

REVISÃO DOS TÓPICOS DA SEMANA

# Terapia Antitrombótica na Doença Arterial Periférica

## Produção e Tradução de Evidência na Prática

W. Schuyler Jones, MD, Manesh R. Patel, MD

### JACC JOURNAL CME/MOC

Este artigo foi selecionado como a atividade *JACC* Journal CME/MOC do mês, disponível *online* em <http://www.acc.org/jacc-journals-cme>, selecionando o separador *JACC* Journals CME/MOC tab.

#### Declaração de Acreditação e de Designação

A American College of Cardiology Foundation (ACCF) está acreditada pela Accreditation Council for Continuing Medical Education (ACCME) para prestar educação médica contínua aos médicos.

A ACCF atribui a essa atividade CME/MOC baseada em revista para um máximo de 1 *Crédito Categoria AMA PRA*. Os médicos devem reivindicar apenas os créditos proporcionais à extensão da sua participação na atividade.

#### Métodos de Participação e Recebimento do Certificado CME/MOC

Para obter os créditos da *JACC* CME/MOC, deve:

1. Ser membro ACC ou subscritor do *JACC*.
2. Ler atentamente o artigo CME/MOC designado, disponível *online* e nesta edição da revista.
3. Responder às perguntas pós-teste. Pelo menos duas das três perguntas fornecidas devem ser respondidas corretamente para se obter créditos CME/MOC.
4. Completar uma avaliação breve.
5. Reivindicar seus créditos CME/MOC e receber seu certificado eletronicamente, seguindo as seguintes instruções fornecidas na conclusão da atividade.

**Objetivos CME/MOC para este Artigo:** Após completar essa atividade, o formando deve ser capaz de 1) relatar as taxas de mortalidade em um ano dos pacientes após amputação; 2) compreender e ser capaz de identificar os alvos fisiológicos dos tratamentos destinados aos pacientes com DAP; e 3) reconhecer as terapias que demonstraram reduzir os eventos cardiovasculares e dos membros nos pacientes com DAP.

**Declaração de Interesses do Editor CME/MOC:** O Editor *JACC* CME/MOC Ragavendra R. Baliga, MD, FACC, asseverou que não apresenta relações financeiras ou interesses a declarar.

**Declaração de Interesses:** O Dr. Jones recebeu bolsas de investigação da Agency for Healthcare Research and Quality, AstraZeneca, American Heart Association, Bristol-Myers Squibb, a Doris Duke Charitable Foundation, Merck e do Patient-Centered Outcomes Research Institute; e recebeu honorários/outros do American College of Physicians, Bayer, Bristol-Myers Squibb, Daiichi-Sankyo e da Janssen Pharmaceuticals. O Dr. Patel recebeu bolsas de investigação da AstraZeneca, Bayer, National Heart, Lung and Blood Institute e do Heartflow; e recebeu honorários/outro da Medscape, Bayer, Janssen Pharmaceuticals e da AstraZeneca.

**Meio de Participação:** Impressão (apenas do artigo); *online* (artigo e questionário).

#### Termo de Aprovação CME/MOC

Data da Emissão: 23 de janeiro de 2018

Data de Término: 22 de janeiro de 2019



Ouça o áudio do sumário deste manuscrito pelo editor-chefe do *JACC*, Dr. Valentin Fuster.



Do Department Heart Center and Duke Clinical Research Institute, Duke University School of Medicine, Durham, North Carolina. O Dr. Jones recebeu bolsas de investigação da Agency for Healthcare Research and Quality, AstraZeneca, American Heart Association, Bristol-Myers Squibb, the Doris Duke Charitable Foundation, Merck e do Patient-Centered Outcomes Research Institute; e recebeu honorários/outros do American College of Physicians, Bayer, Bristol-Myers Squibb, Daiichi-Sankyo e da Janssen Pharmaceuticals. O Dr. Patel recebeu bolsas de investigação da AstraZeneca, Bayer, National Heart, Lung and Blood Institute e do Heartflow; e recebeu honorários/outro da Medscape, Bayer, Janssen Pharmaceuticals e da AstraZeneca.

Manuscrito recebido em 9 de setembro de 2017; manuscrito revisado recebido em 6 de novembro de 2017, aceito em 15 de novembro de 2017.

# Terapia Antitrombótica na Doença Arterial Periférica

## Produção e Tradução de Evidência na Prática

W. Schuyler Jones, MD, Manesh R. Patel, MD

### RESUMO

A doença cardiovascular (CV) aterosclerótica continua sendo um importante problema de saúde, que afeta mais de 200 milhões de adultos por todo o mundo, estando a doença arterial periférica (DAP) dos membros inferiores associada a morbidade e mortalidade significativas. As estratégias de tratamento para reduzir a carga dos principais eventos adversos CV e dos membros envolvem, na sua essência, a utilização de medicamentos antiplaquetários e de estatinas. Ao contrário de outros tipos de doenças ateroscleróticas CV, não existe uma evidência bem estabelecida para os tratamentos nos pacientes com DAP. Recentemente foram publicados estudos realizados em subgrupos de pacientes com DAP e foi realizado um grande ensaio clínico em pacientes com DAP, sinalizando um interesse crescente em estudar essa população de elevado risco. Esta revisão realça os riscos CV inerentes aos pacientes com DAP, estratégias de redução de risco, informação de novos ensaios clínicos e oportunidades da comunidade CV para criar evidência no contexto do mundo real e traduzir evidência para a prática à medida que novas terapias são disponibilizadas ficam disponíveis. (J Am Coll Cardiol 2018;71:352-62) © 2018 pela American College of Cardiology Foundation.

A doença cardiovascular (CV) aterosclerótica é um importante problema de saúde que afeta mais de 200 milhões de adultos no mundo (1). A doença arterial periférica (DAP) relacionada à circulação dos membros inferiores é considerada uma manifestação de aterosclerose sistêmica que afeta as artérias e os membros inferiores. Apesar dos avanços no diagnóstico e no tratamento na última década, 5% a 10% dos pacientes com DAP apresentam eventos recorrentes e milhões morrem todos os anos por doença CV (2). Os medicamentos antitrombóticos demonstraram reduzir a morbidade e a mortalidade CV em vários cenários, incluindo a síndrome coronariana aguda, a fibrilação atrial e a intervenção coronária percutânea (3-7). Além disso, a utilização de estatinas é considerada o pilar da terapia para reduzir a ocorrência de eventos adversos CV maiores nos pacientes com doença aterosclerótica estável (8,9). Embora as bases de evidência para a DAP seja considerada menos desenvolvida do que para outras condições, tem havido um interesse crescente em compreender essa população de elevado risco. Esta revisão realça os riscos CV inerentes aos pacientes com DAP, as estratégias de redução de risco, os dados de ensaios clínicos antitrombóticos e as oportunidades para a comunidade CV criar evidência no contexto do mundo real e traduzir evidência para a prática à medida que novas terapias vão sendo disponibilizadas.

