plaquetária. Um deles é a inibição da produção de TXA₂ através da inibição irreversível da COX-1. O segundo alvo é o antagonismo dos receptores purinérgicos P2Y₁₂ e o terceiro é a inibição da ligação do fibrinogénio à glicoproteína GPIIb/IIIa (integrina αIIbβ3) [40-43].

O AAS e os demais salicilatos agem inibindo a COX-1 (prostaglandina H₂ endoperóxido sintetase; EC 1.14.99.1) que sintetiza endoperóxidos precursores do lipídeo eicosanoide Tromboxano A₂ (TXA₂), um vasoconstritor e potente mediador da agregação plaquetária, que é produzido nas plaquetas a partir do ácido araquidónico (Quadro 1, Figura 2). O AAS atua acetilando o resíduo Ser [5,29] no sítio ativo da COX-1 e também modifica a atividade da isoenzima COX-2 para produzir lipoxinas anti-inflamatórias. Como resultado, o AAS apresenta efeitos anti-inflamatório, analgésico, antipirético e inibidor da agregação plaquetária [44]. Os derivados tienopiridínicos como o clopidogrel, a ticlopidina e o prasugrel são pró-fármacos, convertidos a seus respectivos metabólitos ativos por diferentes vias metabólicas. A ticlopidina é metabolizada por pelo menos cinco vias principais, resultando em vários metabólitos. Destes, apenas um parece ser o responsável pelo efeito antiagregante

plaquetário [45,46]. O Clopidogrel é metabolizado por duas vias, sendo que uma delas converte a maior parte da dose administrada a metabólitos inativos por desesterificação [47]; a outra via converte o Clopidogrel ao seu metabólito inativo através de várias etapas CYP-dependentes [48,49]. Dentre as diversas enzimas CYP identificadas, CYP1A2, CYP3A4/5 e CYP2C19 são consideradas as principais isoformas envolvidas na formação de metabólitos ativos [48]. Por outro lado, o prasugrel primeiro sofre rápida desesterificação a um intermediário tiolactona, que é então convertido a um metabólito ativo em uma única etapa CYP dependente [50]. Os metabólitos ativos dos derivados tienopiridínicos bloqueiam seletivamente o receptor do difosfato de adenosina (ADP), P2Y₁₂, por uma ligação covalente que o inibe de maneira permanente e irreversível [51]. O bloqueio ocorre precocemente, inibindo a formação do trombo plaquetário por inibição da exposição do receptor GPIIb/IIIa e, assim, sua ligação ao fibrinogênio (Figura 2). Abciximab, eptifibatide e tirofiban interferem com a ligação de fibrinogênio ao seu receptor, o complexo de glicoproteínas GPIIb/IIIa, a integrina αIIbβ3 exposta na superfície das plaquetas. Esta inibição é reversível e cria um estado de trombostenia transiente em pacientes com iminente trombose arterial [52]. Esta classe de medicamentos é administrada por via intravenosa e não fez parte dos AAP incluídos neste estudo, visto que a pesquisa se presta a avaliar a prevenção secundária de eventos cardiovasculares.

2.9 Antiagregantes plaquetários na DAP

Agentes antiplaquetários são usados em pacientes com DAP para evitar eventos relacionados a isquemia dos membros inferiores e DCV em geral. Muitas estratégias para o uso destes medicamentos estão disponíveis, mas suas indicações específicas permanecem incertas.

As recomendações de terapêutica antitrombótica nos doentes com DAP podem sofrer variações de acordo com a presença ou ausência de sintomas, revascularização prévia, implantação recente de *stent* ou de enxerto by-pass infrainguinal com veia autóloga ou protésica. Essas variações de recomendação dizem respeito à terapêutica antiagregante simples (TAAS) ou dupla (TAAD).

Quadro 03. Recomendações sobre a terapêutica antitrombótica nos doentes com doenças arteriais periféricas*

Recomendações	Classe^a	Nível^b
Doença arterial dos membros inferiores		
Recomenda-se a TAAS a longo prazo nos doentes sintomáticos.	I	A
Recomenda-se a TAAS a longo prazo em todos os doentes que foram submetidos a revascularização.	I	C
Recomenda-se a TAAS após a cirurgia de <i>bypass</i> infra-inguinal.	I	A
Nos doentes que necessitam de terapêutica antiagregante, é preferível o clopidogrel em vez da aspirina.	IIb	B
Podem ser considerados os antagonistas da vitamina K após <i>bypass</i> infra-inguinal com veia autóloga.	IIb	B
Deve ser considerada a TAAD com combinação de aspirina e de clopidogrel durante pelo menos um mês após de implantação de <i>stent</i> infra-inguinal.	IIa	C
Pode ser considerada a TAAD com combinação de aspirina e de clopidogrel no caso de <i>bypass</i> abaixo do joelho com enxerto protésico.	IIb	B
Devido a inexistência de benefício comprovado, a terapêutica antiagregante não é indicada como rotina em doentes com DAOP assintomática isolada ^d .	III	A

ACO = anticoagulação oral; DAMI = doença arterial dos membros inferiores; DAPs = doenças arteriais periféricas; FA = fibrilhação auricular; ISC = implantação de *stent* carotídeo; TAAD = terapêutica antiagregante dupla; TAAS = terapêutica antiagregante simples.

O score de CHA₂DS₂-VAS_c é calculado conforme segue: História de insuficiência cardíaca congestiva (1 ponto), Hipertensão (1 ponto), Idade ≥ 75 (2 pontos), Diabetes *mellitus* (1 ponto), Acidente vascular cerebral ou AIT ou história de tromboembolismo arterial (1 ponto), História de doença vascular (1 ponto), Idade entre 65 e 74 anos (1 ponto), Género (feminino – 1 ponto).

^a Classe de recomendação.

^b Nível de evidência.

^c Exceto no caso de doentes com indicação para anticoagulação oral a longo prazo.

^d Sem qualquer outra patologia cardiovascular que necessite de terapêutica antiagregante (p. ex. doença coronária ou doenças arteriais em múltiplas localizações).

*Recomendações de 2017 da ESC para o Diagnóstico e Tratamento das Doenças Arteriais Periféricas em colaboração com a *European Society for Vascular Surgery* (ESVS).

Tem sido considerado o efeito promissor da terapia combinada de Rivaroxabana/Aspirina, que mostrou redução dos desfechos adversos cardiovasculares maiores e de amputação.

2.10 Justificativa

A DAP está associada ao aumento de risco cardiovascular, sendo causa frequente de morbimortalidade vascular em âmbito mundial. Dados sobre o efeito dos antiplaquetários em relação aos desfechos dor, úlcera de membros inferiores, claudicação intermitente, amputações, sangramentos, acidente vascular encefálico, infarto agudo do miocárdio e mortalidade em pacientes portadores de DAP, são escassos. Os avanços recentes em seu manejo resultaram no surgimento de nova orientação para o diagnóstico e seu gerenciamento. No entanto, os benefícios e efeitos adversos decorrentes do uso de AAP nos desfechos clínicos da DAP ainda gera muitas dúvidas e controvérsias. Portanto, este assunto é considerado relevante e deve ser sistematicamente investigado.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Sintetizar evidências sobre o efeito dos AAP em relação aos desfechos: dor, úlcera de membros inferiores (perna e pé), CI, amputações, sangramentos, AVC, IAM e mortalidade em pacientes portadores de DAP.

3.2 Objetivos específicos

- Identificar os antiagregantes plaquetários utilizados no tratamento da DAP;
- Extrair e sumarizar dados das evidências encontradas em relação ao uso AAP no tratamento da DAP;
- Atribuir níveis de evidência e classificar a força de recomendação dos artigos encontrados.

4. MÉTODOS

4.1 Tipo de estudo

Trata-se de uma Revisão Sistemática realizada de acordo com o protocolo do “Joanna Briggs Institute” (JBI), demarcado por fases precisas e de alto rigor metodológico. O JBI, da *Faculty of Health Sciences – University of Adelaide*, na Austrália, é um instituto internacional de pesquisa e desenvolvimento, especializado na formação e treinamento de pesquisadores e profissionais de saúde que sejam capazes de sintetizar e implementar as melhores práticas em saúde baseado em evidências (SBE). O JBI é uma instituição que dissemina SBE, e atua como uma organização líder na síntese, transferência e utilização da evidência de viabilidade, adequação, significância e eficácia das práticas em saúde. Distribuído em diversos centros colaboradores ao redor do mundo, atua nas mais diversas áreas de saúde e cuidado baseado em ciência. No Brasil, o JBI está sediado na Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo [53].

4.2 Protocolo e Registro

A revisão sistemática (RS) foi conduzida conforme metodologia do JBI, sendo utilizada a recomendação de relato do *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-analyses* (PRISMA) [54]. A revisão foi registrada no banco de dados do *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO) sob o número de protocolo CRD42018083466.

4.3 Fases do estudo

4.3.1 Fase 1: Busca da existência de RS relacionadas à temática a ser investigada e Protocolo de Revisão Sistemática.

A primeira fase consiste na realização de uma busca preliminar em bases de dados que incluem estudos de RS para verificar a existência de uma algum deles dirigido à temática de interesse. Caso haja RS publicadas, o JBI recomenda a avaliação de três aspectos: se a RS foi realizada com estudos há mais de três anos; se os métodos utilizados refletem os mesmos critérios de interesse da sua temática; e, se existe uma lacuna específica em termos de população ou intervenção que esta RS não investigou [55]. A partir das respostas a estas indagações é que o autor vai

avaliar se a RS que pretende realizar trará algum conhecimento novo para a literatura científica [53].

Desta forma, realizou-se uma busca sobre a temática em bases de dados secundárias, a saber: *The Centre for Evidence-Based Medicine (CEBM)* da Universidade de Oxford, *Centre for Review and Dissemination* da Universidade de York, Pubmed Clinical Queries, Trip Database, PROSPERO e na plataforma UpToDate. Estas bases são reconhecidas por serem os principais recursos para obtenção de respostas clínicas e estudos secundários.

Ressalta-se que foram identificados estudos que tratavam parcialmente da temática a ser desenvolvida. No entanto, várias lacunas foram identificadas nestas publicações com possível viés metodológico, ou viés de busca, ou se tratava de estudos desatualizados, ou que não traziam todos os desfechos abordados em nosso estudo), o que viabilizou a condução da atual RS.

4.3.2 Fase 2: Formulação da pergunta de revisão

Para a elaboração da pergunta, o JBI recomenda o uso de mnemônicas para ajudar a clarificar a estrutura de títulos e de questões de revisão. Existem diversos mnemônicos para guiar a estruturação de uma pergunta de RS, sendo a mais comum para estudos quantitativos a estratégia PICO [56,57].

PICO é um acrônimo em que P = *Patient* (Pacientes/Participantes), I = *Intervention* (Intervenção/fenômeno de interesse), C = *Comparison* (Comparação) e O = *Outcomes* (Resultados/Desfechos) [53,56,57].

Os componentes da PICO são capazes de traduzir, em descritores e palavras-chaves, os elementos que irão guiar as estratégias de buscas nas bases de dados. Dessa maneira, a elaboração da questão deve estar intimamente relacionada com o processo de coleta dos dados, uma vez que os elementos da PICO determinam os critérios que serão utilizados para a seleção e análise destes estudos [56,58]. O *Center for Reviews and Dissemination (CRD)* da *University of York* incorporou um novo elemento para a estratégia PICO, o *Study Design*, acrescentando a letra S. Com isso, a PICO passou a utilizar o acrônimo PICOS para orientar as questões de pesquisa como elemento de um protocolo de RS. A justificativa de utilizar os elementos clássicos da questão crítica (PICO), juntamente com o desenho do estudo, está no fato de se determinar critérios de inclusão mais específicos para a seleção dos

estudos [57,58]. Desta forma, a pergunta da pesquisa foi utilizada a estratégia PICOS, descrita a seguir:

Quadro 04. Acrônimo PICOS para elaboração da pergunta de revisão, 2022.

P	Portadores de Doença Arterial Periférica (DAP)
I	Antiagregantes plaquetários
C	Outros antiagregantes/placebo
O	Dor; Úlcera de membros inferiores (perna e pé); Claudicação intermitente; Amputações; Sangramentos; Acidente vascular encefálico; Infarto agudo do miocárdio; Mortalidade
S	Ensaio clínico randomizado

Esta estratégia permitiu formular a seguinte pergunta de revisão: qual o efeito dos antiagregantes plaquetários nos desfechos clínicos dor, úlcera de membros inferiores (perna e pé), claudicação intermitente, amputação, sangramento, acidente vascular encefálico, infarto agudo do miocárdio e mortalidade geral em pacientes portadores de DAP?

4.3.3 Fase 3 - Busca das evidências científicas

A estratégia de busca tem como objetivo encontrar estudos publicados e não publicados. Adotou-se a estratégia de alta sensibilidade, preconizada para revisões

sistemáticas para aumentar o rigor e a qualidade dos resultados encontrados com profundidade. Adotou-se a estratégia de busca de alta sensibilidade, preconizada para revisões sistemáticas de acordo com o protocolo JBI, para aumentar o rigor e a qualidade dos resultados encontrados com profundidade. As buscas foram realizadas nas bibliotecas virtuais PubMed®, Scopus, Web of Science, Cochrane Library, portal regional da Biblioteca Virtual de Saúde (BVS) e Embase. Foram também realizadas buscas de referências cruzadas. Os termos utilizados foram identificados nos Medical Subjects Headings (MeHS) e/ou nos Descritores de Ciências da Saúde (DeCS). Para busca, adotaram-se descritores controlados e os operadores booleanos AND, para ocorrência simultânea de assuntos, e OR, para ocorrência de um ou outro assunto. Ressalta-se que, cada base de dados possui uma linguagem específica, e por isso, foram respeitados os dicionários de termos específicos de cada base, sem alterar a estratégia de busca definida pelo acrônimo PICO.

Ademais, foram cuidadosamente utilizados símbolos de aspas e parênteses nos locais adequados para que cada base pudesse rodar de maneira correta a busca de alta sensibilidade com todos os termos e seus sinônimos. As estratégias de buscas de alta sensibilidade são apresentadas no quadro 05.

Quadro 05. Estratégias de busca utilizadas nas bases de dados selecionadas para o estudo, 2022.

Base de Dados	Estratégia de Alta sensibilidade
Pubmed e Scopus	"Peripheral Arterial Disease"[Mesh] OR (Arterial Disease, Peripheral) OR (Arterial Diseases, Peripheral) OR (Disease, Peripheral Arterial) OR (Diseases, Peripheral Arterial) OR (Peripheral Arterial Diseases) OR (Peripheral Artery Disease) OR (Artery Disease, Peripheral) OR (Artery Diseases, Peripheral) OR (Disease, Peripheral Artery) OR (Diseases, Peripheral Artery) OR (Peripheral Artery Diseases) AND "Platelet Aggregation Inhibitors"[Mesh] OR (Aggregation Inhibitors, Platelet) OR (Inhibitors, Platelet Aggregation) OR (Blood Platelet Antiaggregants) OR (Antiaggregants, Blood Platelet) OR (Antiaggregants, Platelet) OR (Platelet

Antiaggregant) OR (Antiaggregant, Platelet) OR (Blood Platelet Aggregation Inhibitor) OR (Blood Platelet Antiaggregant) OR (Antiaggregant, Blood Platelet) OR (Platelet Antiaggregant, Blood) OR (Platelet Aggregation Inhibitor) OR (Aggregation Inhibitor, Platelet) OR (Inhibitor, Platelet Aggregation) OR (Blood Platelet Aggregation Inhibitors) OR (Platelet Antiaggregants) OR (Platelet Inhibitors)OR (Inhibitors, Platelet) OR (Platelet Inhibitor) OR (Inhibitor, Platelet) OR (Antiplatelet Agents) OR (Agents, Antiplatelet) OR (Antiplatelet Agent) OR (Agent, Antiplatelet) OR (Antiplatelet Drug) OR (Drug, Antiplatelet) OR (Antiplatelet Drugs) OR (Drugs, Antiplatelet)

AND

"Pain"[Mesh] OR (Pain, Splitting) OR (Pains, Splitting) OR (Splitting Pain) OR (Splitting Pains)

OR

"Leg Ulcer"[Mesh] OR (Leg Ulcers) OR (Ulcer, Leg) OR (Ulcers, Leg)

OR

"Foot Ulcer"[Mesh] OR (Foot Ulcers) OR (Ulcer, Foot) OR (Ulcers, Foot)

OR

"Intermittent Claudication"[Mesh] OR (Claudication, Intermittent)

OR

"Amputation"[Mesh] OR (Amputations) OR "Hemorrhage"[Mesh] OR (Hemorrhages) OR (Bleeding)

OR

"Stroke"[Mesh] OR (Strokes) OR (Cerebrovascular Accident) OR (Cerebrovascular Accidents) OR (Vascular Accident, Brain) OR (Brain Vascular Accident) OR (Brain Vascular Accidents) OR (Vascular Accidents, Brain) OR (Cerebrovascular Stroke) OR (Cerebrovascular Strokes) OR (Stroke, Cerebrovascular) OR (Strokes, Cerebrovascular) OR (Cerebral Stroke) OR

	<p>(Cerebral Strokes) OR (Stroke, Cerebral) OR (Strokes, Cerebral) OR (Stroke, Acute) OR (Acute Stroke) OR (Acute Strokes) OR (Strokes, Acute) OR (Cerebrovascular Accident, Acute) OR (Acute Cerebrovascular Accident) OR (Acute Cerebrovascular Accidents) OR (Cerebrovascular Accidents, Acute)</p> <p>OR</p> <p>"Myocardial Infarction"[Mesh] OR (Infarction, Myocardial) OR (Infarctions, Myocardial) OR (Myocardial Infarctions) OR (Myocardial Infarct) OR (Infarct, Myocardial) OR (Infarcts, Myocardial) OR (Myocardial Infarcts) OR (Heart Attack) OR (Heart Attacks)</p> <p>OR</p> <p>"Mortality"[Mesh] OR (Mortalities) OR (Mortality Rate) OR (Mortality Rates) OR (Rate, Mortality)</p>
Cochrane Library	<p>(Peripheral Arterial Disease) OR (Peripheral Artery Disease) OR (Artery Diseases, Peripheral) OR (Peripheral Arterial Diseases) OR (Peripheral Artery Diseases) OR (Disease, Peripheral Arterial) OR (Diseases, Peripheral Artery) OR (Arterial Disease, Peripheral) OR (Disease, Peripheral Artery) OR (Arterial Diseases, Peripheral) OR (Diseases, Peripheral Arterial) OR (Artery Disease, Peripheral)</p> <p>AND</p> <p>(Platelet Aggregation Inhibitors) OR (Antiaggregants, Blood Platelet) OR (Inhibitor, Platelet Aggregation) OR (Aggregation Inhibitors, Platelet) OR (Blood Platelet Aggregation Inhibitors) OR (Platelet Aggregation Inhibitor) OR (Platelet Antiaggregant, Blood) OR (Blood Platelet Antiaggregants) OR (Antiaggregant, Platelet) OR (Platelet Antiaggregants) OR (Aggregation Inhibitor, Platelet) OR (Blood Platelet Antiaggregant) OR (Platelet Antiaggregant) OR (Blood Platelet Aggregation Inhibitor) OR (Antiaggregant, Blood Platelet) OR (Antiaggregants, Platelet) OR (Inhibitors, Platelet Aggregation)</p>

OR (Antiplatelet Agents) OR (Agent, Antiplatelet) OR (Agents, Antiplatelet) OR (Antiplatelet Agent) OR (Antiplatelet Drugs) OR (Drugs, Antiplatelet) OR (Antiplatelet Drug) OR (Drug, Antiplatelet) OR (Inhibitors, Platelet) OR (Platelet Inhibitor) OR (Inhibitor, Platelet) OR (Platelet Inhibitors) OR (Platelet Antagonists) OR (Blood Platelet Antagonist) OR (Platelet Antagonist, Blood) OR (Antagonist, Blood Platelet) OR (Antagonists, Platelet) OR (Platelet Antagonist) OR (Blood Platelet Antagonists) OR (Antagonist, Platelet) OR (Antagonists, Blood Platelet)

AND

(Pain) OR (Splitting Pain) OR (Pain, Splitting) OR (Pains, Splitting) OR (Splitting Pains)

OR

(Leg Ulcer) OR (Ulcer, Leg) OR (Ulcers, Leg) OR (Leg Ulcers)

OR

(Foot Ulcer) OR (Ulcer, Foot) OR (Ulcers, Foot) OR (Foot Ulcers)

OR

(Intermittent Claudication) OR (Claudication, Intermittent)

OR

(Amputation) OR (Amputations)

OR

(Hemorrhage) OR (Bleeding) OR (Hemorrhages)

OR (Stroke) OR (Cerebrovascular Accidents, Acute) OR (Acute Cerebrovascular Accident) OR (Strokes, Acute) OR (Cerebrovascular Accident, Acute) OR (Acute Strokes) OR (Stroke, Acute) OR (Acute Stroke) OR (Acute Cerebrovascular Accidents) OR (Cerebrovascular Stroke) OR (Brain Vascular Accidents) OR (Cerebrovascular Accidents) OR (Vascular Accident, Brain) OR (Cerebrovascular Strokes) OR (Brain Vascular Accident) OR (Strokes) OR (Strokes, Cerebrovascular) OR (Cerebral Stroke) OR (Stroke,

	<p>Cerebrovascular) OR (Cerebral Strokes) OR (Strokes, Cerebral) OR (Stroke, Cerebral) OR (Cerebrovascular Accident) OR (Vascular Accidents, Brain)</p> <p>OR</p> <p>(Myocardial Infarction) OR (Infarcts, Myocardial) OR (Myocardial Infarctions) OR (Heart Attacks) OR (Infarction, Myocardial) OR (Myocardial Infarct) OR (Heart Attack) OR (Infarct, Myocardial) OR (Infarctions, Myocardial) OR (Myocardial Infarcts)</p> <p>OR</p> <p>(Mortality) OR (Mortality; Rate) OR (Mortalities) OR (Mortality Rates) OR (Rate, Mortality)</p>
Embase	<p>'peripheral occlusive artery disease'/exp OR (arterial disease, peripheral occlusive) OR (artery peripheral occlusion) OR (atherosclerotic peripheral arterial insufficiency) OR (PAD (peripheral arterial disease)) OR (PAOD) OR (peripheral arterial disease) OR (peripheral arterial diseases) OR (peripheral arterial obstructive disease) OR (peripheral arterial occlusive disease) OR (peripheral arterial occlusive diseases) OR (peripheral artery disease) OR (peripheral artery obstruction) OR (peripheral artery obstructive disease) OR (peripheral artery occlusion) OR (peripheral artery occlusive disease) OR (peripheral obliterative arterial disease) OR (peripheral obliterative vascular disease) OR (peripheral obstructive artery disease) OR (peripheral occlusive arterial disease) OR (peripheral occlusive disease)</p> <p>AND</p> <p>'antithrombotic agent'/exp OR (aggregation inhibitor, platelet) OR (antiplatelet agent) OR (antiplatelet drug) OR (platelet aggregation inhibitor) OR (platelet aggregation inhibitors) OR (platelet inhibitor) OR (platelet inhibitors) OR (thrombocyte aggregation inhibiting agent) OR (thrombocyte aggregation inhibitor)</p>

	<p>AND</p> <p>'pain'/exp OR (deep pain) OR (pain respons) OR (pain syndrome)</p> <p>OR</p> <p>'leg ulcer'/exp OR (crural ulcer) OR (cruris ulcer) OR (leg ulceration) OR (leg ulcus) OR (ulcer cruris) OR (ulcer, leg) OR (ulcus acurris) OR (ulcus cruris) OR (ulcus, leg) OR (cruris ulcer)</p> <p>OR</p> <p>'foot ulcer'/exp OR (foot ulcus) OR (ulcer, foot) OR (ulcus pedis) OR (ulcus, foot)</p> <p>OR</p> <p>'intermittent claudication'/exp OR (angina cruris) OR (angiosclerotica intermittens) OR (claudicatio intermittens) OR (dysbasia intermittens) OR (intermittent claudicatio)</p> <p>OR</p> <p>'amputation'/exp</p> <p>OR</p> <p>'bleeding'/exp OR (blood effusion) OR (blood loss) OR (haemorrhage) OR (haemorrhagic activity) OR (hemorrhage) OR (hemorrhagia) OR (hemorrhagic activity) (spontaneous haemorrhage) OR (spontaneous hemorrhage)</p> <p>OR</p> <p>'cerebrovascular accident'/exp OR (accident, cerebrovascular) OR (acute cerebrovascular lesion) OR (acute stroke) OR (brain accident) OR (brain attack) OR (brain vascular accident) OR (cerebral stroke) OR (cerebral vascular accident) OR (cerebrovascular accident) OR (cerebrum vascular accident) OR (stroke)</p> <p>OR</p> <p>'heart infarction'/exp OR (cardiac infarct) OR (cardiac infarction) OR (cardial infarct) OR (heart attack) OR (heart infarct) OR (heart muscle infarction) OR (infarction, heart) OR (myocardial</p>
--	---

	<p>infarct) OR (myocardial infarction) OR (myocardium infarct) OR (myocardium infarction)</p> <p>OR</p> <p>'mortality'/exp</p>
Web os Science	<p>(Peripheral Arterial Disease AND Platelet Aggregation Inhibitors AND Pain OR Leg Ulcer OR Foot Ulcer OR Intermittent Claudication OR Amputation OR Hemorrhage OR Stroke OR Myocardial Infarction OR Mortality</p>
Biblioteca Virtual em Saúde	<p>MH:"Doença Arterial Periférica" OR (Peripheral Arterial Disease) OR (Enfermedad Arterial Periférica) OR (Arteriopatia Periférica) OR (Doença Arterial Obstrutiva Periférica) OR MH:C14.907.137.126.307.500\$ OR MH:C14.907.617.671\$</p> <p>AND</p> <p>MH:"Inibidores da Agregação Plaquetária" OR (Platelet Aggregation Inhibitors) OR (Inibidores de Agregación Plaquetaria) OR (Agente Antiplaquetário) OR (Agentes Antiplaquetas) OR (Agentes Antiplaquetários) OR (Antagonista Plaquetário) OR (Antagonista de Plaquetas) OR (Antagonistas Plaquetários) OR (Antagonistas de Plaquetas) OR (Antiagregadores de Plaquetas) OR (Antiagregante Plaquetário) OR (Antiagregante de Plaquetas)OR (Antiagregantes Plaquetários) OR (Antiagregantes de Plaquetas) OR (Antiplaquetário) OR (Antiplaquetários) OR (Droga Antiplaquetária) OR (Drogas Antiplaquetárias)</p> <p>OR (Fármaco Antiplaquetário) OR (Fármacos Antiplaquetários) OR (Inibidor Plaquetário) OR (Inibidor da Agregação Plaquetária) OR (Inibidor da Agregação de Plaquetas) OR (Inibidor de Agregação Plaquetária) OR (Inibidor de Agregação de Plaquetas) OR (Inibidor de Plaquetas) OR (Inibidores Plaquetários) OR (Inibidores da Agregação de Plaquetas) OR (Inibidores de Plaquetas) OR (Medicamento Antiplaquetário) OR (Medicamentos Antiplaquetários) OR MH:D27.505.954.502.780\$</p>

	<p>AND</p> <p>"Dor" OR (Pain) OR (Dolor) OR (Sofrimento Físico) OR MH:C23.888.592.612\$ OR MH:F02.830.816.444\$ OR MH:G11.561.790.444\$</p> <p>OR</p> <p>MH:"Úlcera da Perna" OR (Leg Ulcer) OR (Úlcera de la Pierna) OR MH:C17.800.893.592\$</p> <p>OR</p> <p>MH:"Úlcera do Pé" OR (Foot Ulcer) OR (Úlcera del Pie) OR MH:C17.800.321.250\$ OR MH:C17.800.893.592.450\$</p> <p>OR</p> <p>MH:"Claudicação Intermitente" OR (Intermittent Claudication) OR (Claudicación Intermitente) OR MH:C14.907.137.126.669\$ OR MH:C23.888.531\$</p> <p>OR</p> <p>MH:"Amputação" OR (Amputation) OR (Amputación) OR MH:E04.555.080\$</p> <p>OR</p> <p>MH:"Hemorragia" OR (Hemorrhage) OR (Hemorragia) OR (Sangramento) OR MH:C23.550.414\$</p> <p>OR</p> <p>MH:"Acidente Vascular Cerebral" OR (Stroke) OR (Accidente Cerebrovascular) OR (AVC) OR (AVC Agudo) OR (AVE) OR (Acidente Cerebral Vascular) OR (Acidente Cerebrovascular) OR (Acidente Vascular Cerebral (AVC)) OR (Acidente Vascular Cerebral Agudo) OR (Acidente Vascular Encefálico) OR (Acidente Vascular do Cérebro) OR (Acidentes Cerebrais Vasculares) OR (Acidentes Cerebrovasculares) OR (Acidentes Vasculares Cerebrais) OR MH:C10.228.140.300.775\$ OR MH:C14.907.253.855\$</p> <p>OR</p> <p>MH:"Infarto do Miocárdio" OR (Myocardial Infarction) OR (Infarto del Miocardio) OR (Ataque Cardiovascular) OR (Ataque</p>
--	---

	<p>Cardíaco) OR (Ataque do Coração) OR (Enfarte Agudo do Miocárdio) OR (Enfarte do Coração) OR (Infarto Agudo do Miocárdio) OR MH:C14.280.647.500\$ OR MH:C14.907.585.500\$ OR MH:C23.550.513.355.750\$ OR MH:C23.550.717.489.750\$</p> <p>OR</p> <p>MH:"Mortalidade" OR (Mortality) OR (Mortalidad) OR (Aumento da Mortalidade) OR (Aumento de Mortalidade) OR (Coeficiente de Mortalidade) OR (Taxa de Mortalidade) OR (Índice de Mortalidade) OR MH:E05.318.308.985.550\$ OR MH:N01.224.935.698\$ OR MH:N06.850.505.400.975.550\$ OR MH:N06.850.520.308.985.550\$ OR MH:SP3.076.187.173\$ OR MH:SP4.046.452.713\$ OR MH:SP4.127.413.629.905\$ OR MH:SP5.001.002.028.004\$ OR MH:SP5.006.052.168.154\$</p>
--	--

4.3.4 Fase 4 – Avaliação das evidências disponíveis para inclusão na Revisão Sistemática

Posteriormente à busca, procedeu-se a avaliação das evidências. Utilizou-se o *software* Endnote® versão online para a realização das possíveis exclusões de artigos indexados em duplicidade.

Para aumentar o rigor da avaliação de evidências, após exclusão de títulos duplicados no Endnote®, os resultados foram importados para o aplicativo Rayyan® QCRI, uma vez que ainda existiam resquícios de artigos duplamente indexados. Rayyan® é um aplicativo da web gratuito, totalmente financiado pela *Qatar Foundation*, uma organização sem fins lucrativos do Qatar, utilizado primariamente para auxílio em pesquisas do tipo revisão sistemática e metanálise.

Este instrumento é amplamente utilizado para agilizar a triagem inicial de resumos e títulos usando um processo automatizado. Ademais, conta com diversos recursos, dentre os quais destacam-se para a revisão sistemática: criação do projeto de revisão, convite aos avaliadores de forma independente, exploração de citações

em diferentes formatos, exportação de resultados, rotulagem e filtragem de citações, categorização em referências incluídas e excluídas, cegamento entre revisores e identificação automática de potencial duplicidade [59].

A ocultação de citações ocorreu manualmente, importando os arquivos de resultados do software Endnote® no formato “.ris”, realizando o armazenamento na nuvem. No aplicativo Rayyan®, após exclusões de duplicidades, procedeu-se a leitura de títulos e resumos, excluindo artigos que não respondessem à pergunta de revisão.

Por fim, realizou-se a leitura de textos completos possibilitou a finalização da inclusão de estudos desta RS.

4.3.5 Fase 5 – Avaliação crítica dos estudos incluídos na Revisão Sistemática

A avaliação crítica dos estudos incluídos na RS foi realizada por dois revisores, de forma independente, seguindo os instrumentos desenvolvidos pelo JBI (ANEXO 02). As divergências que surgiram entre os revisores foram resolvidas por meio de discussão e não houve necessidade de um terceiro revisor.

4.3.6 Fase 6: Coleta de dados nos estudos incluídos

Os dados foram extraídos dos artigos incluídos na RS, de forma independente pelos dois revisores, utilizando a ferramenta de extração de dados padronizados no JBI-SUMARI, como garantia da precisão dos dados.

4.3.7 Fase 7: Síntese dos estudos incluídos na Revisão Sistemática

Em uma RS quantitativa os dados podem ser apresentados de forma descritiva, em que as principais características e resultados dos estudos são resumidos e descritos em forma de narrativa ou por metanálise, o qual é um processo de análise estatística que combina o resultado dos estudos originais e determina uma única medida de efeito [54]. Após a síntese dos estudos incluídos na RS, os autores precisaram trazer as conclusões e recomendações para a prática e para a pesquisa com base na qualidade dos estudos incluídos [55].

4.4 PRISMA – PREFERRED REPORTING ITEMS FOR SYSTEMATIC REVIEWS AND META- ANALYSES

O valor de uma RS depende da metodologia utilizada no estudo, dos resultados obtidos e da clareza na comunicação desses resultados. No ano de 1996 foi elaborado um instrumento com estes critérios, denominado QUOROM *Statment (Quality Of Reporting Of Meta-analyses)*, que era focado na metanálise de ECR [60]. Mais recentemente, em 2009, este instrumento foi renomeado como PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analysis*), em que foram atualizados critérios de caráter conceitual e prático para relato de RS com ou sem metanálise [54,60].

Para a construção do PRISMA foi realizada, em Ottawa, no ano de 2005, reunião com duração de três dias, em que participaram 29 autores de RS, metodólogos, médicos, editores e leitores para revisar e ampliar a lista de recomendações do instrumento QUOROM. O PRISMA consiste de uma lista de verificação de 27 itens e um diagrama de fluxo da RS composto por quatro fases [54], cuja finalidade é elevar o rigor metodológico no desenho, na realização e na síntese dos resultados da RS. Deve-se enfatizar que ele não é utilizado para avaliação da qualidade metodológica da RS, mas para nortear a elaboração, sendo referendado no *Reviewers' Manual do JBI* [53].)

4.5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Paciente portador DAP confirmado pelo índice tornozelo-braço (ITB) realizado com doppler ultrassom e/ou ultrassonografia doppler de artérias de membros inferiores e/ou angiotomografia computadorizada de membros inferiores e/ou angiografia digital.
- Pacientes em uso de mono ou dupla terapia com antiagregantes plaquetários orais;
- Presença de pelo menos um sintoma de DAP.

4.6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Revascularização de membro inferior ou outro procedimento vascular cirúrgico relacionado à DAP realizado previamente à inclusão;

- Uso de anticoagulantes orais concomitantes ao uso de antiagregantes plaquetários;
- Pacientes com indicação de revascularização de acordo com a classificação de Rutherford 1.3, 2.4, 3.5, 3.6 (claudicação limitante, dor de repouso, lesão trófica, necrose);
- Pacientes com amputações prévias;
- Uso de antiagregantes plaquetários endovenosos.

5 RESULTADOS GERAIS

A busca de alta sensibilidade identificou 10.646 estudos nas bases de dados. Nota-se o maior número de estudos na base Embase (n = 6131; 57,59%) seguido pela base Pubmed (n=3227; 30,31%). Demais dados em relação ao quantitativo de busca está demonstrado na tabela 01.

Tabela 1. Número de estudos identificados segundo a base de dados. Uberlândia, 2022.