### POPULAÇÃO COM DAP E OPÇÕES DE TRATAMENTO

A maioria dos pacientes com DAP é assintomática, sendo que os que apresentam sintomas podem manifestá

-los de maneiras diversas incluindo dor atípica da perna, claudicação intermitente (dor do membro inferior que ocorre com o esforço e melhora com o repouso), dor isquêmica em repouso, ulceração e gangrena (10). A apresentação dos sintomas com frequência determina qual a especialidade médica (atenção primária, cardiologia, cirurgia vascular, radiologia ou medicina vascular) a avaliar e tratar estes pacientes. Adicionalmente à apresentação dos sintomas, o índice tornozelo-braquial (ITB) é o teste diagnóstico mais frequentemente utilizado para determinar a presença de DAP, sendo o grau de comprometimento hemodinâmico utilizado muitas vezes para determinar as estratégias terapêuticas.

Nos Estados Unidos, o tratamento médico dos pacientes com DAP envolve, tradicionalmente, a monoterapia com agentes antiplaquetários (p. ex., ácido acetilsalicílico ou clopidogrel) e estatinas de intensidade moderada a elevada, de modo a reduzir o risco CV ao longo do tempo (10). Apesar de a DAP ser, em geral, considerada um equivalente de risco de doença arterial coronariana (DAC), as taxas de prescrição de agentes antiplaquetários e de estatinas nos pacientes com DAP são significativamente inferiores em comparação com os pacientes com DAC. Assim sendo, existe uma significativa janela de oportunidade para melhorar as taxas de prescrição e adesão destes importantes medicamentos redutores do risco nos pacientes com DAP (11,12). Nos pacientes com sintomas, apesar da terapia médica de retaguarda, o cilostazol e o exercício físico supervisionado são terapias comprovadas na claudicação intermitente, que estão associadas à melhora da distância máxima de caminhada e da qualidade de vida (13,14). Até pouco tempo, o exercício físico supervisionado não

## ABREVIATURAS E ACRÔNIMOS

- CV = cardiovascular
- DAC = doença arterial coronariana
- DAP = doença arterial periférica
- FDA = Food and Drug Administration
- HR = hazard ratio
- IBP = inibidores da bomba de prótons
- IC = intervalo de confiança
- ICM = isquemia crítica dos membros
- IM = infarto do miocárdio
- ITB = índice tornozelo-braço
- IVP = intervenção vascular periférica

estava disponível para a maioria dos pacientes, devido à não cobertura pelos seguros de saúde e à limitação na disponibilidade deste acompanhamento em todo o país. No entanto, em maio de 2017 os Centers for Medicare and Medicaid Services anunciaram uma *National Coverage Determination*, informando que iriam reembolsar os prestadores de exercício físico orientado no caso de pacientes com claudicação intermitente (15).

Existem poucas terapias médicas comprovadas para os pacientes com isquemia crítica dos membros (ICM), a forma mais grave da doença. Nestes pacientes com isquemia ameaçadora dos membros, imagem não invasiva e invasiva são recomendadas para definir a extensão e a gravidade da doença obstrutiva. A revascularização é com frequência recomendada para preservar a função e mobilidade do membro (16). Em todo o país, é relatada a existência de heterogeneidade na aplicação destas estratégias de diagnóstico e intervenção, bem como diferenças no tratamento (17,18). Não obstante, a taxa de mortalidade dos pacientes com ICM em um ano encontra-se perto dos 50%, sinalizando a necessidade de atenção imediata para essa coorte de pacientes de risco extremo (19).

## EVENTOS CV E DOS MEMBROS NA DAP

Ao longo da última década, o risco de eventos adversos CV graves e dos membros tem sido frequentemente descrito (**Figura 1**) (20). Quando comparados com os pacientes que apresentam outras formas de doença aterosclerótica, incluindo DAC, os pacientes com DAP apresentam um risco significativamente elevado de morte CV, infarto do miocárdio (IM) e acidente vascular cerebral. No registro REACH (Reduction of Atherothrombosis for Continued Health), os pacientes com DAP apresentavam um risco anual de 21,1% de morte CV, IM, acidente vascular cerebral ou hospitalização por causa aterosclerótica (21). Em adição a isso, o risco de eventos adversos graves dos membros (normalmente definido como amputação maior ou intervenção cirúrgica) varia anualmente de 2% a 10%, dependendo da idade, da classificação dos sintomas, da terapia médica concomitante e dos procedimentos de revascularização prévios (22).

Nas últimas duas décadas, a ocorrência de amputação maior dos membros inferiores por DAP diminuiu significativamente nos Estados Unidos; no entanto, continua sendo uma importante preocupação de saúde pública devido às taxas de mortalidade em um ano perto dos 50% e de 70% em três anos após a amputação maior (23,24). De maneira oposta, as taxas de intervenção vascular periférica (IVP) dos membros inferiores aumentaram significativamente nas últimas duas décadas, o que é justificado pelas alterações nos reembolsos. A IVP foi alterada de procedimentos de revascularização realizados em internamento para procedimento realizado em ambulatório ou em consultório (**Figura 2**) (25). A coluna à direita da **Ilustração Central** realça