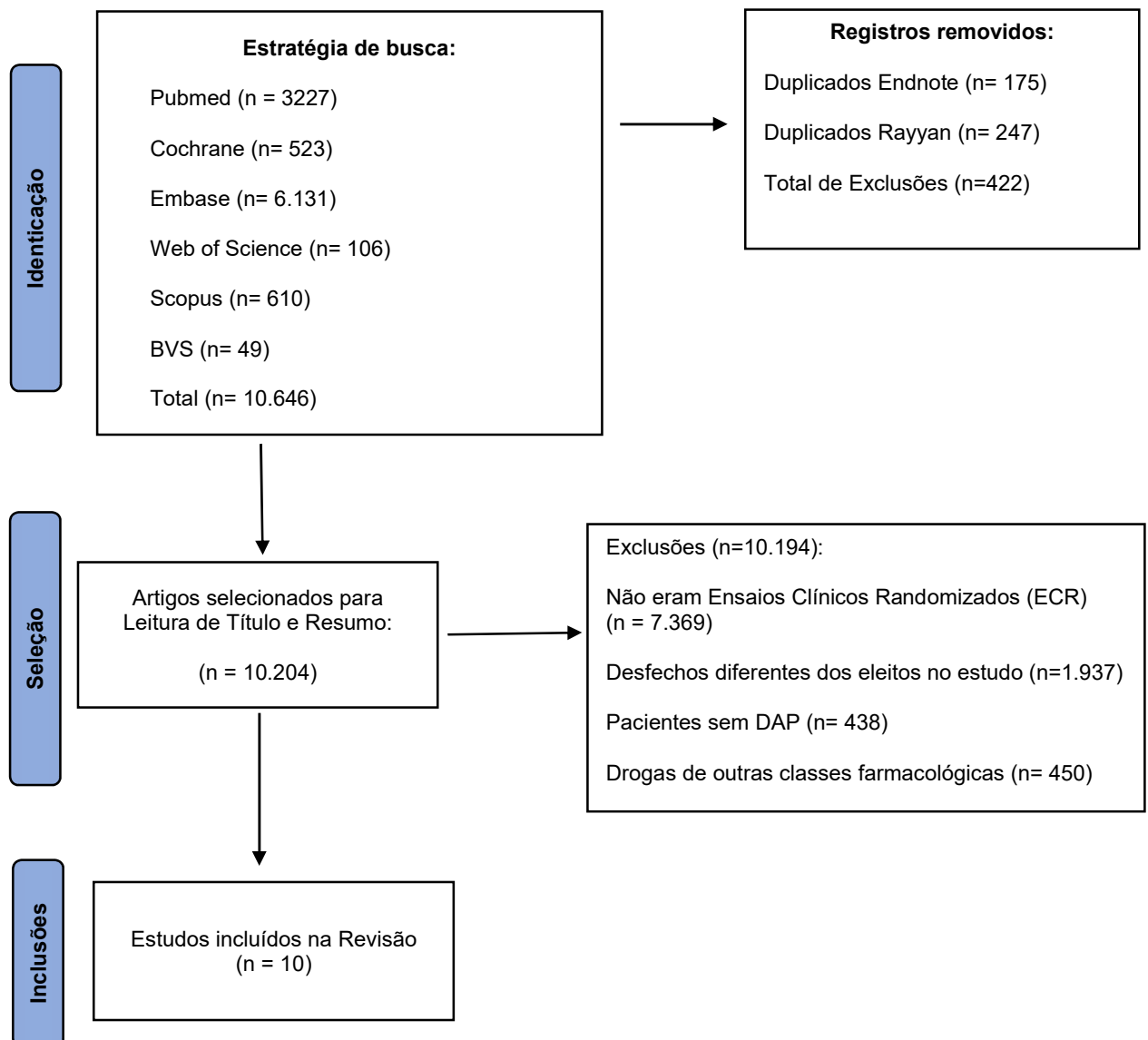
BASE	n	%
Embase	6131	57,59
Pubmed	3227	30,31
Cochrane Library	523	4,91
Scopus	610	5,74
Web of Science	106	0,99
BVS	49	0,46
Total	10646	100

5.1 PROCESSO DE SELEÇÃO DOS ESTUDOS

Com o auxílio do programa *EndNote*® online foi possível gerenciar as referências e identificar e remover os estudos duplicados (n=175). Já com auxílio do aplicativo *Rayyan*®, viabilizou-se a remoção do restante de artigos indexados em duplicidade (n=247).

Após remoção dos estudos duplicados, 10.204 títulos e resumos foram avaliados, sendo que 10.188 foram excluídos pois não atenderam aos critérios de elegibilidade. Por fim, 10 estudos atenderam os critérios de inclusão, tendo sido lidos na íntegra, como foram apresentados na figura 1, conforme o fluxograma PRISMA.

Figura 1 – Fluxograma* do processo de identificação, seleção e inclusão dos estudos.



*PRISMA 2020 flow diagram for new systematic reviews which included searches of databases and registers only

5.2 QUALIDADE METODOLÓGICA DOS ESTUDOS

Todos os estudos incluídos foram ECR. A qualidade metodológica, foi avaliada segundo o *check list* para resvisões da JBI “*Assessment of methodological quantitative of the included studies using the JBI critical appraisal checklist for randomized controlled trials* (ANEXO 02). Os resultados para cada questão de avaliação de qualidade por estudo são apresentados na Quadro. 06.

QUADRO 06. Avaliação quantitativa metodológica dos estudos incluídos usando o *checklist* de avaliação crítica do JBI para ensaios clínicos randomizados.

Estudo	Ano	Avaliação crítica														
		Y(sim); N (não); U (pouco claro); NA (não aplicável)													Total “Sim”	
Referências		Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8	Q9	Q10	Q11	Q12	Q13		
E1	J.C. Arcan	1988	Y	Y	Y	Y	Y	NA	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	12
E2	V. Coto	1989	Y	Y	Y	Y	Y	NA	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	12
E3	S. R. Money	1998	Y	Y	Y	Y	Y	NA	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	12
E4	H. G. Beebe	1999	Y	Y	Y	Y	Y	NA	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	12
E5	D. L. Dawson	2000	Y	Y	Y	Y	Y	NA	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	12
E6	D. E. Strandness	2002	Y	Y	Y	Y	Y	NA	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	12
E7	D.L. Bhatt	2007	Y	Y	Y	Y	Y	NA	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	12
E8	M. A. Creager	2008	Y	Y	Y	Y	Y	NA	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	12
E9	M. R. Patel	2014	Y	Y	Y	Y	Y	NA	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	12
E10	M. P. Bonaca	2016	Y	Y	Y	Y	Y	NA	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	12

Questões do instrumento do JBI, “*critical appraisal*”: Q1. *Was true randomization used for assignment of participants to treatment groups?* Q2. *Was allocation to treatment groups concealed?* Q3. *Were treatment groups similar at the baseline?* Q.4. *Were participants blind to treatment assignment?* Q.5. *Were those delivering treatment blind to treatment assignment?* Q.6. *Were outcomes assessors blind to treatment assignment?* Q.7. *Were treatment groups treated identically other than the intervention of interest?* Q.8. *Was follow up complete and if not, were differences between groups in terms of their follow up adequately described and analyzed?* Q.9. *Were participants analyzed in the groups to which they were randomized?* Q.10. *Were outcomes measured in the same way for treatment groups?* Q.11. *Were outcomes measured in a reliable way?* Q.12. *Was appropriate statistical analysis used?* Q.13. *Was the trial design appropriate, and any deviations from the standard RCT design (individual randomization, parallel groups) accounted for in the conduct and analysis of the trial?*

5.2.1 EXTRAÇÃO DE DADOS E DESCRIÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

Dez estudos (Arcan et al., 1988; Coto et al., 1989; Money et al., 1998; Beebe et al., 1999; Dawson et al., 2000; Strandness et al., 2002; Bhatt et al., 2007; Creager et al., 2008; Patel et al., 2014; Bonaca et al., 2016) preencheram, no mínimo, nove

respostas “sim”, em 13 possíveis e foram considerados como de qualidade metodológica adequada. A síntese da caracterização dos estudos que foram incluídos na RS estão disponíveis no Quadro 07.

QUADRO 07 – Caracterizações dos estudos incluídos na RS, Uberlândia, 2022.

Nº Estudo	Autor (ano)	Local	Desenho	População	Grupos	Desfechos	Resultados				
01.	J.C. Arcan et al.; (1988)	Sanofi Laboratórios, Paris, França.	ECR controlado, duplo cego	n = 169 Idade: NR Critérios de inclusão: pacientes com claudicação intermitente devido a doença aterosclerótica periférica.	<table border="1"> <tr> <td>GI</td> <td>Amostra: 83 Intervenção: Ticlopidina_250mg_b.i.d.</td> </tr> <tr> <td>GC</td> <td>Amostra: 86 Placebo</td> </tr> </table>	GI	Amostra: 83 Intervenção: Ticlopidina_250mg_b.i.d.	GC	Amostra: 86 Placebo	- CI - IAM - AVC - Agravamento da isquemia periférica	<p>CI: incremento de mais de 50% de distância de marcha em 39 pacientes do GI (83) e 29 do GC (86). As diferenças foram estatisticamente significativas (p = 0,04).</p> <p>AVC: 09 pacientes do grupo GC (86) apresentaram eventos isquêmicos maiores contra 02 pacientes no GI (83).</p>
GI	Amostra: 83 Intervenção: Ticlopidina_250mg_b.i.d.										
GC	Amostra: 86 Placebo										
02.	Vincenzo Coto et al.; (1989)	Escola de Medicina, Universidade de Nápoles, Nápoles, Itália.	ECR controlado, duplo cego	n = 35 Idade: 40 a 70 anos. Critérios de inclusão: - Pacientes com DAP estágio II (Fontaine); - CI por pelo menos 6 meses	<table border="1"> <tr> <td>GI</td> <td>Amostra: 18 Intervenção: Picotamida_300mg_t.i.d.</td> </tr> <tr> <td>GC</td> <td>Amostra: 17 Placebo.</td> </tr> </table>	GI	Amostra: 18 Intervenção: Picotamida_300mg_t.i.d.	GC	Amostra: 17 Placebo.	- CI - Sangramento: monitoração laboratorial do TS.	<p>CI: Incremento de 42,8 metros na marcha sem CI e dor (aumentou de 180,3m para 223,1m) GI (p<0,05)</p> <p>- Tempo de sangramento com aumento significativo no GI (265,5s) vs. GC (226,3s), com</p>
GI	Amostra: 18 Intervenção: Picotamida_300mg_t.i.d.										
GC	Amostra: 17 Placebo.										

				- Distância sem dor de 300 metros - Índice de pressão no tornozelo < 0,8 em repouso.			incremento de 39,2s (p<0,01).
03.	Samuel R. Money et al.; (1998)	Ochsner Clinic, New Orleans	ECR controlado, duplo cego	n = 239 Idade: > 40 anos. Critérios de inclusão: - DAP por pelo menos 6 meses - ITB ≤ 0,9 em repouso	GI Amostra: 119 Intervenção: Cilostazol 100mg b.i.d.	- CI	Melhora da CI no GI (>70m; >78,3s) versus GC (>23,2m; >26s), P<0,05.
					GC Amostra: 120 Placebo.		
04.	Hugh G. Beebe et al.; (1999)	Clínicas Vasculares, EUA.	ECR controlado duplo cego	n = 516. Idade: NR. Critérios de inclusão: DAP estável.	GI 1 Amostra: 175. Intervenção: Cilostazol 100mg b.i.d;	- CI - Morbidade CV - Mortalidade.	Cilostazol, 100 mg b.i.d. apresentaram uma melhora da média geométrica de 51% na distância máxima de caminhada (p < 0.001 vs. placebo). Cilostazol 50mg b.i.d. tiveram melhora de 38% na melhora da média geométrica de distância máxima de caminhada (p < 0.001 vs. placebo). Incidência de morbidade CV e mortalidade por qualquer causa (34 pacientes), morbidade CV (n =
					GI 2 Amostra: 171. Intervenção: Cilostazol 50mg b.i.d.		
					GC Amostra: 170. Placebo		

							29) e todas as causas de mortalidade (n = 5), (p = 0,71)
05.	David L. Dawson et al.; (2000)	Air Force, Veterans. EUA.	ECR controlado, duplo cego.	n = 698 Idade: NR Critérios de inclusão: Pacientes com CI (≥6 meses), ITB ≤ 0,9.	GI 1 Amostra: 227 Intervenção: Cilostazol_100mg_b.i.d. GI 2 Amostra: 232 Intervenção: Pentoxifilina_400mg_t.i.d. GC Amostra: 239 Intervenção: placebo.	- CI - "Walking Impairment Questionnaire"	CI: houve aumento de 107m na DAC (54%) quando comparado ao GC (64 m; 30% de aumento). Mortes e sérias taxas de eventos adversos foram semelhantes em cada grupo.
06.	D. Eugene Strandness et al.; (2002)	University of Washington, EUA.	ECR controlado, duplo cego	n = 394 Idade: ≥ 40 anos. Critérios de inclusão: CI (≥6 meses, em teste de esteira padrão).	GI Amostra: 133 Intervenção: Cilostazol_100mg_b.i.d. GI Amostra: 132 Intervenção: Cilostazol_50mg_b.i.d. GC Amostra:129 Placebo.	- CI - Sangramento: monitoração laboratorial do TS. - Eventos adversos.	- Comparado com placebo, Cilostazol 100mg produziu melhora significativa na DMC, em 11% em 8 semanas, 15% em 16 semanas, 17% em 20 semanas, utilizando análise <i>LOCF</i> . A análise <i>LOCF</i> em 24 semanas mostrou um aumento de distância de caminhada de 76,2m na linha de base. Um aumento de 63,82%, comparado com 20,8% do grupo placebo (p = 0,0003).

							<p>- A estimativa de efeito para o grupo Cilostazol 50 mg em 24 semanas foi de 7% (p = 0,1826). A</p> <p>- Todas as análises mostraram que o grupo Cilostazol 50mg caminhou 43,3m além do valor da linha de base. Demonstrou uma relação linear dose resposta linear.</p>
07.	D.L. Bhatt et al.; (2007)	Cleveland, Ohio	ECR controlado, duplo cego	<p>n = 9478</p> <p>Idade: NR</p> <p>Critérios de inclusão: antecedentes de IAM, AVC, DAP.</p>	<p>GI</p> <p>Amostra: 4735</p> <p>Intervenção: Clopidogrel_75mg_ Aspirina.</p>	<p>- Mortalidade</p> <p>- Hemorragia</p> <p>- Infarto do miocárdio.</p> <p>- AVC.</p>	<p>A taxa de morte cardiovascular, MI, ou AVC foi significativamente mais baixa no grupo Clopidogrel mais aspirina do que no grupo placebo mais aspirina: 7,3% contra 8,8% (HR 0.83, 95% IC: 0.72 – 0.96, p = 0.01). Além disso, as hospitalizações para a Isquemia foram significativamente diminuídas, 11,4% contra 13,2% (HR 0.86% 95% de IC 0,76 a 0,96, p = 0,008).</p> <p>Não houve diferença significativa na taxa de hemorragia severa: 1,7% contra 1,5% (HR</p>
					<p>GC</p> <p>Amostra: 4743</p> <p>Placebo_Aspirina.</p>		

							1,12, 95% IC 0,81 – 1,53, p = 0,50); moderado sangramento foi significativamente aumentado: 2,0% contra 1,3% (HR 1,60, 95% IC 1,16 – 2,20, p = 0,004).
08.	Mark A Creager et al.; (2008)	Departamento de Medicina, Divisão de Cardiologia, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, USA.	ECR controlado, duplo cego	n = 430 Idade: ≥ 40 anos. Critérios de inclusão: CI (≥ 3 meses), Distância de claudicação entre 50 e 800 metros, ITB ≤ 0,9, Queda maior de 20% no ITB em um minuto após a cessar exercício.	GI 1 Amostra: 87 Intervenção: Iloprost_50µg_b.i.d. GI 2 Amostra: 86 Intervenção: Iloprost_100µg_b.i.d. GI 3 Amostra: 87 Intervenção: Iloprost_150µg_b.i.d. GI 4 Amostra: 86 Intervenção: Pentoxililina_400mg_t.i.d. GC Amostra: 84 Placebo	- CI	Placebo aumentou o DAC em 3,3%, e o Iloprost aumentou a DAC em 7,7%, 8% e 11.2%, respectivamente a 50µg, 100µg e 150µg b.i.d., (todos insignificantes relativos ao placebo). (P=0,039).
09.	Manesh R Patel et al.; (2014)	Duke Clinical Research Institute,	ECR controlado, duplo cego	n = 1144 Idade: NR.	GI Amostra: 566 Intervenção: Ticagrelor_90 Aspirina	- Morte cardiovascular - IAM - AVC - Amputação	Em um ano, ocorreu 19,3% de desfechos primários morte cardiovascular, IAM,

		Durham, NC, USA.		Critérios de inclusão: CI, ITB < 0,9.	GC Amostra: 578 Clopidogrel_75_Aspirina		AVC nos pacientes com DAP (n = 1144), quando comparado com 10,2% em pacientes sem DAP (P<0,001). A taxa de evento Kaplan-Meyer em um ano para os desfechos primários de morte CV, IAM ou AVC em pacientes com DAP tratados com Ticagrelor em comparação com o Clopidogrel foi de 18% vs. 20,6% (HR: 0,85 95% IC 0,64 – 1,11; p = 0,99). O desfecho Sangramento Maior (classificação PLATO), em um ano foi de 14,8% para Ticagrelor comparado a 17,9% para o Clopidogrel, (HR: 0,81 95% IC 0,59 – 1,10; p = 0,09).
10.	Marc P. Bonaca et al.; (2016)	Brigham and Women's Hospital Heart & Vascular Center, Boston, Massachusetts.	ECR controlado, duplo cego	n = 1143. Idade: ≥ 65 anos. Critérios de inclusão: IAM ocorrido de 1 a 3 anos + idade de ≥65 anos e/ou <i>diabetes mellitus</i>	GI 1 Amostra: 368. Intervenção: Ticagrelor 60mg_b.i.d._Aspirina GI 2 Amostra: 371 Intervenção: Ticagrelor 90mg_b.i.d._Aspirina	- MACE: - Morte cardiovascular - IAM - AVC - Amputação	A redução do risco relativo na MACE com Ticagrelor foi consistente, independentemente da DAP, os pacientes com DAP tiveram uma maior redução do risco absoluto de 4,1%, devido ao seu

				<p>requerendo medicação;</p> <p>Segundo IAM. Doença coronária de multivasos;</p> <p>DRC (clearance de creatinina <60 ml/min - Cockcroft-Gault).</p>	<p>GC</p> <p>Amostra: 404</p> <p>Intervenção: Placebo_Aspirina.</p>		<p>maior risco absoluto. O excesso absoluto de hemorragia TIMI major foi de 0,12%. Ticagrelor reduziu o risco de MALE (HR: 0,65; 95% IC: 0,44 a 0,95; p = 0,026). Ticagrelor aumentou a hemorragia TIMI consistentemente para pacientes com DAP (HR: 1,32% 95% CI: 0,41- 4,29) e sem DAP (HR: 2,59; 95% CI 1,91 – 3,5 interaction p = 0,28) Embora pacientes com DAP com placebo tenham apresentado maior risco absoluto de sangramento, o aumento absoluto de risco com o Ticagrelor em 3 anos foi numericamente menor para aqueles com DAP (0.12%; 95% CI: 1.79% - 2.04%) embora os eventos tenham sido infrequentes.</p>
--	--	--	--	--	---	--	---

DAP: Doença Arterial Periférica; DAC (distância absoluta de claudicação); MACE (traduzido do inglês – *Major Advers Cardiovascular Events*) Eventos adversos maiores cardiovasculares; MALE (traduzido do inglês – *Major Advers Limb Events*) Eventos adversos maiores dos membros; GC (Grupo controle); GI (Grupo da Intervenção); AVC (Acidente Vascular Cerebral); IAM (Infarto Agudo do Miocárdio); TS: Tempo de Sangramento

5.2.2 Participantes e Configuração

Para caracterização dos participantes e configuração de cada estudo, eles foram divididos em Estudo 1 (Arcan et al., 1988); Estudo 2 (Coto et al., 1989); Estudo 3 (Money et al., 1998); Estudo 4 (Beebe et al., 1999); Estudo 5 (Dawson et al., 2000); Estudo 6 (Strandness et al., 2002); Estudo 7 (Bhatt et al., 2007); Estudo 8 (Creager et al., 2008); Estudo 9 (Patel et al., 2014); Estudo 10 (Bonaca et al., 2016). São descritas a seguir as características dos participantes e configuração de cada estudo.