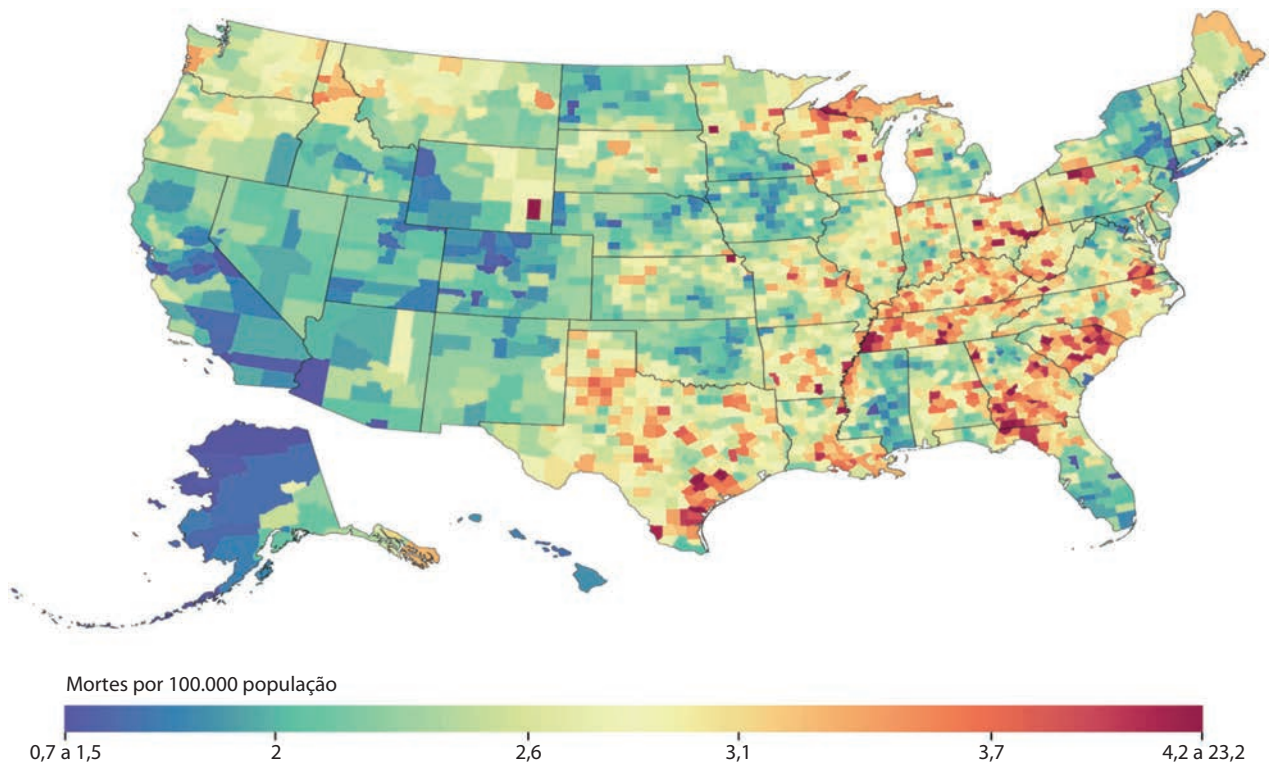
os desfechos CV e de membro muitas vezes utilizados nos estudos com agentes antitrombóticos.

## AGENTES ANTITROMBÓTICOS PARA A REDUÇÃO DO RISCO DE DAP

Há muito que os tratamentos antiplaquetários são o pilar do tratamento dos pacientes com doença vascular aterosclerótica, com estimativas de redução de risco de 25% nos principais eventos vasculares em uma grande parte da população (26). As diretrizes do American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA) atribuem uma classe Ia de recomendação à monoterapia com agentes antiplaquetários com ácido acetilsalicílico (75 a 325 mg, por dia) ou clopidogrel (75 mg, por dia) na redução da incidência de IM, acidente vascular cerebral e morte por causa vascular nos pacientes com DAP sintomática (10). Como a informação da terapia antiplaquetária nos pacientes assintomáticos com DAP é derivada de estudos pequenos e heterogêneos, nestes pacientes as diretrizes da ACC/AHA atribuem uma classe IIa de recomendação. Continua havendo incerteza sobre a segurança e a eficácia a longo prazo do tratamento antiplaquetário duplo nos pacientes com DAP, tendo por base uma única análise de subgrupo do estudo CHARISMA (*Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance*). Assim, a terapia antiplaquetária dupla prolongada para todos os pacientes com DAP permanece como recomendação classe IIb. A principal evidência na base destas recomendações da diretriz é limitada quanto às terapias antitrombóticas na DAP.

Conforme mostrado na **Ilustração Central**, existem vários agentes antitrombóticos e mecanismos que podem reduzir o risco de aterotrombose nos pacientes estáveis com DAP. No passado, os tratamentos tinham principalmente como alvo a atividade e os receptores plaquetários, incluindo o ácido acetilsalicílico (tromboxano), o clopidogrel, o ticagrelor (P2Y<sub>12</sub>) e o receptor ativado por protease-1 (vorapaxar). Embora o ácido acetilsalicílico seja prescrito por médicos vasculares, pelo seu baixo custo e disponibilidade, uma meta-análise com pacientes com DAP (n = 5.269) demonstrou uma tendência não significativa para a redução dos eventos CV em comparação com o placebo (risco relativo total [RR]: 0,88; intervalo de confiança [IC] 95%: 0,76 a 1,04) (27). Com a introdução da ticlopidina e do clopidogrel, vários estudos foram realizados em pacientes de alto risco, incluindo aqueles com DAP (**Tabla 1**) (28,29). A utilização de ticlopidina foi comprometida devido ao risco excessivo de púrpura trombocitopênica trombótica. No estudo CAPRIE (*clopidogrel versus aspirin in patients at risk for ischemic events*), a monoterapia com clopidogrel foi comparada com a monoterapia com ácido acetilsalicílico em uma população abrangente de pacientes com doença aterosclerótica (N = 19.185), tendo encontrado uma pequena redução de risco relativo (8,7%) (29). Uma análise *post hoc* do subgrupo com DAP demonstrou que o clopidogrel reduzia em 23,8% o risco de morte por evento vascular, IM ou acidente vascular cerebral, embora a redução ab-

**FIGURA 1** Taxa de Mortalidade Padronizada pela Idade para os Pacientes com Doença Arterial Periférica, 2014



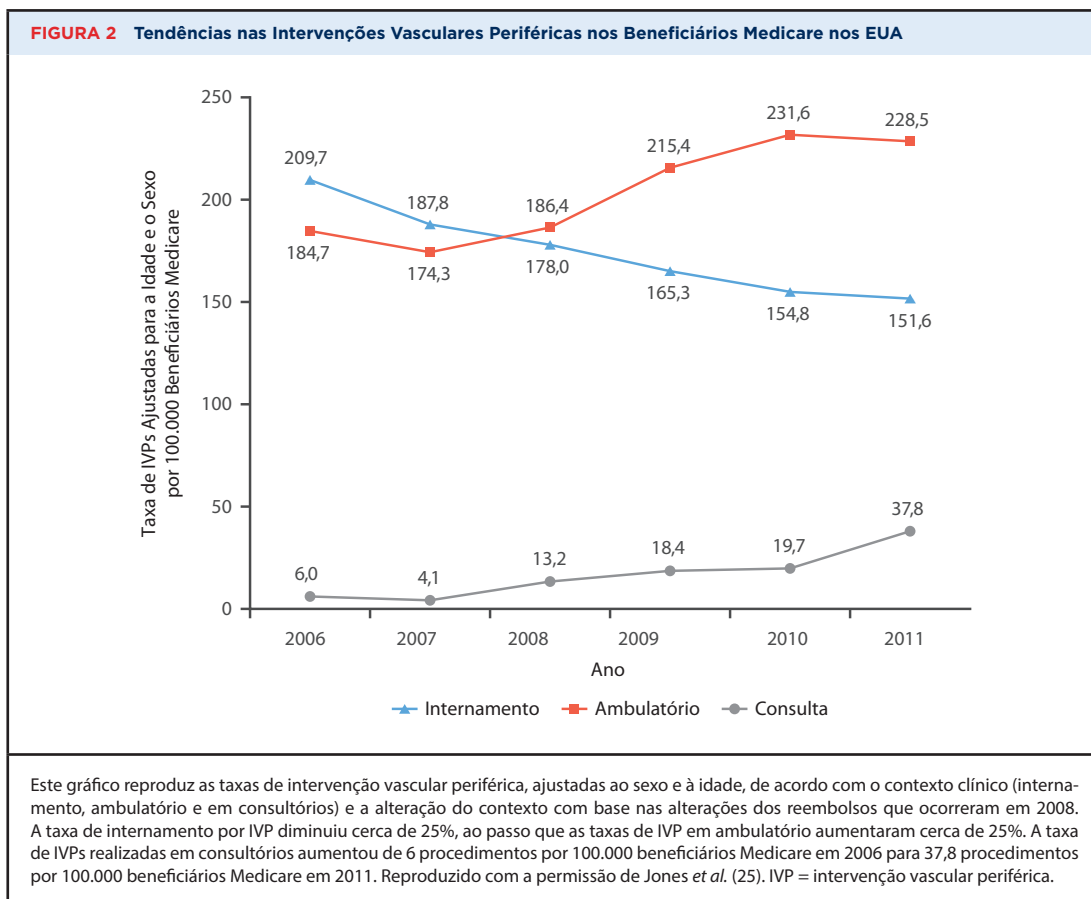
Este mapa dos Estados Unidos mostra a taxa de mortalidade padronizada pela idade para os pacientes com doença arterial periférica, desde 2014. Reproduzido com a permissão de Roth *et al.* (20).

soluta tenha sido considerada pequena e o custo mais elevado, levando a uma substituição limitada do ácido acetilsalicílico por clopidogrel na prática clínica. Por fim, o estudo CHARISMA, que comparou a terapia dupla com clopidogrel e ácido acetilsalicílico com a monoterapia com ácido acetilsalicílico na prevenção dos eventos aterotrombóticos, constatou que nos pacientes com doença CV ou com elevado risco de doença, a terapia dupla não reduziu os eventos CV quando comparada com a monoterapia com ácido acetilsalicílico (30). A análise *post hoc* do subgrupo com DAP mostrou, mais uma vez, uma redução não significativa de 15% nos eventos, às custas de maior sangramento, levando a incerteza sobre o benefício clínico (31). Recentemente, tem sido estudada a utilização de novos agentes antiplaquetários e anticoagulantes orais nos pacientes com doença aterosclerótica CV, incluindo DAP.

#### DADOS DE ENSAIOS CLÍNICOS RECENTES ANTITROMBÓTICOS NA DAP

O Vorapaxar é um inibidor do receptor ativado por protease-1 que se liga às plaquetas e que tem sido estudado no contexto da síndrome coronariana aguda e doen-

ça aterosclerótica estável (antes de IM ou DAP), em adição à terapia antiplaquetária de base. No estudo pivot TRA<sup>2</sup>P-TIMI 50 (*Thrombin Receptor Antagonist in Secondary Prevention of Atherothrombotic Ischemic Events-Thrombolysis In Myocardial Infarction 50*), 26.449 pacientes (3.787 com DAP) foram randomizados para vorapaxar ou placebo (32). Na entrada do estudo, foi administrada uma terapia de base com ácido acetilsalicílico em 88% destes pacientes, tienopiridinas em 37% e terapia antiplaquetária dupla em 28%. Na coorte global, o vorapaxar reduziu a incidência do desfecho composto (morte CV, IM ou acidente vascular cerebral) em 1,2%. Na coorte de DAP, a redução do risco para o desfecho primário composto não foi estatisticamente significativa (11,3% versus 11,9%; *hazard ratio* [HR]: 0,94; IC 95%: 0,78 a 1,14;  $p = 0,53$ ). O vorapaxar reduziu o risco de hospitalização por isquemia aguda do membro e a revascularização periférica, mas o risco de sangramento moderado e grave, bem como a hemorragia intracraniana utilizando o *score* de risco do estudo GUSTO (*Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries*) foram estatística e significativamente superiores com o vorapaxar. Em maio de 2014, a U.S. Food and Drug Administration (FDA) aprovou a utilização do vo-



rapaxar em pacientes com IM ou DAP prévia, embora com o alerta em bula do risco de hemorragia.

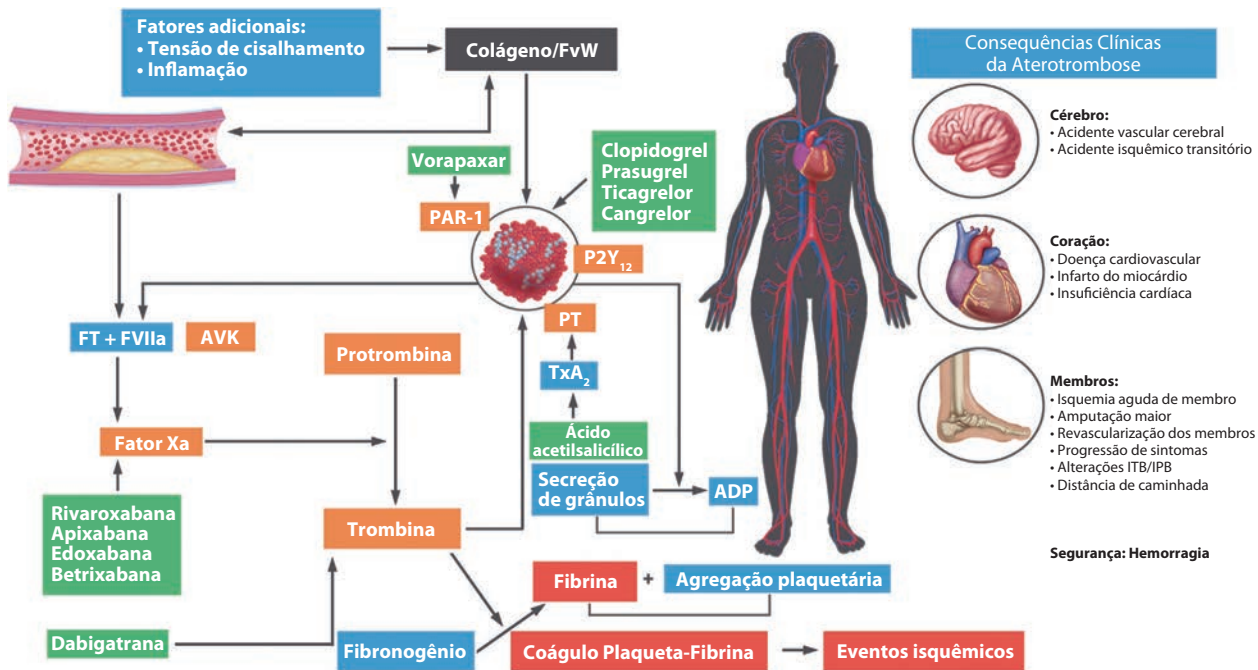
Outro agente antiplaquetário, o ticagrelor, tem sido testado extensivamente nos pacientes com DAP. O estudo PEGASUS-TIMI 54 (*Prevention of Cardiovascular Events in Patients with Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin-Thrombolysis In Myocardial Infarction 54*) envolveu 21.162 pacientes com história de IM, dos quais apenas 5% (1.143) tinham DAP (33). Os pacientes foram randomizados 1:1:1 para ticagrelor 90 mg duas vezes por dia *versus* ticagrelor 60 mg duas vezes ao dia *versus* placebo tendo por base ácido acetilsalicílico. Na análise *post hoc* do subgrupo da DAP, ocorreu uma maior redução absoluta do risco com o ticagrelor em adição ao ácido acetilsalicílico, sugerindo a possibilidade de se considerar o ticagrelor no tratamento na DAP.