Nenhum estudo forneceu informações se seguiu ou não o modelo triplo cego, não houve dados claros quanto aos avaliadores estatísticos serem cegados quanto à intervenção feitas em cada grupo.

Conforme esse instrumento de avaliação crítica⁽⁶¹⁾ (*JBI; critical appraisal*), todos os estudos utilizaram a verdadeira randomização aleatória para a distribuição de participantes nos grupos de tratamento (Q1), bem como a ocultação da alocação desses grupos (Q2). Nenhum estudo apresentou diferença nas características basais nos grupos de tratamento.

Em todos os estudos, os participantes e os pesquisadores que dispensaram o tratamento foram cegados (Q4-Q5). Em nenhum estudo foi relatado o cegamento dos avaliadores de resultados, havendo, portanto, limitações quanto a informação (Q6). Em todos os estudos, os grupos foram tratados de forma idêntica quanto à intervenção de interesse; cada estudo utilizou protocolos ou tratamentos padronizados para a realidade local e estilo de vida dos pacientes, porém todos tinham o objetivo de atender de pacientes com DAP em protocolos baseados nas diretrizes internacionais de cardiologia e cirurgia vascular (Q7).

Em todos os estudos, o seguimento dos pacientes foi considerado adequadamente descrito e analisado (Q8). Os estudos realizados com a metodologia de “Intensão de Tratar” (*Intent to Treat basis*), foram os seguintes: Estudo 1 (Arcan et al., 1988); Estudo 3 (Money et al., 1998); Estudo 4 (Beebe et al., 1999); Estudo 5 (Dawson et al., 2000); Estudo 8 (Creager et al., 2008); e Estudo 10 (Bonaca et al., 2016). Os participantes de todos os estudos foram analisados nos grupos aos quais foram randomizados (Q9). Os resultados de todos os estudos foram analisados da mesma forma para os grupos de tratamento (Q10) e de forma confiável (Q11). Em todos os estudos a análise estatística foi apropriada (Q12) e o desenho do estudo adequado, com descrição da condução e análise desses estudos (Q13).

5.2.3 Tamanho dos estudos

O estudos obtidos apresentaram amostras que variaram de 35 (V. Coto et al., 1989), até 9.478 participantes (D.L. Bhatt et al.; 2007). No total, foram estudados 14.246 pacientes. Apenas 04 estudos apresentaram a descrição do cálculo amostral: Estudo 1 (Arcan et al., 1988); Estudo 4 (Beebe et al., 1999); Estudo 5 (Dawson et al., 2000); Estudo 8 (Creager et al., 2008).

5.3 DESCRIÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

Para melhor clarificar a descrição dos estudos incluídos nesta RS, abaixo foram detalhadas informações acerca de cada estudo avaliado. Ademais, torna-se interessante a caracterização dos pacientes incluídos nos estudos desta RS. A tabela 4 demonstra informações acerca do perfil clínico destes pacientes. Observou-se a ausência da caracterização dos pacientes em relação a algumas variáveis, o que foi justificado pela ausência de dados fornecidos pelos artigos selecionados.

5.3.1 Estudo 1 (J.C. Arcan et al., 1988)

Ensaio Clínico Randomizado, financiado pela Sanofi Laboratoires, Paris, France, iniciado em dezembro de 1982 e concluído em outubro de 1985, multicêntrico Paris-Suíça, projetado para comparar a efetividade da Ticlopidina comparada ao placebo em pacientes com DAP, quanto a eventos cardiovasculares maiores e distância de marcha sem dor. Foram avaliados dois desfechos neste estudo: a CI e o AVC. Foi publicado em 1988, momento em que os dados referentes aos antiplaquetários na DAP eram ainda mais escassos. Os achados quantitativos são, portanto, preliminares e úteis para incentivar uma continuidade nas investigações dos efeitos dos antiagregantes plaquetários na DAP. O tamanho do cálculo amostral foi de 204 pacientes por grupo, baseado em uma taxa de sucesso de 30% com placebo que aumentou para 50% com a Ticlopidina. A hipótese sob investigação foi definida sob modelo uni-caudal, um erro tipo 1 de 0,05 e um poder estatístico de 0,90. A análise final foi feita por “intenção de tratar” e os pacientes foram seguidos até o fim do estudo. Teste Z clássico, qui-quadrado, e os testes de Fisher foram usados, assim como a análise Kruskal-Goodman dos resultados classificados.

Os pacientes foram randomizados, método duplo-cego, para dois grupos, Grupo GI (83 pacientes; Ticlopidina 250mg b.i.d.) e Grupo GC (86 pacientes; Placebo). Durante seis meses, 167 pacientes estavam vivos, 2 morreram de doença maligna (1 de cada grupo). Neste ponto, 39 pacientes do grupo de Ticlopidina e 29 do grupo placebo ($P= 0.04$) aumentaram sua distância de caminhada em mais de 50% dos valores do *baseline*. A distância de caminhada sem dor e o total da distância percorrida foram maiores no grupo de Ticlopidina do que no grupo placebo (194 vs 124 metros $p = 0,03$ e 236 vs 170 vs 170 metros). Dois pacientes do grupo de Ticlopidina e 9 pacientes do grupo Placebo ($p = 0.03$) desenvolveram eventos cardiovasculares significativos durante o estudo. Esses resultados indicam que a Ticlopidina tem um efeito benéfico no tratamento dos sintomas e na prevenção de complicações vasculares em pacientes com CI.

Houve, ao todo, 12 eventos isquêmicos, em 11 pacientes no grupo GC Placebo, sendo 3 AVC, 1 AIT e 6 isquemias periféricas (em 5 pacientes), que tiveram de ser tratados com realização de revascularização. No grupo GI (intervenção – Ticlopidina), 2 pacientes apresentaram piora da DAP.

As conclusões do estudo confirmam que pacientes com doenças vasculares periféricas apresentam grande risco para eventos cardiovasculares. A Ticlopidina diminui eventos cardiovasculares em pacientes com doenças vasculares periféricas. Segundo este estudo, também foi possível considerar que a Ticlopidina reduz a progressão da doença vascular periférica em uso a longo prazo.

O estudo concluiu que a Ticlopidina melhora os sintomas de claudicação intermitente com redução da incidência de complicação trombótica e, portanto, da incapacidade mórbida associada a eventos isquêmicos, com aceitável tolerância da medicação, o que se considera como um avanço no tratamento da DAP.

5.3.2 Estudo 2 (V. Coto et al., 1989)

Trata-se de um Ensaio Clínico Randomizado controlado, sendo o único estudo unicêntrico incluído na RS entre os dez selecionados. A instituição é a escola de medicina, unidade de Medicina Interna da Universidade de Nápoles–Itália. Foi avaliada a eficácia clínica do Picotamida no tratamento da DAP, em pacientes com os seguintes critérios de elegibilidade: idade entre 40 e 70 anos, DAP em estágio II de Fontaine, CI em distâncias menores que 300 metros e ITB < 0,8. O principal critério

de exclusão foi a presença de doença hemorrágica congênita ou adquirida. Também foram excluídos os pacientes hipertensos graves, com DM ou doenças severas renais ou hepáticas. Os participantes foram randomizados (duplo-cego), para dois grupos de 20 paciente cada. Grupo GI (Picotamida 300mg t.i.d.) e grupo GC (Placebo t.i.d.). Foram retirados do estudo 5 pacientes, sendo estes 2 homens do GC (mantiveram fumo) e 3 mulheres (2 do GI e 1 do GC) devido a leve desconforto gástrico. Ao final, 35 pacientes completaram o estudo (18 do GI e 17 do GC). Medidas de pressão do tornozelo foram feitas em teste padrão, com esfigmomanômetro e Doppler bidirecional de onda contínua. Foram realizadas duas medidas de pressão em repouso e após exercício de 3 minutos (Teste de Carter), e calculadas as médias dos valores. Os principais dados de laboratório avaliados foram o TS, agregação plaquetária, fibrinogênio, plasminogênio e produtos da degradação do fibrinogênio/fibrina (FDP). As medidas destes parâmetros de laboratório foram feitas no início do estudo (*baseline*), e depois de um, três, e seis meses de tratamento.

Os dois grupos de pacientes foram semelhantes em relação às características e a presença de fatores de risco cardiovascular. Os métodos estatísticos usados para comparação entre grupos foram os testes de Wilcoxon para amostras pareadas, de probabilidade bicaudal para comparação interna de valores em tratamento de intervenção ou placebo e o teste Mann-Whitney U. Em relação à CI, no grupo GI houve um incremento de 42,8 metros na marcha livre de dor, a distância total de caminhada aumentou de 180,3m para 223,1m ($p<0,05$). Em relação ao sangramento, no grupo GI, o tempo de sangramento aumentou (236,4s para 265,5s) versus GC (226,3s, no final de 6 meses), com incremento de 39,2s ($p<0,01$). Neste estudo houve, portanto, um incremento de 42,8 metros na distância de caminhada sem dor e aumento de 180,3m para 223,1m a marcha absoluta, GI ($p<0,05$). Em relação ao sangramento o Tempo de sangramento aumentou no GI (265,5s) versus GC (226,3s), com incremento de 39,2s ($p<0,01$).

Concluindo, o Picotamida se mostrou adequado para testes clínicos maiores projetados para fornecer informações definitivas, não somente em seus efeitos terapêuticos sobre doenças arteriais periféricas e outros eventos vasculares, mas também sobre as controvérsias a respeito do significado clínico do TXA/PGI₂ nas doenças aterotrombóticas. O Picotamida parece efetivo nos desfechos mensurados, embora haja necessidade de maiores ECR em pacientes com DAP.

5.3.3 Estudo 3 (S. R. Money et al., 1998)

ECR multicêntrico, duplo-cego, realizado nos EUA, orientado por S. Money (et al.), cirurgião vascular da Ochsner Clinic Foundation, New Orleans, Louisiana. O estudo avaliou os efeitos do Cilostazol em relação às distâncias de caminhada em pacientes com DAP e CI. Foram avaliados 239 pacientes com idade acima de 40 anos, DAP definida por ITB < 0,9 obtida em repouso e clinicamente estável por pelo menos 6 meses. O teste de esteira foi conduzido sob velocidade constante. Este design para esteira começa a 0% de inclinação, com uma velocidade de 3,2 km/h. A inclinação é aumentada em 3,5% a cada 3 minutos. A alocação de pacientes foi realizada sob regime duplo-cego, com formação do grupo GI (119 pacientes; Cilostazol 100mg b.i.d.) e grupo GC (120 pacientes; Placebo). Em relação aos métodos estatísticos, a variável primária analisada por eficácia foi a distância de claudicação absoluta (DCA), medida por testes de esteira padrão. Para eficácia adicional incluiu-se a distância de claudicação inicial (DCI), ITB e os questionários funcionais. Todos os testes estatísticos foram feitos de forma bicaudal e os valores eram significativos se $P \leq 0.05$. A comparabilidade de base entre o grupo de tratamento e o grupo placebo foi avaliado por média, desvio padrão e proporções. As medidas de eficácia contínuas foram analisadas pela análise de variância ou pelo teste de Wilcoxon. Os dados para distâncias de claudicação foram analisados em termos de razão logarítmica. [16-18] Esta análise obteve resultados da mudança percentual da linha de base com redução dos efeitos de valores extremos. Além disso, os resultados foram expressos como mudança de base em metros e como mudança em segundos caminhavam.

Em relação à CI, no grupo GI houve um incremento de 70,0 metros na DAC e a distância total de caminhada aumentou de 236,9m para 306,9m ($p < 0,05$). A mudança de distância percorrida entre os grupos GI e GC foi de 62m, ao final das 16 semanas. Este estudo não avaliou o desfecho sangramento em relação aos efeitos adversos. Cilostazol mostrou-se efetivo na DAC (Distância Absoluta de Claudicação), (Distância Inicial de Claudicação), CI e ITB. Melhora estatisticamente significativa ($p < 0,05$), na performance da esteira após 16 semanas de terapia com Cilostazol (100 mg b.i.d.). Melhora na CI do GI (>70m; >78,3s) versus GC (>23,2m; >26s), $p < 0,05$.

Conclusão: Cilostazol apresentou vantagem significativa sobre o placebo em melhorar a distância de caminhada. Demonstrou uma melhora estatisticamente significativa da performance do teste em esteira.

5.3.4 Estudo 4 (H. G. Beebe et al; 1999)

ECR controlado, duplo-cego, orientado por H. G. Beebe (et al.); pesquisador acadêmico do Centro Vascular Jobst, Toledo, Ohio. Foi realizado em 37 clínicas ambulatoriais e hospitais universitários dos EUA. Ao todo foram avaliados 516 pacientes com idade ≥ 40 anos, com diagnóstico crônico e estável de CI e DAP. A alocação foi realizada com formação de 03 grupos: grupo intervenção GI1 (175 pacientes; Cilostazol 100mg b.i.d.), grupo intervenção GI2 (171 pacientes; Cilostazol 50mg b.i.d.) e grupo GC (170 pacientes; Placebo). O teste de esteira foi realizado sob um padrão constante de avaliação, com 12,5% de inclinação e velocidade de 3,2 km/h. Os critérios adicionais de seleção foram um ITB $\leq 0,90$ ou diminuição de 10 mmHg ou mais na pressão arterial do tornozelo após ser realizada a distância máxima de claudicação. Segundo o estudo, a superioridade clínica e estatística do tratamento com cilostazol sobre o placebo foi evidente com significância estatística atingida na quarta semana, com melhora contínua em todos os pontos de tempo subsequentes. Depois de 24 semanas, pacientes que receberam Cilostazol, 100 mg b.i.d. apresentaram uma melhora de 51% na distância máxima de caminhada ($p < 0.001$ vs. Placebo) e aqueles que receberam Cilostazol 50mg b.i.d., tiveram melhora de 38% na distância máxima de caminhada (DMC) ($p < 0.001$ vs. Placebo).

Uma análise de “tabela de vida” foi feita e acompanhada pelo comitê executivo do estudo para determinar quaisquer diferenças de grupos na incidência de morbidade cardiovascular e mortalidade por qualquer causa. Um total de 34 pacientes tiveram morbidade cardiovascular ($n = 29$), e mortalidade de todas as causas ($n = 5$), durante 24 semanas de terapia ($p = 0,71$). Não foram descritos dados a respeito de eventos hemorrágicos.

O estudo conclui que o tratamento com Cilostazol com 100 mg b.i.d. ou 50 mg b.i.d. melhora significativamente as distâncias percorridas em caminhadas em pacientes com claudicação intermitente, quando os resultados são comparados ao Placebo.

5.3.5 Estudo 5 (D. L. Dawson et al; 2000)

ECR controlado, duplo-cego, coordenado por D. L. Dawson (et al.), cirurgião vascular, realizado no Air Force, Veterans Hospital, EUA. Foram avaliados 698 pacientes alocados aleatoriamente em 3 grupos, grupo GI1 (227 pacientes, Cilostazol

100mg b.i.d.), grupo GI2 (232 pacientes, Pentoxifilina 400mg t.i.d.), e grupo GC (239 pacientes; Placebo).

Após 24 semanas de tratamento, a distância máxima de claudicação aumentou em média 107 m (um aumento de 54% em relação ao *baseline*, no grupo de GI1 - Cilostazol, com diferença estatisticamente significativa em relação ao encontrado no grupo GI2 ($P > 0,01$). A distância para CI aumentou 107m em relação ao GC. As taxas de mortalidade e de eventos adversos sérios foram semelhantes nos grupos de estudo. Não foram encontrados dados a respeito de eventos hemorrágicos.

Concluindo, Cilostazol foi significativamente melhor do que o placebo para aumentar distâncias de caminhada em pacientes com CI, mas foi associado com uma frequência maior de efeitos colaterais menores.

5.3.6 Estudo 6 (D. E. Strandness et al; 2002)

ECR multicêntrico, duplo-cego, placebo controlado, paralelo foi conduzido por D. E. Strandness (et al.) Universidade of Washington, EUA. O estudo comparou a segurança e eficácia do Cilostazol 100mg e 50mg b.i.d. com placebo, em pacientes com DAP. Um total de 394 pacientes com DAP moderada a severa e CI secundária a DAP.

Foram avaliados durante 24 semanas, 394 pacientes com DAP moderada a severa estável e CI secundária à DAP. Foram incluídos pacientes com idade ≥ 40 anos e que apresentavam CI a, no mínimo, 6 meses, com sintomas reproduzidos em teste de esteira padronizado. A DAP estável foi definida como variação de no máximo 20% ou menos do resultado de distância máxima de claudicação verificado em dois testes consecutivos. O teste de esteira foi protocolado em velocidade de 3,2 Km/h, com 12,5 graus. Também foi adotado o critério de ITB $< 0,9$ e/ou decréscimo de 10 mmHg na pressão de tornozelo após o teste.

Os pacientes foram alocados aleatoriamente em 3 grupos, grupo GI1 (133 pacientes, Cilostazol 100 mg b.i.d.), grupo GI2 (132 pacientes, Cilostazol 50 mg b.i.d.), e grupo GC (129 pacientes; Placebo). Não houve diferenças clínicas ou estatisticamente significativas entre os grupos, nem descontinuação da terapia devido a eventos adversos e mortes. Onze participantes apresentaram eventos adversos sérios que podem ter sido relacionados com as medicações utilizadas, 7 dos quais eram de natureza cardiovascular.

Comparado com placebo, Cilostazol 100mg produziu melhora significativa na DMC, observado em 8 semanas do início do tratamento até o fim do estudo, com efeito de tratamento estimado pela análise *LOCF*, de 11% em 8 semanas, 15% em 16 semanas, 17% em 20 semanas.

A análise *LOCF* em 24 semanas mostrou um aumento de distância de caminhada de 76,2m em relação à linha de base. No grupo Cilostazol 100mg houve um aumento de 63,82%, comparado com 20,8% encontrado no grupo placebo ($p = 0,0003$). A estimativa de efeito para o grupo Cilostazol 50 mg em 24 semanas foi de 7% ($p = 0,1826$). As análises mostraram que o grupo Cilostazol 50mg caminhou 43,3m além do valor da linha de base. Demonstrou-se uma relação linear tipo dose resposta.

Concluindo, este estudo demonstrou que os pacientes com CI que receberam 100 mg de Cilostazol b.i.d., obtiveram significativas melhoras objetivas e subjetivas nos desfechos Distância de Caminhada Livre de Dor o DMC quando comparados com os resultados do grupo placebo. Esses efeitos foram observados durante as primeiras semanas e mantidos durante o período do estudo. Cilostazol foi bem tolerado para eventos anormais menores.

5.3.7 Estudo 7 (D. L. Bhatt et al; 2007)

Estudo post-hoc por meio da identificação do subgrupo do *CHARISMA-trial*, ECR cujos pacientes apresentavam previamente IAM, AVC isquêmico, ou DAP sintomática. O ensaio clínico foi multicêntrico, duplo-cego, conduzido por D. L. Bhatt (et. Al.), cardiologista da Departamento de Medicina Cardiovascular de Cleveland, Ohio – EUA, e destinado a avaliar os benefícios da dupla terapia antiplaquetária. Um total de 9478 pacientes com DAP foram alocados, aleatoriamente, em 2 grupos, o grupo GI (4735 pacientes, Clopidogrel 75mg associado à Aspirina); o grupo grupo GC (4743 pacientes, Placebo associado à Aspirina).

A média de duração do seguimento foi de 27,6 meses. A taxa de morte cardiovascular, IAM ou AVC foi significativamente menor no braço do Clopidogrel e Aspirina do que no braço Placebo mais aspirina: 7,3% versus 8,8% (taxa de risco [HR] 0,83, intervalo de confiança de 95% [IC] 0,72 a 0,96, $p < 0,01$). Além disso, as hospitalizações por isquemia diminuíram significativamente, 11,4% versus 13,2% (HR 0,86, IC 95% 0,76 a 0,96, $p = 0,008$). Não houve diferença significativa na taxa de sangramento grave: 1,7% versus 1,5% (HR:1,12, IC:95% 0,81 a 1,53, $p = 0,50$);

sangramento moderado aumentou significativamente: 2,0% versus 1,3% (HR:1,60, IC 95% 1,16 a 2,20, p=0,004). A taxa de morte cardiovascular, IAM, ou AVC foi significativamente menor no grupo Clopidogrel e aspirina do que no grupo placebo e Aspirina: 7,3% contra 8,8% (taxa de risco [HR]: 0.83, 95% IC: 0.72 – 0.96, p = 0.01). Além disso, as hospitalizações para a Isquemia foram significativamente diminuídas, 11,4% contra 13,2% (HR 0.86% 95% IC: 0,76 a 0,96, p=0,008). Não houve diferença significativa na taxa de sangramento grave: 1,7% contra 1,5% (HR:1,12, IC 95% 0,81 a 1,53, p = 0,50); sangramento moderado aumentou significativamente: 2,0% vs. 1,3% (HR: 1,60, IC 95% 1,16 – 2,20, p = 0,004).

Concluindo, pacientes com prévio IAM, AVC, ou PAD sintomático no estudo CHARISMA-trial demonstraram um benefício significativo de redução de eventos isquêmicos com a terapia de AAP com Clopidogrel e Aspirina contra Placebo mais Aspirina, com um aumento sangramento moderado. Tais pacientes podem se beneficiar da intensificação da terapia antitrombótica além da Aspirina, um conceito que futuros testes precisam verificar.

5.3.8 Estudo 8 (M.A. Creager et al; 2008)

ECR duplo-cego, multicêntrico, conduzido por D. L. Bhatt, do Departamento de Medicina, Divisão de Cardiologia, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, USA; para testar a eficácia do Iloprost, um análogo de prostaciclina com atividade vasodilatadora e antiagregação plaquetária, em relação à melhora da distância de marcha e qualidade de vida em pacientes com DAP. O estudo foi realizado de fevereiro de 1998 a outubro de 1999. Foram incluídos pacientes com idade ≥ 40 anos, sintoma de CI diagnosticada a mais de 3 meses, distância para claudicação entre 50 e 800 metros, ITB $\leq 0,9$, e queda maior de 20% no ITB em um minuto após cessar o exercício. Pacientes elegíveis foram alocados aleatoriamente para um dos cinco grupos de tratamento com medicação oral: Placebo; Iloprost 50 μ g duas vezes diariamente; Iloprost 100 μ g duas vezes por dia; Iloprost 150 μ g duas vezes diariamente. Um teste de esteira classificatório, utilizando um protocolo de Gardner foi usado para avaliar Distância Absoluta de Claudicação (DAC) e Distância Inicial de Claudicação (DIC)²⁶. Neste protocolo, a velocidade da esteira permaneceu constante (3,2 km/h); a inclinação da esteira começou a 0% e aumentou em 2% a cada 2 minutos. A DIC foi definida como distância caminhado até o início da claudicação. A

DAC foi definida como o tempo em que os pacientes não podiam andar mais na esteira por causa da claudicação. O grupo Placebo aumentou o DAC em 3,3%, e o Iloprost aumentou a DAC em 7,7%, 8% e 11,2%, respectivamente a 50µg, 100µg e 150µg b.i.d., (resultados não significantes em relação ao placebo). Além disso, o Iloprost oral não foi bem tolerado e produziu efeitos colaterais frequentes.

Concluindo, esses resultados indicaram que Iloprost oral não apresenta eficácia em melhorar a performance de exercícios ou a qualidade de vida em pacientes com DAP e CI. Não há, portanto, a confirmação dos efeitos de eficácia para este AAP. Com base nesse estudo, Iloprost, não deve ser recomendado como terapia para pacientes com DAP e CI.

5.3.9 Estudo 9 (M. R. Patel et al; 2014)

ECR duplo-cego, multicêntrico, concebido por M.R. Patel (et al.), cardiologista do *Duke Clinical Research Institute, Durham, NC, USA*; para testar os efeitos do Ticagrelor comparados aos do Clopidogrel, em pacientes com DAP e síndrome coronariana aguda.

Em um ano, ocorreu 19,3% de morte cardiovascular, IAM, AVC nos pacientes com DAP (n = 1144), quando comparado com 10,2% em pacientes sem DAP ($p < 0,001$). A taxa de eventos de Kaplan-Meier em um ano para os desfechos primários de morte CV, IAM ou AVC em pacientes com DAP tratados com Ticagrelor em comparação com o Clopidogrel, foi de 18% vs. 20,6% (HR: 0,85 95%, IC 0,64 – 1,11; Interação com $p=0,99$) e de 8,7% vs 11,9%, (HR: 0,74 95%, IC 0,50% - 1,08; interação com $p=0,73$) para a morte de qualquer causa. O desfecho sangramento maior (classificação PLATO) em um ano, foi de 14,8% para Ticagrelor comparado a 17,9% para o Clopidogrel, (HR: 0,81 95% IC 0,59 – 1,10; Interação com $p=0,09$).

A redução de morte CV, IAM ou AVC com Ticagrelor comparado com o Clopidogrel nos pacientes com DAP foi consistente com o resultado geral, embora não tenha alcançado significado estatístico. No geral, sangramento foi semelhante entre nas terapias.

Há duas descobertas principais deste pós-hoc de pacientes com DAP no PLATO-trial. A primeira é que a presença da DAP em toda a população de pacientes randomizados foi associada com taxas mais altas de morte cardiovascular, IAM e AVC, quando comparado com pacientes sem DAP. A segunda descoberta foi a falta

de uma interação significativa entre o subgrupo de pacientes com DAP. Especificamente, os resultados do ensaio geral com o Ticagrelor comparado com o Clopidogrel foram consistentes quanto ao emprego de AAP em pacientes com SCA, embora a redução de risco de eventos isquêmicos não tenha alcançado significância estatística. Também deve ser notado que não houve uma interação estatística significativa para pacientes com DAP tratados com Ticagrelor comparado ao Clopidogrel. As taxas de sangramento foram menores com o Ticagrelor se comparadas com o Clopidogrel, mas este achado não foi estatisticamente significativo.

Concluindo, os resultados apenas aumentam a possibilidade do Ticagrelor ser uma possível opção de tratamento para pacientes com DAP, embora novos estudos ainda devam testar esse conceito no contexto dos atuais cuidados clínicos. A redução da morte CV, IAM ou AVC com Ticagrelor comparado com o Clopidogrel nos pacientes da DAP foi consistente com o resultado geral, embora não tenha alcançado diferença estatisticamente significativa. A taxa de sangramento foi semelhante entre as terapias.

5.3.10 Estudo 10 (M. P. Bonaca et al; 2016)

ECR duplo-cego, multicêntrico, concebido por M. P. Bonaca (et al.), da instituição *Brigham and Women's Hospital Heart & Vascular Center*, Boston, Massachusetts (EUA). Os desfechos primários foram morte, IAM e AVC (MACE), e isquemia aguda de membro (*ALI - acute limb ischemia*). O desfecho de segurança primário foi o sangramento maior da classificação TIMI e os demais foram hemorragia intracraniana menor (ICH) e sangramento fatal. Um comitê de eventos clínicos cegou a alocação de tratamento e julgou todos os resultados primários, IMA (Isquemia de Membro Aguda) e eventos hemorrágicos. Foram constituídos três grupos de pacientes com DAP: GI 1 (368 pacientes, Ticagrelor 60mg, b.i.d. e Aspirina); GI 2 (371 pacientes, Ticagrelor 90mg, b.i.d. e aspirina); GC (404 pacientes, placebo e aspirina). Em geral, Ticagrelor reduziu MACE (HR: 0,65; IC 95%: 0,44 a 0,95; p=0,026), com uma redução numericamente maior do risco relativo com a dose de 90 mg (HR: 0,49; IC 95%: 0,30 a 0,81; p=0,005), em relação à dose de 60 mg (HR: 0,81; IC 95%: 0,53 a 1,24; p=0,33). Os efeitos foram consistentes tanto para uma redução da Isquemia aguda de membro (HR: 0,56; IC 95%: 0,23 a 1,37) quanto para revascularização de membro. Os resultados foram semelhantes no subgrupo de pacientes com história conhecida de

DAP, bem como quando se incluiu a amputação por qualquer motivo. Este estudo demonstrou que em pacientes em condições estáveis, com um histórico de IAM e DAP concomitante, estão associados a aumentado significativo do risco de eventos isquêmicos sistêmicos, sangramentos e mortalidade. Além disso, o benefício de Ticagrelor para a redução de risco relativo da MACE foi consistente, independente da presença ou a ausência de DAP. Finalmente, a combinação de AAS e Ticagrelor reduziu MALE em relação à monoterapia com AAS.

Pacientes com o IAM e DAP concomitantes estão associados com maior risco de complicações vasculares isquêmicas e mortalidade, mesmo depois destes serem ajustados para suas extensas comorbidades. Nestes pacientes, a combinação de Ticagrelor e Aspirina para prevenção secundária de longo prazo pareceu reduzir riscos isquêmicos com uma redução de risco absoluto, incluindo reduções no MACE e MALE. Neste estudo, um total de 1.143 (5%) pacientes apresentavam DAP conhecida. No braço placebo, aqueles com DAP (n = 404) tiveram taxas mais altas de MACE em 3 anos do que aqueles sem DAP (n = 6.663; 19,3% vs. 8,4%; p < 0,001), que persistiram após o ajuste para diferenças basais (taxa de risco ajustada: 1,60; intervalo de confiança de 95%: 1,20 a 2,13; p = 0,0013) e taxas mais altas de isquemia aguda de membro (1,0% vs. 0,1%) e procedimentos de revascularização periférica (9,15% vs. 0,46%). Enquanto a redução do risco relativo de MACE com Ticagrelor tenha sido consistente, independentemente da DAP, os pacientes com DAP tiveram uma maior redução do risco absoluto de 4,1% (número necessário para tratar: 25).

A taxa absoluta de hemorragia maior (na classificação TIMI) foi de 0,12% (número necessário para prejudicar: 834).

Embora pacientes com DAP tratados com placebo tenham apresentado maior risco absoluto de sangramento, o aumento absoluto de risco com o Ticagrelor em 3 anos foi numericamente menor para aqueles com DAP (0,12%; 95% CI: 1,79% - 2,04%) embora os eventos tenham sido infrequentes. As taxas de hemorragia intracraniana e sangramento fatal em pacientes com DAP foram baixas.

Concluindo, o estudo avaliou que pacientes com IAM prévio e DAP concomitantes são indentificados com maior risco para suas extensas comorbidades em geral presentes. Nestes pacientes, a combinação de Ticagrelor e Aspirina para prevenção secundária de longo prazo parece reduzir riscos isquêmicos com uma

significante redução do risco absoluto, incluindo reduções no MACE e MALE. Houve aumento consistente de eventos hemorrágicos (TIMI) para pacientes com DAP.

Tabela 02. Características clínicas dos pacientes incluídos nos estudos desta RS. Uberlândia, 2022.

Nº ESTUDO	Autor (Ano)	Tratamento	N	Idade (Anos)	Masculino (%)	Tabagismo		Comorbidades					Medicações concomitantes					
						Atual (%)	Prévio (%)	HAS (%)	Hiperlipidemia (%)	DM (%)	IM (%)	AVC (%)	Beta bloqueador (%)	Outro antiplaquetário (%)	Hipolipemiante (%)	Inibidor de ECA (%)	Diurético (%)	Estatina (%)
01.	J.C. Arcan (1988)	Ticlopidina (250mg_b.i.d.)	83	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Placebo	86	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
02.	Vincenzo Coto (1989)	Picotamide (300mg_t.i.d.)	18	64,3	57,1	-	-	38.9	-	0	-	-	-	-	-	-	-	-
		Placebo	17	61,7	65,4	-	-	47.0	-	0	-	-	-	-	-	-	-	-
03.	Samuel R. Money (1998)	Cilostazol (100mg_b.i.d.)	119	64,8	75,6	36,1	48,7	-	-	25,2	-	-	-	-	-	-	-	-
		Placebo	120	64,5	75,0	40,0	52,5	-	-	30,8	-	-	-	-	-	-	-	-
04.	Hugh G. Beebe (1999)	Cilostazol (100 mg_b.i.d.)	175	-	-	34,9	58,3	-	-	26,3	-	-	-	-	-	-	-	-
		Cilostazol (50 mg_b.i.d.)	171	-	-	36,3	57,3	-	-	29,8	-	-	-	-	-	-	-	-
		Placebo	170	-	-	44,1	49,4	-	-	28,2	-	-	-	-	-	-	-	-
05.	David L. Dawson (2000)	Cilostazol (100 mg_b.i.d.)	227	-	-	41	52	-	65	32	-	-	-	-	-	-	-	-
		Pentoxifilina (400 mg_t.i.d.)	232	-	-	33	57	-	67	28	-	-	-	-	-	-	-	-
		Placebo	239	-	-	38	56	-	67	31	-	-	-	-	-	-	-	-
06.	D. Eugene Strandness (2002)	Cilostazol (100mg_b.i.d.)	133	-	-	50,4	46,6	-	-	23,3	-	-	-	-	-	-	-	-
		Cilostazol (50mg_b.i.d.)	132	-	-	63	55	-	-	28,8	-	-	-	-	-	-	-	-
		Placebo	129	-	-	48,1	41,9	-	-	17,7	-	-	-	-	-	-	-	-
07.	Bhatt DL (2007)	Clopidogrel (75mg_b.i.d.) Aspirina	4735	64,0	72,7	21,6	51,4	68,3	69,8	30,8	46,3	37,3	55,7	-	12,2	21,9	44,4	77,1
		Placebo_Aspirina	4743	64,0	73,1	22,2	51,3	69,9	70,5	31,3	47,4	36,4	56,8	-	11,4	22,1	44,0	76,9
08.	Mark A Creager (2008)	Iloprost (50µg_b.i.d.)	87	-	-	31,0	-	71,3	64,4	31,0	29,9	-	-	71,3 Aspirina	-	-	-	-
		Iloprost (100µg_b.i.d.)	86	-	-	38,4	-	68,6	73,3	23,3	27,9	-	-	74,4 Aspirina	-	-	-	-
		Iloprost (150µg_b.i.d.)	87	-	-	27,6	-	75,9	74,7	29,9	36,8	-	-	70,1 Aspirin	-	-	-	-
		Pentoxifilina (400mg_t.i.d.)	86	-	-	31,4	-	72,1	70,9	24,4	30,2	-	-	75,6 Aspirina	-	-	-	-
		Placebo	84	-	-	33,3	-	71,4	70,2	33,3	34,5	-	-	72,6 Aspirina	-	-	-	-
09.	Manesh R Patel (2014)	Clopidogrel (75mg_b.i.d.) Aspirina	578	66,0	75,1	-	-	78,2	65,2	39,3	33,4	-	-	-	-	-	-	-
		Ticagrelor (90mg_b.i.d.) Aspirina	566	66,0	74,7	-	-	79,9	65,9	36,0	34,1	-	-	-	-	-	-	-
10.	Marc P. Bonaca (2016)	Ticagrelor (60mg_b.i.d.) Aspirina	368	-	-	26,90	-	84,24	80,98	42,12	64,40	3,260	81,25	100,0 Aspirina	-	81,25 ACEorARB	-	93,21
		Ticagrelor (90mg_b.i.d.) Aspirina	371	-	-	33,15	-	84,10	81,40	40,16	63,07	2,160	83,56	99,73 Aspirin	-	83,56 ACEorARB	-	94,34
		Placebo_Aspirina	404	-	-	30,45	-	85,15	80,20	44,06	65,59	3,710	82,92	100,0 Aspirina	-	81,68 ACEorARB	-	92,57

Tabela 03. Resultados relatados utilizando-se dados binários e o Hazard Ratio para cada desfecho estudado.