O estudo EUCLID (*Examining Use of Ticagrelor in Peripheral Artery Disease*) randomizou 13.885 pacientes sintomáticos com DAP de forma 1:1 para monoterapia com ticagrelor ou com clopidogrel (34). Os pacientes foram acompanhados durante cerca de 30 meses, não existindo diferença entre os dois grupos quanto a desfecho primário composto de morte CV, IM ou acidente vascular cerebral (10,8% *versus* 10,6%; HR: 1,02; IC 95%: 0,92 a 1,13;  $p = 0,65$ ). Tanto a hemorragia maior (1,6% *versus* 1,6%; HR: 1,10; IC 95%: 0,84 a 1,43;  $p = 0,49$ ) quanto a hospitalização por isquemia aguda

do membro também foram semelhantes entre os grupos (1,7% *versus* 1,7%; HR: 1,03; IC 95%: 0,79 a 1,33;  $p = 0,85$ ). Os resultados do estudo EUCLID são relevantes para a comunidade clínica. O estudo demonstrou que a terapia antiplaquetária mais potente não reduziu a taxa de eventos CV quando comparada ao clopidogrel nos pacientes com DAP e doença coronária. Esses resultados tem implicações nas terapias futuras e nos alvos para redução do risco nos pacientes com DAP.

Essas evidências serviram de base de informações para as recentes avaliações da terapia anticoagulante em baixa dosagem em monoterapia conjuntamente à terapia antiplaquetária. No estudo COMPASS (*Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies*) recentemente apresentado e publicado, um total de 27.395 pacientes com doença vascular aterosclerótica estável (DAC, DAP ou ambas) foram randomizados para três braços (ácido acetilsalicílico 100 mg por dia *versus* rivaroxabana 5 mg duas vezes por dia *versus* ácido acetilsalicílico 100 mg por dia + rivaroxabana 2,5 mg duas vezes por dia) em 602 centros no mundo (35). O estudo foi ainda fatorial ao testar a terapia com e sem inibidores da bomba de prótons (IBP) nestes pacientes. O estudo foi interrompido prematuramente pela constatação da superioridade de eficácia no braço do ácido acetilsalicílico e rivaroxabana em baixa dose. Durante os cerca de dois anos de acompanhamen-

**ILUSTRAÇÃO CENTRAL** Mecanismos dos Medicamentos Antitrombóticos e Importantes Desfechos Clínicos para os Pacientes com Doença Arterial Periférica



Jones, W.S. et al. J Am Coll Cardiol. 2018;71(3):352-62.

Na **esquerda do painel da figura**, a imagem reproduz a cascata de coagulação, o processo de ativação plaquetária e os medicamentos antitrombóticos testados em pacientes com doença arterial periférica. No **painel direito da figura**, são reproduzidos os desfechos clínicos que são importantes para os pacientes com doença arterial periférica. ADP = adenosina difosfato; AVK = antagonista da vitamina K; FT = fator tecidual; FVIIa = fator VIIa; FvW = fator de von Willebrand; IPB = índice pé-braccio; ITB = índice tornozelo-braccio; PAR = receptor ativado por protease (*protease activated receptor*); TP = receptor do tromboxano (prostanóide); TxA2 = tromboxano A2.

to, os pacientes randomizados para ácido acetilsalicílico + rivaroxabana 2,5 mg duas vezes ao dia apresentaram taxas significativamente mais baixas do desfecho primário composto (IM, acidente vascular cerebral isquêmico, morte CV) em comparação com a monoterapia com ácido acetilsalicílico (4,1% versus 5,4%; HR: 0,76; IC 95%: 0,66 a 0,86;  $p < 0,001$ ). Ocorreu uma taxa de risco significativamente maior de hemorragia clinicamente relevante avaliado pelo *score* da International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) no grupo do ácido acetilsalicílico + rivaroxabana quando comparado com a monoterapia com ácido acetilsalicílico (3,1% versus 1,9%; HR: 1,70; IC 95%: 1,40 a 2,15;  $p < 0,001$ ). Ainda não é conhecido o efeito dos IBP neste estudo. No entanto, ocorreu uma redução do risco de 18% na mortalidade global em favor do ácido acetilsalicílico + rivaroxabana em baixa dose (3,4% versus 4,1%; HR: 0,82; IC 95%: 0,71 a 0,96;  $p < 0,001$ ).

Ressalte-se que a coorte de DAP do COMPASS apresentou benefício equivalente (36). Em 7.470 pacientes que apresentavam os critérios de inclusão de história de DAP, 55,2% apresentavam sintomatologia nos membros inferiores, 25,7% tinham doença carotídea e 19,1% apresentavam ITB baixo. A taxa de desfecho pri-

mário composto foi reduzida de forma significativa com o ácido acetilsalicílico + rivaroxabana 2,5 mg duas vezes ao dia quando comparada à monoterapia com ácido acetilsalicílico (5,1% versus 6,9%; HR: 0,72; IC 95%: 0,57 a 0,90;  $p < 0,001$ ). O risco de hemorragia maior também foi semelhante aos resultados estudo principal, com a combinação de ácido acetilsalicílico + rivaroxabana 2,5 mg duas vezes ao dia associada a taxas significativamente maiores de hemorragia maior quando comparada à monoterapia com ácido acetilsalicílico (3,1% versus 1,9%; HR: 1,61; IC 95%: 1,12 a 2,31;  $p < 0,001$ ).