N do estudo	Primeiro autor (ano)	Tempo	Intervenção	Int N	Int n (%)	Comparador	Com N	Com n (%)	Hazard Ratio (95% CI)
MACE (Efeitos adversos maiores cardiovasculares)									
01.	J.C. Arcan (1988)	24 semanas	Ticlopidina_250mg_b.i.d.	NR	NR	Aspirina	NR	NR	NR
02.	Vincenzo Coto (1989)	180 Dias	Picotamide_300mg_t.i.d.	NR	NR	Placebo	NR	NR	NR
03.	Samuel R. Money (1998)	16 semanas	Cilostazol_100mg_b.i.d.	NR	NR	Placebo	NR	NR	NR
04.	Hugh G. Beebe (1999)	24 semanas	Cilostazol_100mg_b.i.d.	NR	NR	Placebo	NR	NR	NR
			Cilostazol_50mg_b.i.d.	NR	NR				NR
05.	David L. Dawson (2000)	24 semanas	Cilostazol_100mg_b.i.d.	NR	NR	Placebo	NR	NR	NR
06.	D. Eugene Strandness (2002)	24 semanas	Cilostazol_50mg_b.i.d.	NR	NR	Placebo	NR	NR	NR
			Cilostazol_100mg_b.i.d.	NR	NR	Placebo			NR
07.	Bhatt DL (2007)	27.6 meses (mediana)	Clopidogrel_75mg_Aspirin	1529	116 (7,6%)	Placebo_Aspirina	1530	133 (8,7%)	0.869 (95% CI: 0.671 – 1.125)*
08.	Mark A Creager (2008)	6 semanas	Iloprost_50 µg, b.i.d.	NR	NR	Placebo	NR	NR	NR
			Iloprost_100 µg, b.i.d.	NR	NR				NR
			Iloprost_150 µg, b.i.d.	NR	NR				NR
09.	Manesh R Patel (2014)	NR	Ticagrelor_90mg_Aspirin	566	NR	Clopidogrel_75_ aspirina	578	NR	0.846 (95% CI: 0.644 – 1.111) P = 0.99
10.	Marc P. Bonaca (2016)	3 anos	Ticagrelor_60mg_Aspirin	368	47 (14,1%)	Placebo_Aspirina	404	71 (19,3%)	0.69 (95% CI: 0.47 – 0.99)
			Ticagrelor_90mg_Aspirina	371	54 (16,3%)				0.81 (95% CI: 0.57 – 1.15)
AMPUTAÇÃO									
01.	J.C. Arcan (1988)	24 semanas	Ticlopidina_250mg_b.i.d.	NR	NR	Aspirina	NR	NR	NR
02.	Vincenzo Coto (1989)	180 Dias	Picotamide_300mg_t.i.d.	NR	NR	Placebo	NR	NR	NR
03.	Samuel R. Money (1998)	16 semanas	Cilostazol_100mg_b.i.d.	NR	NR	Placebo	NR	NR	NR
04.	Hugh G. Beebe (1999)	24 semanas	Cilostazol_100mg_b.i.d.	175	0 (0%)	Placebo	170	1 (0,6%)	NR
			Cilostazol_50mg_b.i.d.	171	0 (0%)				NR
05.	David L. Dawson (2000)	24 semanas	Cilostazol_100mg_b.i.d.	NR	NR	Placebo	NR	NR	NR
06.	D. Eugene Strandness (2002)	24 semanas	Cilostazol_50mg_b.i.d.	NR	NR	Placebo	NR	NR	NR
			Cilostazol_100mg_b.i.d.	NR	NR				NR
07.	Bhatt DL (2007)	27.6 meses (Mediana)	Clopidogrel_75_Aspirina	NR	NR	Placebo_Aspirina	NR	NR	NR
08.	Mark A Creager (2008)	6 semanas	Iloprost_50 µg, b.i.d.	87	0 (0%)	Placebo	84	0 (0%)	NR
			Iloprost_100 µg, b.i.d.	86	0 (0%)				NR
			Iloprost_150 µg, b.i.d.	87	0 (0%)				NR
09.	Manesh R Patel (2014)	NR	Ticagrelor_90mg_Aspirin	NR	NR	Clopidogrel_75_ aspirina	NR	NR	NR
10.	Marc P. Bonaca (2016)	3 anos	Ticagrelor_60mg_Aspirina	NR	NR	Placebo_Aspirina	404	NR	NR
			Ticagrelor_90mg_Aspirina	NR	NR				NR
REVASCULARIZAÇÃO									
01.	J.C. Arcan (1988)	24 semanas	Ticlopidina_250mg_b.i.d.	NR	0	Aspirina	NR	5	NR
02.	Vincenzo Coto (1989)	180 Dias	Picotamide_300mg_t.i.d.	NR	NR	Placebo	NR	NR	NR
03.	Samuel R. Money (1998)	16 semanas	Cilostazol_100mg_b.i.d.	NR	NR	Placebo	NR	NR	NR
04.	Hugh G. Beebe (1999)	24 semanas	Cilostazol_100mg_b.i.d.	175	2 (1,7%)	Placebo	170	5 (2,9%)	NR
			Cilostazol_50mg_b.i.d.	171	5 (2,9%)				NR
05.	David L. Dawson (2000)	24 semanas	Cilostazol_100mg_b.i.d.	NR	NR	Placebo	NR	NR	NR
06.	D. Eugene Strandness (2002)	24 semanas	Cilostazol_50mg_b.i.d.	NR	NR	Placebo	NR	NR	NR
			Cilostazol_100mg_b.i.d.	NR	NR				NR
07.	Bhatt DL (2007)	27.6 meses (Mediana)	Clopidogrel_75mg_Aspirina	NR	NR	Placebo_Aspirina	NR	NR	NR

08.	Mark A Creager (2008)	6 semanas	Iloprost_50 µg, b.i.d.	87	5 (5,7%)	Placebo	84	5 (6%)	NR
			Iloprost_100 µg, b.i.d.	86	5 (5,8%)				NR
			Iloprost_150 µg, b.i.d.	87	1 (1,1%)				NR
09.	Manesh R Patel (2014)	NR	Ticagrelor_90mg_Aspirina	NR	NR	Clopidogrel_75_ aspirina	NR	NR	NR
10.	Marc P. Bonaca (2016)	3 anos	Ticagrelor_60mg_Aspirina	NR	NR	Placebo_Aspirina	NR	NR	NR
			Ticagrelor_90mg_Aspirina	NR	NR				NR
ISQUEMIA DE MEMBRO (CLAUDICAÇÃO LIMITANTE, DOR DE REPOUSO, ÚLCERA, GANGRENA)									
01.	J.C. Arcan (1988)	24 semanas	Ticlopidina_250mg_b.i.d.	NR	NR	Aspirina	NR	NR	NR
02.	Vincenzo Coto (1989)	180 Dias	Picotamide_300mg_t.i.d.	NR	NR	Placebo	NR	NR	NR
03.	Samuel R. Money (1998)	16 semanas	Cilostazol_100mg_b.i.d.	NR	NR	Placebo	NR	NR	NR
04.	Hugh G. Beebe (1999)	24 semanas	Cilostazol_100mg_b.i.d.	NR	NR	Placebo	NR	NR	NR
			Cilostazol_50mg_b.i.d.	NR	NR				NR
05.	David L. Dawson (2000)	24 semanas	Cilostazol_100mg_b.i.d.	NR	NR	Placebo	NR	NR	NR
06.	D. Eugene Strandness (2002)	24 semanas	Cilostazol_50mg_b.i.d.	NR	NR	Placebo	NR	NR	NR
			Cilostazol_100mg_b.i.d.	NR	NR				NR
07.	Bhatt DL (2007)	27.6 meses (Mediana)	Clopidogrel_75mg_Aspirina	NR	NR	Placebo_Aspirina	NR	NR	NR
08.	Mark A Creager (2008)	6 semanas	Iloprost_50 µg, b.i.d.	NR	NR	Placebo	NR	NR	NR
			Iloprost_100 µg, b.i.d.	NR	NR				NR
			Iloprost_150 µg, b.i.d.	NR	NR				NR
09.	Manesh R Patel (2014)	NR	Ticagrelor_90mg_Aspirina	NR	NR	Clopidogrel_75_ aspirina	NR	NR	NR
10.	Marc P. Bonaca (2016)	3 anos	Ticagrelor_60mg_Aspirina	NR	NR	Placebo_Aspirina	NR	NR	NR
			Ticagrelor_90mg_Aspirina	NR	NR				NR
INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO									
01.	J.C. Arcan (1988)	24 semanas	Ticlopidina_250mg_b.i.d.	NR	NR	Aspirina	NR	NR	NR
02.	Vincenzo Coto (1989)	180 Dias	Picotamide_300mg_t.i.d.	NR	NR	Placebo	NR	NR	NR
03.	Samuel R. Money (1998)	16 semanas	Cilostazol_100mg_b.i.d.	NR	NR	Placebo	NR	NR	NR
04.	Hugh G. Beebe (1999)	24 semanas	Cilostazol_100mg_b.i.d.	175	2 (1,1%)	Placebo	170	2 (1,2%)	NR
			Cilostazol_50mg_b.i.d.	171	4 (2,3%)	Placebo			NR
05.	David L. Dawson (2000)	24 semanas	Cilostazol_100mg_b.i.d.	NR	NR	Placebo	NR	NR	NR
06.	D. Eugene Strandness (2002)	24 semanas	Cilostazol_50mg_b.i.d.	NR	NR	Placebo	NR	NR	NR
			Cilostazol_100mg_b.i.d.	NR	NR				NR
07.	Bhatt DL (2007)	27.6 meses (Mediana)	Clopidogrel_75mg_b.i.d. Aspirina	4735	117 (2,5)	Placebo_Aspirina	4743	145 (3,1)	0.805 (0.631–1.027) p = 0.080
08.	Mark A Creager (2008)	6 semanas	Iloprost_50 µg, b.i.d.	NR	NR	Placebo	NR	NR	NR
			Iloprost_100 µg, b.i.d.	NR	NR				NR
			Iloprost_150 µg, b.i.d.	NR	NR				NR
09.	Manesh R Patel (2014)	NR	Ticagrelor_90mg_Aspirina	NR	NR	Clopidogrel_75_ aspirina	NR	2 (1,2%)	0.816 (0.571 – 1.166) P = 0.86
10.	Marc P. Bonaca (2016)	3 anos	Ticagrelor_60mg_Aspirina	368	NR	Placebo_Aspirina	404	NR	0.87 (0.53 – 1.44) P = 0.59
			Ticagrelor_90mg_Aspirina	371	NR				0.76 (0.45 – 1.28) p = 0.30
ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL									
01.	J.C. Arcan (1988)	24 semanas	Ticlopidina_250mg_b.i.d.	NR	0	Aspirina	NR	3	NR
02.	Vincenzo Coto (1989)	180 Dias	Picotamide_300mg_t.i.d.	NR	NR	Placebo	NR	NR	NR
03.	Samuel R. Money (1998)	16 semanas	Cilostazol_100mg_b.i.d.	NR	NR	Placebo	NR	NR	NR
04.	Hugh G. Beebe (1999)	24 semanas	Cilostazol_100mg_b.i.d.	175	3 (1,7%)	Placebo	170	2 (1,2%)	NR
			Cilostazol_50mg_b.i.d.	171	2 (1,2%)				NR
05.	David L. Dawson (2000)	24 semanas	Cilostazol_100mg_b.i.d.	NR	NR	Placebo	NR	NR	NR
06.	D. Eugene Strandness (2002)	24 semanas	Cilostazol_50mg_b.i.d.	NR	NR	Placebo	NR	NR	NR
			Cilostazol_100mg_b.i.d.	NR	NR				NR

07.	Bhatt DL (2007)	27.6 meses (Mediana)	Clopidogrel_75_Aspirina	4735	126 (2,7)	Placebo_Aspirina	4743	152 (3,2)	0.828 (0.654–1.048) p = 0,115
08.	Mark A Creager (2008)	6 semanas	Iloprost_50 µg, b.i.d.	NR	NR	Placebo	NR	NR	NR
			Iloprost_100 µg, b.i.d.	NR	NR				NR
			Iloprost_150 µg, b.i.d.	NR	NR				NR
09.	Manesh R Patel (2014)	NR	Ticagrelor_90mg_Aspirina	NR	NR	Clopidogrel_75 aspirina	NR	NR	1.396 (0.641 – 3.039) P = 0.65
10.	Marc P. Bonaca (2016)	3 anos	Ticagrelor_60mg_Aspirina	368	8 (2,9%)	Placebo_Aspirina	404	17 (4,0%)	0.49 (95% CI: 0.21 – 1.14) p = 0.097
			Ticagrelor_90mg_Aspirina	371	10 (3,1%)				0.63 (95% CI: 0.29 – 1.38) p = 0.25
MORTALIDADE									
01.	J.C. Arcan (1988)	24 semanas	Ticlopidina_250mg_b.i.d.	NR	NR	Aspirina	NR	NR	NR
02.	Vincenzo Coto (1989)	180 Dias	Picotamide_300mg_t.i.d.	NR	NR	Placebo	NR	NR	NR
03.	Samuel R. Money (1999)	16 semanas	Cilostazol_100mg_b.i.d.			Placebo			
04.	Hugh G. Beebe (1999)	24 semanas	Cilostazol_100mg_b.i.d.	175	2 (1,1%)	Placebo	170	2 (1,2%)	NR
			Cilostazol_50mg_b.i.d.	171	1 (0,6%)				NR
05.	David L. Dawson (2000)	24 semanas	Cilostazol_100mg_b.i.d.	227	2,0 (0,8%)	Placebo	239	1,0 (0,4%)	NR
06.	D. Eugene Strandness (2002)	24 semanas	Cilostazol_50mg_b.i.d.	NR	NR	Placebo	NR	NR	NR
			Cilostazol_100mg_b.i.d.	NR	NR				NR
07.	Bhatt DL (2007)	27.6 meses (Mediana)	Clopidogrel_75mg_Aspirina	4735	235 (5,0)	Placebo_Aspirina	4743	257 (5,4)	0.914 (0.765–1.090) p = 0,316
08.	Mark A Creager (2008)	6 semanas	Iloprost_50 µg, b.i.d.	87	0 (0%)	Placebo	84	1 (1,2%)	NR
			Iloprost_100 µg, b.i.d.	86	0 (0%)				NR
			Iloprost_150 µg, b.i.d.	87	0 (0%)				NR
09.	Manesh R Patel (2014)	NR	Ticagrelor_90mg_Aspirina	NR	NR	Clopidogrel_75 aspirina	NR	NR	0.754 (0.571 – 0.995) p = 0.52
10.	Marc P. Bonaca (2016)	3 anos	Ticagrelor_60mg_Aspirina	368	25 (8,2%)	Placebo_Aspirina	404	51 (14,0%)	0.52 (95% CI: 0.32 – 0.84) P = 0.0074
			Ticagrelor_90mg_Aspirina	371	41 (11,7%)				0.88 (95% CI: 0.58 – 1.32) P = 0.53
HEMORRAGIA									
01.	J.C. Arcan (1988)	24 semanas	Ticlopidina_250mg_b.i.d.	NR	NR	Aspirina	NR	NR	NR
02.	Vincenzo Coto (1989)	180 Dias	Picotamide_300mg_t.i.d.	NR	NR	Placebo	NR	NR	NR
03.	Samuel R. Money (1998)	16 semanas	Cilostazol_100mg_b.i.d.	NR	NR	Placebo	NR	NR	NR
04.	Hugh G. Beebe (1999)	24 semanas	Cilostazol_100mg_b.i.d.	NR	NR	Placebo	NR	NR	NR
			Cilostazol_50mg_b.i.d.	NR	NR				NR
05.	David L. Dawson (2000)	24 semanas	Cilostazol_100mg_b.i.d.	NR	NR	Placebo	NR	NR	NR
06.	D. Eugene Strandness (2002)	24 semanas	Cilostazol_50mg_b.i.d.	NR	NR	Placebo	NR	NR	NR
			Cilostazol_100mg_b.i.d.	NR	NR				NR
07.	Bhatt DL (2007)	27.6 meses (Mediana)	Clopidogrel_75mg_Aspirina	4735	97 (2,0)	Placebo_Aspirina	4743	61 (1,3)	1.597 (1.159–2.200) p = 0,004
08.	Mark A Creager (2008)	6 semanas	Iloprost_50 µg, b.i.d.	NR	NR	Placebo	NR	NR	NR
			Iloprost_100 µg, b.i.d.	NR	NR				NR
			Iloprost_150 µg, b.i.d.	NR	NR				NR
09.	Manesh R Patel (2014)	NR	Ticagrelor_90mg_Aspirina	566	NR	Clopidogrel_75 aspirina	578	NR	0.776 (95% CI: 0.482 – 1.248) Deve ser entre DAP e Sem DAP...
10.	Marc P. Bonaca (2016)	3 anos	Ticagrelor_60mg_Aspirina	368	4 (1,6%)	Placebo_Aspirina	399	4 (1,6%)	1.18 (95% CI: 0.29 – 4.70) P = 0,82
			Ticagrelor_90mg_Aspirina	371	5 (1,8%)				1.46 (95% CI: 0.39 – 5.43) P = 0,57

NA = não aplicável; NR = não relatado. MACE: eventos adversos maiores cardiovasculares (definido como corte cardiovascular, infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral); MALE: eventos adversos maiores de membros inferiores (definido como isquemia aguda periférica, revascularização de membro devido a isquemia).

5.4 Resultados finais (síntese)

Nos estudos selecionados, foram obtidos os seguintes resultados:

No estudo 1 (Arcan et al., 1988), após 24 semanas de tratamento, o grupo Cilostazol (100mg, b.i.d.), apresentou aumento da DMC em 107 metros, um aumento percentual médio de 54% em relação ao *baseline*. As diferenças foram estatisticamente significativas ($p=0,04$).

No estudo 2 (Coto et al., 1989), após 180 dias de tratamento com Picotamida, houve incremento de 42,8 metros na marcha sem CI e dor (aumento de 180,3m para 223,1m) GI ($p<0,05$) no GI. O tempo de sangramento aumentou no GI (265,5s versus 226,3s no GC, com incremento de 39,2s ($p<0,01$)).

No estudo 3 (Money et al.), nas 16 semanas de tratamento, pacientes no grupo de Cilostazol apresentaram um aumento de 96,4 metros (47%) na DAC, comparado com 31,4 metros (12,9%) no grupo placebo ($p<0,001$). O tempo de sangramento entre os grupos não apresentou diferença estatisticamente significativa.

No estudo 4 (Beebe et al.), após 24 semanas de tratamento, pacientes que receberam Cilostazol, 100 mg, b.i.d., apresentaram um incremento de média geométrica de 51% no máximo de distância de caminhada ($p<0,001$ vs placebo). Aqueles que receberam Cilostazol, 50 mg, duas vezes por dia apresentaram uma melhora de geométrica significativa em máxima distância de 38% ($p<0,001$ vs. placebo). Estas percentagens traduzem um aumento aritmético de distância de 129,7 na *baseline* para 258 metros, após 24 semanas para o grupo Cilostazol (100 mg), e de 131,5 para 198 m para o grupo Cilostazol (50 mg). Mudança da média geométrica para a distância de caminhada sem dor aumentou em 59% ($P<0,001$) e 48% ($P<0,001$), respectivamente, nos grupos Cilostazol (100 mg, b.i.d.) e Cilostazol (50 mg, b.i.d.). Não houve diferenças entre grupos na incidência de morbidez cardiovascular combinada ou mortalidade por todas as causas.

No estudo 5 (Dawson et al., 2000), após 24 semanas de tratamento, o grupo Cilostazol (100 mg, b.i.d.), apresentou uma melhora da média geométrica de 51% na DMC ($p<0,001$ vs. placebo). O grupo Cilostazol (50mg b.i.d.), apresentou melhora de 38% na melhora da média geométrica de DMC ($p<0,001$ vs. placebo). Incidência de morbidade CV e mortalidade por qualquer causa (34 pacientes), morbidade CV ($n=29$) e todas as causas de mortalidade ($n=5$), ($p=0,71$).

No estudo 6 (Strandness et al.), após 24 semanas de tratamento com Cilostazol, a análise *LOCF* (*Last Observation Carried Forward*), demonstrou um aumento de distância de caminhada de 76,2m em comparação com o *baseline*, um aumento de 63,82% com Cilostazol, comparado com 20,8% do grupo Placebo ($p=0,0003$). A estimativa de efeito para o grupo Cilostazol 50 mg, b.i.d., após 24 semanas, foi de 7% ($p=0,1826$). As análises mostraram que o grupo Cilostazol 50mg, b.i.d., caminhou 43,3m além do valor do *baseline*, uma diferença de 33,5%. Demonstrou-se uma relação linear dose resposta. Mortes e taxas de eventos adversos sérios foram semelhantes nos grupos.

No estudo 7 (Bhatt et al., 2007), durante o acompanhamento dos pacientes estudados (média de 26,6 meses), houve uma redução do risco de MACE com Clopidogrel/Aspirina quando comparado com Placebo e Aspirina. Não houve diferença significativa para sangramentos maiores (1,7% contra 1,5%), respectivamente (HR 1,12, 95% IC: 0,81 – 1,53, $p=0,50$). As taxas de sangramento moderado foram significativamente aumentadas com a TAAD: 2,0% contra 1,3% (HR 1,60, 95% IC 1,16 – 2,20, $p = 0,004$). A taxa de morte cardiovascular, IAM, ou AVC foi significativamente mais baixa no grupo Clopidogrel e Aspirina do que no grupo Placebo e Aspirina: 7,3% contra 8,8% (HR: 0.83, 95% IC: 0.72 – 0.96, $p = 0.01$).

No estudo 8 (Creager et al., 2008), após 6 semanas de tratamento com Iloprost, a avaliação de distância de caminhada não demonstrou diferença significativa de resultados. O grupo Placebo aumentou o DAC em 3,3%, e o Iloprost aumentou a DAC em 7,7%, 8% e 11.2%, respectivamente a 50 μ g, 100 μ g e 150 μ g b.i.d., (todos valores insignificantes em relação ao placebo).

No estudo 9 (Patel et al., 2014), demonstrou-se uma redução do risco absoluto de MACE (IAM, AVC, morte) no grupo Ticagrelor; tendo ocorrido 19,3% de desfechos primários (IAM, AVC e morte CV) durante o seguimento em um ano dos pacientes com DAP ($n=1.144$), quando comparado com 10,2% em pacientes sem DAP ($P<0,001$). A taxa de eventos Kaplan-Meier em um ano para os desfechos primários de IAM, AVC e morte CV, em pacientes com DAP tratados com Ticagrelor em comparação com o Clopidogrel, foi de 18% vs. 20,6% (HR: 0,85 95% IC 0,64 – 1,11; $p = 0,99$). O evento adverso sangramento maior (classificação PLATO), em um ano foi de 14,8% para Ticagrelor comparado a 17,9% com o Clopidogrel (HR: 0,81 95% IC 0,59 – 1,10; $p=0,09$). Entre pacientes estáveis com história de IAM prévio, aqueles

com DAP concomitante aumentaram o risco isquêmico. Nestes pacientes, o Ticagrelor reduziu o MACE, com uma grande redução de risco absoluto, e o MALE. Não houve heterogeneidade na redução relativa de risco com uso do Ticagrelor para o MACE em pacientes com DAP em base relação à *baseline* (p interação=0,41). No entanto, devido à natureza de seu maior risco absoluto, pacientes com DAP tiveram uma redução de MACE numericamente maior de risco em 3 anos (4.1%; 95% CI: 1.07% a 9,29%).

No estudo 10 (Bonaca et al., 2016), após 3 anos de tratamento, a redução do risco relativo de MACE com Ticagrelor foi consistente, independentemente da DAP, os pacientes com DAP tiveram uma maior redução do risco absoluto de 4,1%, devido ao seu maior risco absoluto. O Ticagrelor reduziu o risco de MALE (HR: 0,65; 95% IC: 0,44 a 0,95; p = 0,026). O excesso, em termos absolutos, de eventos com hemorragia TIMI major, foi de 0,12%. O Ticagrelor aumentou a hemorragia (classificação TIMI), consistentemente para pacientes com DAP (HR: 1,32% 95% CI: 0,41- 4,29) e sem DAP (HR: 2,59; 95% CI 1,91 – 3,5; p interação = 0,28). Embora pacientes com DAP com Placebo tenham apresentado maior risco absoluto de sangramento, o aumento absoluto de risco com o Ticagrelor em 3 anos foi numericamente menor para aqueles com DAP (0.12%; 95% CI: 1.79% - 2.04%), embora estes eventos tenham sido infrequentes.

6 DISCUSSÃO

Esta RS comparou a eficácia e segurança entre as terapias AAP em pacientes com DAP sintomática. Foi utilizado um modelo de RS com o julgamento de qualidade pelo padrão JBI, que permite comparação de diferentes tratamentos antiplaquetários, disponíveis na literatura sob rigorosos critérios para seleção da amostra da população alvo, e análise das intervenções realizadas dos resultados de interesse. Os rígidos critérios de seleção de estudos levaram a inclusão de desfechos direcionados mais especificamente à DAP.

As terapias antiplaquetárias têm-se mostrado essenciais na abordagem de pacientes com DAP, com recomendação ampla nos protocolos e diretrizes atuais. Vários aspectos do tratamento antiplaquetário na DAP, desde a fisiopatologia da trombose à escolha da estratégia antitrombótica aplicável na prevenção secundária

dos eventos isquêmicos, associados com menores taxas de eventos de sangramento, têm sido mais recentemente revisados em ECRs e RS, com ou sem metanálise. No entanto, há uma menor quantidade de estudos apropriados para a avaliação dos resultados obtidos com AAP na DAP e as conclusões são, em geral, subprodutos de outros estudos que avaliaram os resultados destes medicamentos nas coronariopatias e nas doenças cerebrovasculares.

Estudos realizados previamente revisaram as evidências de eficácia terapêutica e segurança dos AAP na DAP e compararam terapias em metanálises de estudos que compararam pacientes com CI ou realizaram MAR na população com DAP. No entanto, as publicações existentes apresentaram diferenças metodológicas, o que aumenta a heterogeneidade dos dados analisados. Com intuito de minimizar essa heterogeneidade, na presente RS foram evitadas inclusões de estudos observacionais e daqueles que incluíam tratamentos com anticoagulantes orais (ACO), ou daqueles em que ocorreu a revascularização prévia como estratégia terapêutica.

Nove artigos revisados constataram diminuição dos eventos CV na DAP, de amputações e houve melhora nas distâncias de caminhada com o uso de AAP testados (ARCAN et al., 1988; COTO et al., 1989; MONEY et al., 1998; BEEBE et al., 1999; DAWSON et al., 2000; STRANDNESS et al., 2002; BHATT et al., 2007; PATEL et al., 2014; BONACA et al., 2016). Esses estudos incluíram os seguintes AAP estudados: Aspirina, Cilostazol, Clopidogrel, Ticagrelor, Picotamida. Um único estudo não evidenciou melhoras significativas dos desfechos estudados (CREAGER et al., 2008), com o AAP Iloprost.

Aplicando-se estas ferramentas de busca por publicações, nesta revisão, apenas 03 estudos avaliaram a DAPT: Estudo 7 (BHATT et al., 2007); Estudo 9 (Patel et al., 2014); Estudo 10 (BONACA et al., 2016). Não encontramos quantidade suficiente de estudos para opinar sobre a DAPT vs. Monoterapia, mas o Estudo 10 (BONACA et al., 2016), parece demonstrar que quando a DAPT com Ticagrelor e Aspirina foi feita, não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes para MACE ou amputações quando comparada com monoterapia com Aspirina.

Observou-se que os estudos apresentam heterogeneidade na descrição dos eventos hemorrágicos relacionados aos AAP. Incluímos na RS qualquer evento hemorrágico como foi relatado em cada estudo. Para o resultado geral de

sangramento, portanto, os eventos incluídos poderiam ser desde sangramento menores, até aqueles ameaçadores à vida.

Para grandes eventos hemorrágicos, classificações diferentes foram usadas nos ECR (TIMI, GUSTO e PLATO). Nesta RS, para garantir uma comparação razoável, procurou-se utilizar resultados com qualificadores similares. Para os resultados referentes ao risco de sangramento, hemorragias em geral foram passíveis de análise; outros resultados de sangramentos menores não foram viáveis para a RS, devido à falta de similaridade de efeitos clínicos. Também foram consideradas avaliações laboratoriais. O tempo de sangramento (TS) foi relatado em 02 estudos: Estudo 2 (COTO et al., 1989) e Estudo 6 (STRANDNESS et al., 2002); sem relatos de ocorrência de eventos hemorrágicos, com significativas discrepâncias de resultados.

A redução dos eventos CV obtida às custas de um aumento do risco potencial de sangramento é uma conduta que apresenta grande interesse na investigação da utilização de qualquer regime antitrombótico combinado no tratamento da DAPT, como um novo padrão de cuidados para os pacientes com DAP. No Estudo 04, os benefícios do Ticagrelor vs. Clopidogrel na DAP são decorrentes de uma análise de resultados obtidos em um subgrupo do estudo PLATO e pode não ser uma evidência estatisticamente forte o suficiente para produzir indicações precisas nesta população.

Tendo em vista a dificuldade de se detectar e corrigir um possível viés de publicação, tentou-se minimizar o seu potencial impacto realizando busca ampla e rigorosa de estudos elegíveis e permanecendo alerta à possibilidade de duplicação de dados publicados, conforme o Instituto *Joanna Briggs*.

Vale ainda ressaltar que apesar dos ECRs serem considerados o padrão de excelência entre todos os métodos de investigação clínica empregados, em virtude da sua ótima validade interna em responder uma indagação de pesquisa de forma apropriada e com menor probabilidade de vieses, eles podem apresentar uma validade externa limitada. Esta, por sua vez, está relacionada à geração da indagação de pesquisa apropriada e à capacidade de generalizar e aplicar os resultados da pesquisa em outros cenários.

Os ECRs são excelentes em esclarecer a eficácia de um protocolo entre dois grupos, em circunstâncias ideais, mas não o seu real benefício à prática clínica de livre acesso a usuários atípicos e em condições distintas pode ser limitada uma vez que os participantes de pesquisa apresentam características (critérios de

elegibilidade, acesso a exames essenciais e acompanhamento clínico), diferentes da população em geral.

A amplitude das comorbidades encontradas nos grupos intervenção e controle dos estudos selecionados para a atual RS apresentaram variedade e similaridade suficientes para considerar um baixo risco de não validade externa.

Durante a avaliação individual dos estudos, identificamos alguns pontos de limitação metodológica e risco de viés com relação ao cegamento. Quanto a esse fato, não houve confirmação clara do cegamento dos avaliadores de resultados estatísticos em nenhum dos estudos, sendo considerado um relato limitado dessa informação. Os autores não referiram a tentativa de fazer esse cegamento, que parece não ter sido realizado devido a impossibilidade técnica na aplicação dos protocolos. Assim, o risco de viés de performance e detecção existem, mas foi considerado não grave.

Estudos experimentais maiores podem avaliar mais rigorosamente a segurança dos AAP na DAP. Esta RS é um passo nesta direção ao utilizar uma opção metodológica importante para incentivar a avaliação mais criteriosa e facilitar a compreensão do uso dos AAP na DAP. Seis estudos desta RS (COTO et al., 1989; MONEY et al., 1998; BEEBE et al., 1999; DAWSON et al., 2000; STRANDNESS et al., 2002; CREAGER et al., 2008), foram dirigidos à DAP, o que poderá facilitar o processo de análise da melhor terapia na DAP.

7 CONCLUSÕES

A avaliação de qualidade metodológica dos artigos estudados foi realizada por meio de ferramenta *checklist JBI "Critical Appraisal"*. Todos os estudos obtiveram score 12, referente a um total de 13 pontos, com a aprovação de qualidade metodológica, considerada para pontuações maiores que 9. Para cálculo da magnitude da possível diferença de efeito entre os subgrupos utilizou-se o *Hazard Ratio (HR, Razão de Riscos)*. Dos 10 artigos analisados, 9 apresentaram rejeição de H_0 , com diferença significativa em favor dos Grupos de intervenção (GI). Os efeitos analisados foram designados para avaliar possíveis vantagens no tratamento da DAP sob a utilização dos AAP. Os incrementos de distância de caminhada com melhora da dor foram significativos em 6 estudos, nos quais os seguintes AAP foram avaliados: ticlopidina, picotamida e cilostazol (ARCAN et al., 1988; COTO et al., 1989; MONEY

et al., 1998; BEEBE et al., 1999; DAWSON et al., 2000; STRANDNESS et al., 2002). Não foram obtidas informações detalhadas a respeito da evolução de úlceras de perna e pé em nenhum dos estudos. Relatos de dados quantitativos sobre amputação foram coletados em 2 estudos (PATEL et al., 2014; BONACA et al., 2016), mas não foram analisados com rigor estatístico. Os efeitos adversos maiores IAM, AVC e mortalidade (MACE), foram sistematicamente analisados em 3 estudos (BHATT et al., 2007; PATEL et al., 2014; BONACA et al., 2016), com demonstração de redução do risco de MACE, nos quais os seguintes AAP foram avaliados, Ticagrelor e Clopidogrel. Em relação à segurança, os níveis de sangramento foram avaliados em 2 estudos, porém, com dados inconsistentes, devido à heterogeneidade de informações. Assim sendo, o efeito adverso hemorrágico em relação ao uso dos AAP permanece controverso e merece esforços adicionais futuros para a real obtenção de dados conclusivos. Um estudo (BHATT et al., 2007), apresentou dados quantitativos em relação ao evento sangramento, referindo não haver diferença significativa para o sangramento maior com a TAAD (Terapia Antiagregante Dupla). Somente 3 estudos testaram TAAD, (BHATT et al., 2007; PATEL et al., 2014; BONACA et al., 2016), com associação de Ticagrelor/ Aspirina vs. Placebo/ Aspirina; Ticagrelor/ Aspirina vs. Clopidogrel/ Aspirina; Ticagrelor/ Aspirina vs. Placebo/ Aspirina, respectivamente e demonstrou-se um benefício significativo com redução de eventos isquêmicos com Clopidogrel e Aspirina (TAAD), contra placebo mais aspirina. Um dos estudos (BHATT et al., 2007) demonstrou um aumento moderado de sangramentos. Em outro estudo (BONACA et al., 2016), houve aumento consistente de eventos hemorrágicos (TIMI) para pacientes com DAP. A maioria dos estudos disponíveis em literatura e em relação aos efeitos dos AAP na DAP, têm *designes* heterogêneos e não delimitados para a compreensão precisa dos eventos relacionados à DAP, sendo mais direcionados à coleta de dados dos efeitos CV sistêmicos.

Um maior número de grandes estudos, com qualidade metodológica padronizada para a DAP, será necessário, para esclarecer as lacunas que ainda existem na correta compreensão deste assunto desafiador. O surgimento de novos AAP tem sido determinante no aprofundamento deste conhecimento e novas pesquisas se tornam uma obrigatoriedade que a ciência nos impõe. Criar protocolos de pesquisa para a metodologia de determinados estudos experimentais, para

evitarmos a heterogeneidade entre os dados coletados, poderá melhorar os resultados das futuras RS.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzler NR, et al. ACC/AHA 2005 practice guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic). *Circulation* 2006; 113: e463-e654.
2. Makdisse M, Pereira AC, Brasil DP, Borges JL, Machado-Coelho GL, Krieger JE, et al.. Hearts of Brazil Study and Peripheral Arterial Disease Committee of the Brazilian Society of Cardiology/Funcor. Prevalence and risk factors associated with peripheral arterial disease in the Hearts of Brazil Project. *Arq Bras Cardiol.* 2008;91(6):370–82. doi: 10.1590/s0066-782x2008001800008.
3. Criqui MH, Langer RD, Fronek A, Feigelson HS, Klauber MR, McCann TJ, et al. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. *N Engl J Med.* 1992;326(6):381–386. DOI: 10.1056/NEJM199202063260605
4. Steg PG, Bath DL, Wilson PW, D'Agostino R, S Ohman EM, Röther J, et al. REACH Registry Investigators. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. *JAMA.* 2007;297(11):1197–206. DOI: 10.1001/jama.297.11.1197
5. Weitz JI, Byrne J, Clagett GP, Farkouh ME, Porter JM, Sackett DL, et al. Diagnosis and treatment of chronic arterial insufficiency of the lower extremities: a critical review. *Circulation.* 1996;94(11):3026–49. DOI: 10.1161/01.cir.94.11.3026
6. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG, et al.. TASC II Working Group. Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease. *Int Angiol.* 2007;26(2):81–157. DOI: 10.1016/j.jvs.2006.12.037
7. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG. TASC II Working Group. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2007;33 Suppl 1:S1–75. doi: 10.1016/j.jvs.2006.09.024
8. Spronk S, White JV, Bosch JL, Hunink MG. Impact of claudication and its treatment on quality of life. *Semin Vasc Surg.* 2007;20(1):3–9. DOI: 10.1053/j.semvascsurg.2007.02.003
9. Dias RMR, Cucato GG, Câmara LC, Wolosker N. Reprodutibilidade do teste de 1-RM em indivíduos com doença arterial obstrutiva periférica. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte,* 2010;16:201-204. <https://doi.org/10.1590/S1517-86922010000300009>

10. Santos VPD, Alves CAS, Lopes CF, Araujo Filho JSD. Diferenças entre os gêneros em pacientes com isquemia crítica por doença arterial obstrutiva periférica. *Jornal Vascular Brasileiro*, 2013;12:278-283. <https://doi.org/10.1590/jvb.2013.053>
11. Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D, Regensteiner JG, Creager MA, Olin JW, Krook SH, Hunninghake DB, Comerota AJ, Walsh ME, McDermott MM, Hiatt WR. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA*. 2001;286(11):1317-24. doi: 10.1001/jama.286.11.1317..
12. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink ME, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, et al.; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J*. 2018;39(9):763–816. doi: 10.1093/eurheartj/ehx095
13. Fowkes FG, Rudan D, Rudan I, Aboyans V, Denenberg JO, McDermott MM, et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet*. 2013;382(9901):1329-40. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61249-0
14. Makdisse M, Pereira ADC, Brasil DDP, Borges JL, Machado-Coelho GLL, Krieger JE, Chagas ACP. Prevalência e fatores de risco associados à doença arterial periférica no projeto corações do Brasil. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* [online]. 2008;91(6):402-414. <https://doi.org/10.1590/S0066-782X2008001800008>.
15. Garofolo L, Ferreira SRG, Miranda Junior F. Estudo dos Fatores de Risco Associados a Arteriopatia Periférica em Nipo-brasileiros de Bauru (SP). *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 2014;102(2):143-150. DOI 10.5935/abc.20130242
16. Slovacek L, Slovackova B, Chovanec V. O efeito da angioplastia percutânea com balão transluminal das artérias femoral e poplítea na qualidade de vida dos doentes. *Sao Paulo Medical Journal*, 2007;125:250-252. <https://doi.org/10.1590/S1516-31802007000400012>
17. Baptista-Silva JCC. *Angiologia e cirurgia vascular: guia ilustrado*. Maceió: UNCISAL/ECMAL & LAVA; 2003. [acesso em 2014 jul 08]. Disponível em: URL: <http://www.lava.med.br/livro>
18. McDermott MM. Sex Differences in the Ankle Brachial Index Measurement and Interpreting Findings of Sex Differences in Peripheral Artery Disease Burden. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2016;9(2 Suppl 1):S5-7. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.115.002544.
19. Becker GJ, McClenny TE, Kovacs ME, Raabe RD, Katzen BT. The importance of increasing public and physician awareness of peripheral arterial disease. *J Vasc Interv Radiol*. 2002 Jan;13(1):7-11. doi: 10.1016/s1051-0443(07)60002-5.