Os resultados destes estudos contribuíram na compreensão de como as diferentes estratégias destas terapias reduziram os eventos CV e possivelmente os eventos dos membros nos pacientes com DAP. Ressalte-se que os presentes dados permitem afirmar que: 1) a monoterapia antiplaquetária mais potente (*i.e.*, EUCLID) conduza à superioridade na redução de desfechos CV; 2) subgrupos de estudos com terapia antiplaquetária dupla contra monoterapia antiplaquetária, mostram um benefício incerto (*i.e.*, CHARISMA e PEGASUS), sem redução da mortalidade e risco de hemorragia; e 3) fornecem evidência de que a dupla inibição das vias com

**TABELA 1** Ensaios Clínicos dos Agentes Antitrombóticos em Pacientes com DAP Estável e Pacientes Sob Revascularização Periférica em Curso

DAP Estável					
Descrição	1 versus Zero Terapia Antiplaquetária			1 versus Uma Terapia Antiplaquetária	
	POPADAD AAS 100 mg por dia versus controle n = 1.276	Ácido acetilsalicílico para os Pacientes Participantes nos Estudos com Aterosclerose Assintomática AAS 100 mg por dia versus controle n = 3.350	STIMS Ticlopidina versus placebo n = 687	CAPRIE AAS 100 mg por dia versus clopidogrel n = 6.452	EUCLID Ticagrelor versus clopidogrel n = 13.885
ECAM	Morte vascular, IM, acidente vascular cerebral: 18,2% versus 18,3% HR: 0,98; IC 95%: 0,76-1,26	IM/acidente vascular cerebral fatal ou não fatal ou revascularização: HR: 1,03; IC 95%: 0,84-1,27	Mortalidade global: 18,5% versus 26,1%	Morte vascular, IM ou acidente vascular cerebral isquêmico: HR: 0,76; IC 95%: 0,64-0,91	Morte CV, IM ou acidente vascular cerebral: 10,8% versus 10,6% HR: 1,02; IC 95%: 0,92-1,13
EAMM	Amputação maior: 2% versus 2%	Não reportado	Não reportado	Não reportado	Não reportado
ICM	Não reportado	Não reportado	Não reportado	Não reportado	1,7% versus 1,7% HR: 1,03; IC 95%: 0,79-1,33
Hemorragia maior	Não reportado	HR: 1,71; IC 95%: 0,99-2,97	O grupo da ticlopidina teve uma taxa de eventos hemorrágicos de 5%	Não reportado para o grupo da DAP	TIMI Hemorragia maior: 1,6% versus 1,6%
Descrição	2 versus 1 (Antiplaquetária)			2 versus 1 (Incluindo Anticoagulante Oral)	
	CHARISMA AAS versus AAS/clopidogrel n = 3.096	TRA2°P Vorapaxar versus placebo com base em agentes antiplaquetários (88% ácido acetilsalicílico, 28% ácido acetilsalicílico e tienopiridinas) n = 3.787	PEGASUS Ticagrelor 90 mg duas vezes por dia versus ticagrelor 60 duas vezes por dia versus placebo com terapia-base com ácido acetilsalicílico n = 1.143	WAVE Antiplaquetária (ácido acetilsalicílico, clopidogrel ou ticlopidina) + varfarina versus antiplaquetária n = 2.161	COMPASS Rivaroxabana 2,5 mg duas vezes por dia + AAS 100 mg por dia versus Rivaroxabana 5 mg duas vezes por dia versus AAS 100 mg por dia n = 7.470
ECAM	Morte CV, IM ou acidente vascular cerebral: 7,6% versus 8,9% HR: 0,85; IC 95%: 0,66-1,08	Morte CV, IM ou acidente vascular cerebral: 11,3% versus 11,9% HR: 0,94; IC 95%: 0,78-1,14	Morte CV, IM, acidente vascular cerebral: Ticagrelor 60 mg HR: 0,69; IC 95%: 0,47-0,99 Ticagrelor 90 mg HR: 0,81; IC 95%: 0,57-1,15	Morte CV, IM ou acidente vascular cerebral: 12,2% versus 13,3% HR: 0,92; IC 95%: 0,73-1,16	Morte CV, IM ou acidente vascular cerebral: 5,1% versus 6,9% HR: 0,72; IC 95%: 0,57-0,90
EAMM	Não reportado	Não reportado	Não reportado	Não reportado	1,2% versus 2,2% HR: 0,54; IC 95%: 0,35-0,84
ICM	Não reportado	2,3% versus 3,9% HR: 0,58; IC 95%: 0,39-0,86	Ticagrelor 60 mg HR: 0,67; IC 95%: 0,24-1,87 Ticagrelor 90 mg HR: 0,45; IC 95%: 0,14-1,45	Não reportado	Não reportado
Hemorragia maior	GUSTO hemorragia maior: 1,7% versus 1,5% HR: 0,97; IC 95%: 0,56-1,66	GUSTO hemorragia moderada/grave: 7,4% versus 4,5% HR: 1,62; IC 95%: 1,21-2,18	TIMI Hemorragia maior: Ticagrelor 60 mg HR: 1,18; IC 95%: 0,29-4,70 Ticagrelor 90 mg HR: 1,46; IC 95%: 0,39-5,43	Hemorragia que coloca a vida em risco 4,0% versus 1,2% RR: 3,41; IC 95%: 1,84-6,35	ISTH hemorragia maior: 3,1% versus 1,9%, HR: 1,61; IC 95%: 1,12-2,31

Continua na página seguinte

antiplaquetários e anticoagulantes em baixa dose, comparada com monoterapia antiplaquetária (COMPASS) pode fornecer a proteção CV e dos membros mais significativa para os pacientes com DAP. É importante contextualizar que o estudo WAVE (*Warfarin Antiplatelet Vascular Evaluation*), não demonstrou benefício da anticoagulação em dose completa com varfarina em adição ao ácido acetilsalicílico (37).

### ENSAIOS CLÍNICOS EM CURSO (VOYAGER, BEST-CLI E OUTROS)

Vários estudos clínicos robustos encontram-se em curso nos Estados Unidos, devendo fornecer informações significativas sobre como tratar os pacientes com DAP. O estudo VOYAGER PAD (*Efficacy and Safety of Rivaroxaban in Reducing the Risk of Major Thrombotic*

**TABELA 1** Continua

Pós-revascularização			
	2 versus 1 (antiplaquetária e anticoagulante)		2 versus 2 (antiplaquetária e anticoagulante)
Descrição	CASPAR Clopidogrel versus placebo com terapia-base com ácido acetilsalicílico n = 851	VOYAGER Rivaroxabana versus placebo com terapia-base com ácido acetilsalicílico n = 6.500	ePAD AAS/edoxabana versus AAS/clopidogrel n = 203
ECAM	Morte 24 pacientes versus 17 pacientes HR: 1,44; IC 95%: 0,77-2,68	Não disponível – estudo em curso	Não reportado
EAMM	Desfecho primário (oclusão do enxerto, amputação maior ou morte) HR: 0,98; IC 95%: 0,78-1,23	Não disponível – estudo em curso	Não reportado
ICM	Não reportado	Não disponível – estudo em curso	Não reportado
Hemorragia maior	GUSTO hemorragia maior: 2,1% versus 1,2%	Não disponível – estudo em curso	TIMI hemorragia maior: 0 pacientes (E) versus 2 pacientes (C)