20. Neyeloff JL. Rastreo de doença arterial obstrutiva periférica: impacto no tratamento farmacológico de pacientes hipertensos e análise de custo-efetividade para reestratificação de risco cardiovascular [dissertação] [Internet]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2012. [acesso em 2014 jul 08]. Disponível em: <http://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/69851/000874801.pdf?sequence=1>
21. Manfredini F, Malagoni AM, Mascoli F, Mandini S, Taddia MC, Basaglia N, Manfredini R, Conconi F, Zamboni P. Training rather than walking: the test in -train out program for home-based rehabilitation in peripheral arteriopathy. *Circ J*. 2008;72(6):946-52. doi: 10.1253/circj.72.946.
22. Gardner AW, Montgomery PS. Comparison of three blood pressure methods used for determining ankle/brachial index in patients with intermittent claudication. *Angiology*. 1998;49(9):723-8. doi: 10.1177/000331979804901003.
23. Munger MA, Hawkins DW. Atherothrombosis: epidemiology, pathophysiology, and prevention. *J Am Pharm Assoc* (2003). 2004;44(2 Suppl 1):S5-12; quiz S12-3. doi: 10.1331/154434504322904569.
24. Criqui MH, Aboyans V. Epidemiology of peripheral artery disease. *Circ Res*. 2015;116(9):1509-26. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.303849.
25. McDermott MM. Ankle brachial index as a predictor of outcomes in peripheral arterial disease. *J Lab Clin Med*. 1999;133(1):33-40. doi: 10.1053/lc.1999.v133.a94240.
26. Fowkes FG, Aboyans V, Fowkes FJ, McDermott MM, Sampson UK, Criqui MH. Peripheral artery disease: epidemiology and global perspectives. *Nat Rev Cardiol*. 2017;14(3):156-170. doi: 10.1038/nrcardio.2016.179.
27. Joosten MM, Pai JK, Bertoia ML, Rimm EB, Spiegelman D, Mittleman MA, Mukamal KJ. Associations between conventional cardiovascular risk factors and risk of peripheral artery disease in men. *JAMA*. 2012;308(16):1660-7. doi: 10.1001/jama.2012.13415.
28. Eraso LH, Fukaya E, Mohler ER 3rd, Xie D, Sha D, Berger JS. Peripheral arterial disease, prevalence and cumulative risk factor profile analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2014;21(6):704-11. doi: 10.1177/2047487312452968.
29. Dua A, Lee CJ. Epidemiology of Peripheral Arterial Disease and Critical Limb Ischemia. *Tech Vasc Interv Radiol*. 2016 Jun;19(2):91-5. doi: 10.1053/j.tvir.2016.04.001.
30. Conte SM, Vale PR. Peripheral arterial disease. *Heart, Lung and Circulation*, 2018;27(4):427-432.
31. Makdisse M, Nascimento Neto R, Chagas ACP, Brasil D, Borges JL, Oliveira A, Salles AF. Versão em português, adaptação transcultural e validação do

Questionário de Claudicação de Edimburgo. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, 2007;88:501-506. <https://doi.org/10.1590/S0066-782X2007000500001>

32. Mota APL et al. Lipoproteína (a) em pacientes portadores de doença arterial obstrutiva periférica e/ou diabetes mellitus tipo 2. J. Bras. Patol. Med. Lab., 2008;44(2):89-95, 2008. <https://doi.org/10.1590/S1676-24442008000200005>

33. Pereira DAG, Faria BMA, Gonçalves RAM, Carvalho VBF, Prata KO, Saraiva PS, Cunha-Filho I. Relação entre força muscular e capacidade funcional em pacientes com doença arterial obstrutiva periférica: um estudo piloto. Jornal Vascular Brasileiro, 2011;10:26-30. <https://doi.org/10.1590/S1677-54492011000100005>

34. Cunha-Filho ITD, Pereira DAG, Carvalho AMBD, Garcia JP, Mortimer LM, Burni, IC. Correlação entre o índice tornozelo-braço antes e após teste de deslocamento bidirecional progressivo. Jornal Vascular Brasileiro, 2007;6:332-338. <https://doi.org/10.1590/S1677-54492007000400006>

35. Lima LM, Carvalho MDG, Sabino ADP, Mota AP, Fernandes AP, Sousa MO. Índice Apo B/Apo AI nas doenças arteriais central e periférica. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia, 2007;51:1160-1165. <https://doi.org/10.1590/S0004-27302007000700020>

36. Gabriel SA, Serafim PH, Freitas CEMD, Tristão CK, Taniguchi RS, Beteli CB, Morad JFM. Doença arterial obstrutiva periférica e índice tornozelo-braço em pacientes submetidos à angiografia coronariana. Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery, 2007;22:49-59. <https://doi.org/10.1590/S0102-76382007000100011>

37. Lins EM, Barros JW, Appolônio F, Anacleto E, Lima EC. Infarto agudo do miocárdio em pacientes portadores de isquemia crítica submetidos a revascularização de membros inferiores. Jornal Vascular Brasileiro, 2013;12:284-288. <http://dx.doi.org/10.1590/jvb.2013.059>

38. Diniz JN, Pires RCCP. Percepção da doença arterial obstrutiva periférica por pacientes classe I ou II de Fontaine de um Programa de Saúde da Família. Jornal Vascular Brasileiro, 2010;9:124-130. <https://doi.org/10.1590/S1677-54492010000300005>

39. Couto AA. Farmacologia cardiovascular: aplicada à clínica. In: Farmacologia cardiovascular: aplicada à clínica. 1998. p 315-315.

40. Bach J, Kammerer I, Isgro F, Haubelt H, Vogt A, Saggau W, Hellstern P. The impact of intravenous aspirin administration on platelet aspirin resistance after on-pump coronary artery bypass surgery. Platelets. 2009 May;20(3):150-7. doi: 10.1080/09537100902780650.

41. Fitzgerald DJ, Maree A. Aspirin and Clopidogrel Resistance. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2007;2007(1):114-120. doi: <https://doi.org/10.1182/asheducation-2007.1.114>

42. Geisler T, Kapp M, Göhring-Frischholz K, Daub K, Dösch C, Bigalke B, Langer H, Herdeg C, Gawaz M. Residual platelet activity is increased in clopidogrel- and ASA-treated patients with coronary stenting for acute coronary syndromes compared with stable coronary artery disease. *Heart*. 2008 Jun;94(6):743-7. doi: 10.1136/hrt.2006.100891.
43. Gurbel PA, Antonino MJ, Tantry US. Recent developments in clopidogrel pharmacology and their relation to clinical outcomes. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2009 Aug;5(8):989-1004. doi: 10.1517/17425250903107772.
44. Schrör K, Weber AA, Hohlfeld T. (2006). Aspirin "resistance". *Blood Cells, Molecules, and Diseases*, 2006;36(2):171-176. <https://doi.org/10.1016/j.bcmed.2005.12.017>
45. Picard-Fraire C. Ticlopidine hydrochloride: relationship between dose, kinetics, plasma concentration and effect on platelet function. *Thromb Res Suppl*. 1983;4:119-28. doi: 10.1016/0049-3848(83)90367-5.
46. Yoneda K, Iwamura R, Kishi H, Mizukami Y, Mogami K, Kobayashi S. Identification of the active metabolite of ticlopidine from rat in vitro metabolites. *Br J Pharmacol*. 2004 Jun;142(3):551-7. doi: 10.1038/sj.bjp.0705808.
47. Herbert JM, Frehel D, Vallee E, Kieffer G, Gouy D, Berger Y, Maffrand JP. Clopidogrel, a novel antiplatelet and antithrombotic agent. *Cardiovascular Drug Reviews*, 1993;11(2):180-198. <https://doi.org/10.1111/j.1527-3466.1993.tb00275.x>
48. Caplain H, Donat F, Gaud C, Necciari J. Pharmacokinetics of clopidogrel. *Seminars in thrombosis and hemostasis*, 1999;25:25-28.
49. Kurihara A. In vitro metabolism of antiplatelet agent clopidogrel: cytochrome P450 isoforms responsible for two oxidation steps involved in the active metabolite formation. *Drug Metab Rev*, 2005;37(2):99.
50. Williams ET, Jones KO, Ponsler GD, Lowery SM, Perkins EJ, Wrighton SA, Ruterbories KJ, Kazui M, Farid NA. The biotransformation of prasugrel, a new thienopyridine prodrug, by the human carboxylesterases 1 and 2. *Drug Metab Dispos*. 2008;36(7):1227-32. doi: 10.1124/dmd.107.020248.
51. Wallentin L. P2Y₁₂ inhibitors: differences in properties and mechanisms of action and potential consequences for clinical use. *Eur Heart J*. 2009 Aug;30(16):1964-77. doi: 10.1093/eurheartj/ehp296.
52. Seligsohn U. Glanzmann thrombasthenia: a model disease which paved the way to powerful therapeutic agents. *Pathophysiol Haemost Thromb*. 2002 Sep-Dec;32(5-6):216-7. doi: 10.1159/000073569.
53. The Joanna Briggs Institute. The JBI Approach. New JBI Grades of Recommendation [Internet]. Adelaide: JBI; 2014.

54. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP, Clarke M, Devereaux PJ, Kleijnen J, Moher D. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med.* 2009 Jul 21;6(7):e1000100. doi: 10.1371/journal.pmed.1000100.
55. Tufanaru C, Munn Z, Aromataris E, Campbell J, Hopp, L. Systematic reviews of effectiveness. In: Joanna Briggs Institute reviewer's manual, 2017:3-10. Adelaide, Australia: The Joanna Briggs Institute
56. Stone PW. Popping the (PICO) question in research and evidence-based practice. *Appl Nurs Res.* 2002 Aug;15(3):197-8. doi: 10.1053/apnr.2002.34181.
57. Santos CMD, Pimenta CADM, Nobre MRC. A estratégia PICO para a construção da pergunta de pesquisa e busca de evidências. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, 2007;15:508-511. <https://doi.org/10.1590/S0104-11692007000300023>
58. Center for Reviews and Dissemination. Systematic reviews: CRD's guidance for undertaking reviews in health care [Internet]. Inglaterra; 2009.
59. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z. et al. Rayyan - a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev.*, 2016;5:210. <https://doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4>
60. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med.* 2009 Jul 21;6(7):e1000097. doi: 10.1371/journal.pmed.1000097

ANEXO 01 - DOCUMENTOS DE EXTRAÇÃO DOS DADOS

JBI Data Extraction Form for Experimental / Observational Studies

Reviewer Date

Author Year

Journal Record Number

Study Method

RCT Quasi-RCT Longitudinal

Retrospective Observational Other

Participants

Setting _____

Population _____

Sample size

Study results

Dichotomous data

Outcome	Intervention () number / total number	Intervention () number / total number

Continuous data

Outcome	Intervention () number / total number	Intervention () number / total number

ANEXO 02 – INSTRUMENTOS DE AVALIAÇÃO

JBI Critical Appraisal Checklist for Randomized Controlled Trials

Reviewer _____ Date _____

Author _____ Year _____ Record Number _____

	Yes	No	Unclear	NA
1. Was true randomization used for assignment of participants to treatment groups?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Was allocation to treatment groups concealed?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Were treatment groups similar at the baseline?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Were participants blind to treatment assignment?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Were those delivering treatment blind to treatment assignment?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Were outcomes assessors blind to treatment assignment?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Were treatment groups treated identically other than the intervention of interest?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Was follow up complete and if not, were differences between groups in terms of their follow up adequately described and	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Were participants analyzed in the groups to which they were randomized?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Were outcomes measured in the same way for treatment groups?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Were outcomes measured in a reliable way?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Was appropriate statistical analysis used?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Was the trial design appropriate, and any deviations from the standard RCT design (individual randomization, parallel groups) accounted for in the conduct and analysis of the trial?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Overall appraisal: Include Exclude Seek further info

Comments (Including reason for exclusion)

ANEXO 3 - ITENS DO CHECKLIST A SEREM INCLUÍDOS NO RELATO DE REVISÃO SISTEMÁTICA OU META-ANÁLISE.

Seção/tópico	N. Item do checklist	Relatado na página n°
TÍTULO		
Título	1	Identifique o artigo como uma revisão sistemática, meta-análise, ou ambos.
RESUMO		
Resumo estruturado	2	Apresente um resumo estruturado incluindo, se aplicável: referencial teórico; objetivos; fonte de dados; critérios de elegibilidade; participantes e intervenções; avaliação do estudo e síntese dos métodos; resultados; limitações; conclusões e implicações dos achados principais; número de registro da revisão sistemática.
INTRODUÇÃO		
Racional	3	Descreva a justificativa da revisão no contexto do que já é conhecido.
Objetivos	4	Apresente uma afirmação explícita sobre as questões abordadas com referência a participantes, intervenções, comparações, resultados e delineamento dos estudos (PICOS).
MÉTODOS		
Protocolo e registro	5	Indique se existe um protocolo de revisão, se e onde pode ser acessado (ex. endereço eletrônico), e, se disponível, forneça informações sobre o registro da revisão, incluindo o número de registro.
Crerios de elegibilidade	6	Especifique características do estudo (ex.: PICOS, extensão do seguimento) e características dos relatos (ex. anos considerados, idioma, a situação da publicação) usadas como critérios de elegibilidade, apresentando justificativa.
Fontes de informação	7	Descreva todas as fontes de informação na busca (ex.: base de dados com datas de cobertura, contato com autores para identificação de estudos adicionais) e data da última busca.
Busca	8	Apresente a estratégia completa de busca eletrônica para pelo menos uma base de dados, incluindo os limites utilizados, de forma que possa ser repetida.
Seleção dos estudos	9	Apresente o processo de seleção dos estudos (isto é, rastreados, elegíveis, incluídos na revisão sistemática, e, se aplicável, incluídos na meta-análise).
Processo de coleta de dados	10	Descreva o método de extração de dados dos artigos (ex.: formulários piloto, de forma independente, em duplicata) e todos os processos para obtenção e confirmação de dados dos pesquisadores.
Lista dos dados	11	Liste e defina todas as variáveis obtidas dos dados (ex.: PICOS, fontes de financiamento) e quaisquer suposições ou simplificações realizadas.
Risco de viés em cada estudo	12	Descreva os métodos usados para avaliar o risco de viés em cada estudo (incluindo a especificação se foi feito no nível dos estudos ou dos resultados), e como esta informação foi usada na análise de dados.
Medidas de sumarização	13	Defina as principais medidas de sumarização dos resultados (ex.: risco relativo, diferença média).
Síntese dos resultados	14	Descreva os métodos de análise dos dados e combinação de resultados dos estudos, se realizados, incluindo medidas de consistência (por exemplo, I ²) para cada meta-análise.
Risco de viés entre estudos	15	Especifique qualquer avaliação do risco de viés que possa influenciar a evidência cumulativa (ex.: viés de publicação, relato seletivo nos estudos).
Análises adicionais	16	Descreva métodos de análise adicional (ex.: análise de sensibilidade ou análise de subgrupos, metarregressão), se realizados, indicando quais foram pré-especificados.
RESULTADOS		
Seleção de estudos	17	Apresente números dos estudos rastreados, avaliados para elegibilidade e incluídos na revisão, razões para exclusão em cada estágio, preferencialmente por meio de gráfico de fluxo.
Características dos estudos	18	Para cada estudo, apresente características para extração dos dados (ex.: tamanho do estudo, PICOS, período de acompanhamento) e apresente as citações.
Risco de viés em cada estudo	19	Apresente dados sobre o risco de viés em cada estudo e, se disponível, alguma avaliação em resultados (ver item 12).
Resultados de estudos individuais	20	Para todos os desfechos considerados (benefícios ou riscos), apresente para cada estudo: (a) sumário simples de dados para cada grupo de intervenção e (b) efeitos estimados e intervalos de confiança, preferencialmente por meio de gráficos de floresta.
Síntese dos resultados	21	Apresente resultados para cada meta-análise feita, incluindo intervalos de confiança e medidas de consistência.
Risco de viés entre estudos	22	Apresente resultados da avaliação de risco de viés entre os estudos (ver item 15).
Análises adicionais	23	Apresente resultados de análises adicionais, se realizadas (ex.: análise de sensibilidade ou subgrupos, metarregressão [ver item 16]).
DISCUSSÃO		
Sumário da evidência	24	Sumarize os resultados principais, incluindo a força de evidência para cada resultado; considere sua relevância para grupos-chave (ex.: profissionais da saúde, usuários e formuladores de políticas).
Limitações	25	Discuta limitações no nível dos estudos e dos desfechos (ex.: risco de viés) e no nível da revisão (ex.: obtenção incompleta de pesquisas identificadas, viés de relato).
Conclusões	26	Apresente a interpretação geral dos resultados no contexto de outras evidências e implicações para futuras pesquisas.
FINANCIAMENTO		
Financiamento	27	Descreva fontes de financiamento para a revisão sistemática e outros suportes (ex.: suprimento de dados); papel dos financiadores na revisão sistemática.