AAS = ácido acetilsalicílico; C = clopidogrel; CAPRIE = Clopidogrel Versus Aspirin in Patients at Risk for Ischemic Events; CASPAR = Clopidogrel and Acetylsalicylic Acid in Bypass Surgery for Peripheral Arterial Disease; CHARISMA = Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance; COMPASS = Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies trial; CV = cardiovascular; DAP = doença arterial periférica; E = edoxabana; EAMM = eventos adversos maiores dos membros (*major adverse limb events*); ECAM = evento cardiovascular adverso maior (*major adverse cardiovascular event*); ePAD = Edoxaban in patients with Peripheral Artery Disease; EUCLID = Examining Use of Ticagrelor in Peripheral Artery Disease; GUSTO = Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries; HR = *hazard ratio*; IC = intervalo de confiança; ICM = isquemia crítica dos membros; IM = infarto do miocárdio; ISTH = International Society of Thrombosis and Haemostasis; PEGASUS = Prevention of Cardiovascular Events in Patients With Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin; POPADAD = The prevention of progression of arterial disease and diabetes trial; RR = risco relativo; STIMS = Swedish Ticlopidine Multicenter Study; TIMI = Thrombolysis In Myocardial Infarction; TRA2°P = Thrombin Receptor Antagonist in Secondary Prevention of Atherothrombotic Ischemic Events; VOYAGER = Efficacy and Safety of Rivaroxaban in Reducing the Risk of Major Thrombotic Vascular Events in Subjects with Symptomatic Peripheral Artery Disease Undergoing Peripheral Revascularization Procedures of the Lower Extremity; WAVE = Warfarin Antiplatelet Vascular Evaluation.

*Vascular Events in Subjects with Symptomatic Peripheral Artery Disease Undergoing Peripheral Revascularization Procedures of the Lower Extremity*) é um ensaio clínico com randomização 1:1, controlado por placebo, de rivaroxabana 2,5 mg duas vezes por dia ou placebo com terapia de base com ácido acetilsalicílico 100 mg ao dia, após cirurgia vascular periférica e/ou revascularização endovascular. O estudo VOYAGER pretende envolver 6.500 pacientes, com o recrutamento terminando em 2018 e os resultados finais esperados no início de 2019.

O estudo BEST-CLI (*Best Endovascular Versus Best Surgical Therapy in Patients With Critical Limb Ischemia*) é um ensaio aberto, com comparação randomizada da melhor revascularização cirúrgica comparada com a melhor revascularização endovascular nos pacientes com ICM. O estudo planeja envolver 2.100 pacientes em 120 centros nos Estados Unidos e no Canadá. Adicionalmente ao ensaio, está planejado um registro simultâneo que irá captar a terapia antitrombótica do mundo real nos pacientes com ICM.

### CRIAÇÃO DE EVIDÊNCIA EM CONTEXTO DO MUNDO REAL

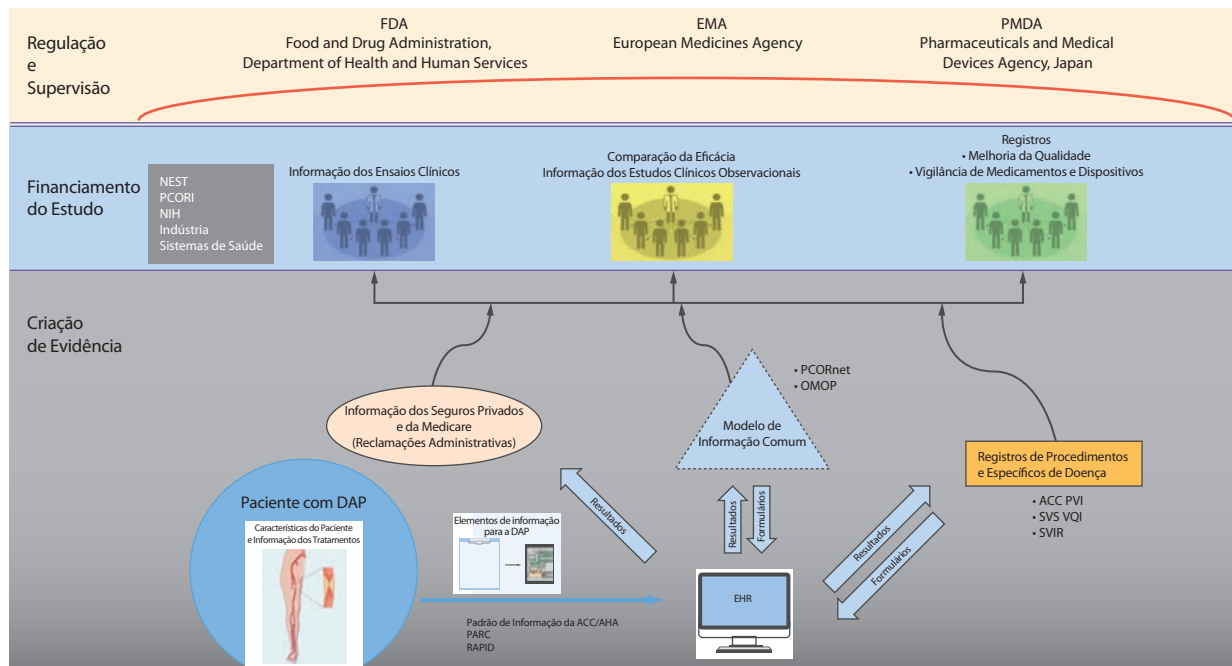
Apesar do aumento do interesse da investigação clínica em pacientes com DAP, questões essenciais continuam sem resposta nessa população de elevado risco. É imperativo que se incorporem os resultados desses estudos na prática clínica e que estas questões sejam respondi-

das, utilizando também os dados gerados durante o tratamento do paciente (33). A comunidade científica deve continuar desenvolvendo o conceito de um sistema de saúde em constante aprendizado, o qual tem sido amplamente discutido e definido pelo “Institute of Medicine” como: “ciência, informática, incentivos e cultura alinhados para melhoria e inovação contínuas, com as melhores práticas incorporadas nos processos de execução e novos conhecimentos captados como um subproduto integral da experiência de prestação de serviço” (38). Entretanto, os sistemas de saúde em aprendizagem não são suficientes. Serão necessárias redes de sistemas de saúde de aprendizagem para realizar investigação importante e pragmática, para avaliar as estratégias de tratamento e para estudar a eficácia e a segurança de novos tratamentos e dispositivos. A comunidade DAP deve adotar e utilizar a infraestrutura nacional de criação de evidência que está em processo de construção para estudar as doenças e os tratamentos (Figura 3). Importantes parcerias entre especialistas vasculares acadêmicos, representantes da indústria, companhias de tecnologia informática em saúde/registro eletrônico de saúde e agências reguladoras são estratégicos para, através da colaboração, permitir o progresso significativo em relação aos termos comumente utilizados para o relato de casos e para a averiguação dos desfechos (39,40).

A disponibilização de terapias antitrombóticas eficazes para a DAP deve servir de estímulo para organizar e melhorar o tratamento, trabalhando simultaneamente para responder às questões mais importantes.



**FIGURA 3** Criação de Evidência no Mundo Digital



De cima para baixo: Pacientes com doença arterial periférica são envolvidos em sistemas de saúde em aprendizagem. A inclusão da informação ocorre no ponto de prestação de cuidados, e são utilizados elementos informativos-chave padronizados (p. ex., padrões de dados da ACC/AHA, Peripheral Academic Research Consortium [PARC], Registry Assessment for Peripheral Interventional Devices [RAPID]) em todos os centros. Estes dados são depois transmitidos ao registro de saúde eletrônico, registros nacionais utilizados para melhorar a qualidade e/ou vigilância e segurança dos medicamentos/dispositivos. O financiamento dos estudos para estas entidades pode ter origem pública (p. ex., NIH, PCORI, FDA, NEST) ou privada (p. ex., indústria, sistemas de saúde). Todo o processo, quando utilizado para aprovação de medicamentos/dispositivos ou para a segurança/vigilância, é governado pelas agências reguladoras (i.e., FDA). ACC = American College of Cardiology; AHA = American Heart Association; DAP = doença arterial periférica; EHR = electronic health record; EMA = European Medicines Agency; FDA = Food and Drug Administration; IVP = intervenção vascular periférica; NESTcc = National Evaluation System for Health Technology; NIH = National Institutes of Health; OMOP = Observational Medical Outcomes Partnership; PCORI = Patient Centered Outcomes Research Institute; PCORnet = Patient Centered Outcomes Research Network; PMDA = Pharmaceuticals and Medical Devices Agency; SVIR = Society of Vascular Interventional Radiology; SVS = Society of Vascular Surgery; VQI = Vascular Quality Initiative.

Dados recentes demonstraram que os pacientes com DAP permanecem significativamente não tratados com as terapias comprovadas (41). Os clínicos e os centros de atenção à saúde devem utilizar muitos destes conceitos que incluem:

- Ferramentas de consulta para assegurar que os pacientes possam ser envolvidos em um sistema de saúde.
- Concordância sobre os termos clínicos e os elementos de informação comuns que são gerais (p. ex., idade e sexo) e específicos da doença (p. ex., ICM) – um processo iniciado por uma iniciativa com múltiplos parceiros (a Peripheral Academic Research Consortium [PARC]) que foi completado com foco em dispositivos periféricos dentro do projeto RAPID (Registry Assessment of Peripheral Interventional Devices) como parte do projeto da FDA MDEpiNet (Medical Device Epidemiology Network) (40,42).

- Uma estrutura de informação semelhante que inclua métodos para identificar uma coorte no sistema de registro de saúde eletrônico e que permita acompanhar os pacientes longitudinalmente, de maneira a implementar as terapias antitrombóticas efetivas e medir os resultados CV objetivos e aqueles relatados pelos pacientes. Tal poderia ser considerado o “fenótipo computável” para os pacientes com DAP.
- Sistemas de *feedback* em tempo real para aprender com os cuidados e melhorá-los.

Para os pacientes com DAP, existe heterogeneidade significativa nas definições dos ensaios dos pacientes e nos desfechos utilizados nos ensaios clínicos prévios (**Tabela 1**), incluindo não notificação dos desfechos CV e dos membros que são significativos para os pacientes. Poucos estudos reportaram a eficácia e segurança das terapias com relação à progressão da doença (quer com medidas hemodinâmicas quer com sintomas), qualidade de vida

ou medidas funcionais (p. ex., distância máxima de caminhada e cicatrização de feridas). Para que o tratamento e os resultados clínicos dos pacientes com DAP possam melhorar e evoluir, a comunidade DAP deve incorporar avaliações de desfechos abrangentes para todas as terapias que são utilizadas no tratamento destes pacientes.

## TRADUZINDO A EVIDÊNCIA PARA A PRÁTICA

Embora seja cientificamente viável estudar os pacientes em sistemas de saúde de ampla aprendizagem, a questão real é como traduzir a evidência para a prática de modo que as terapias disponíveis, eficazes e seguras, como os agentes antitrombóticos discutidos, sejam utilizadas pelos médicos para os pacientes corretos no momento certo. Essa ação começa com a decisão de estudar os pacientes com DAP dentro de coortes abrangentes e com características bem definidas de doença no início e ao longo da continuação do tratamento, em especial a classificação dos sintomas, o comprometimento hemodinâmico (p. ex., medição do ITB), a qualidade de vida e as terapias médicas concomitantes. Os estudos incluem uma variedade de definições de pacientes com DAP e uma consideração para os médicos que pretendam implementar os tratamentos localmente. Além disso, nos estudos com dispositivos, os critérios de inclusão restritos, falta de comparações randomizadas, amostras de pequena dimensão e falta de terapia antitrombótica padronizada limitam a generalização dos resultados a grupos mais abrangentes de pacientes com DAP.

No futuro, deverão acontecer grandes estudos pragmáticos em pacientes com DAP. As agências regulatórias, como o FDA (Estados Unidos), a Japan's Pharmaceuticals and Medical Devices Agency e a European Medicines Agency, têm apoiado estes conceitos, mas a prova será quando as agências aceitarem um estudo que permita à comunidade DAP realizar um estudo pragmático que tenha como alvo uma nova indicação ou alteração de bula do produto para um fármaco ou dispositivo, ou para ambos. Tão logo isso aconteça, a

interação contínua do processo, a incorporação da evidência nas diretrizes de prática clínica e a tradução da evidência na prática podem ser mais rápidas, contribuindo na melhora da evolução clínica de pacientes com DAP.

## CONCLUSÕES

A DAP continua sendo uma doença de alta prevalência associada a um risco significativo de morbidade e mortalidade CV, apesar das estratégias tradicionais de redução do risco. A apresentação dos resultados do estudo COMPASS sinalizam para a introdução de agentes eficazes, capazes de reduzir a mortalidade na população de pacientes de alto risco com DAP, que durante muitos anos permaneceu sem terapias alternativas. Um desafio considerável para a comunidade (cardio)vascular será descobrir como e quando utilizar estes novos medicamentos e dispositivos em pacientes específicos com DAP (p. ex., claudicação e ICM) e sobre os procedimentos de revascularização coronária e periférica. Devemos nos envolver no desenho e na realização de estudos pragmáticos e/ou estudos tendo por base registros que utilizam elementos clínicos definidos previamente, recolhidos na prática clínica de rotina, de modo a responder a estas importantes questões. Finalmente, um sistema de criação de evidência nacional apenas poderá ser construído através de parcerias e da estreita colaboração entre pacientes e médicos (cirurgiões vasculares, especialistas em medicina vascular, cardiologistas e radiologistas), com a indústria e agências reguladoras, de modo a mostrar uma tradução significativa em direção à melhoria dos resultados dos pacientes com DAP.


**ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA:** Dr. Manesh R. Patel, Duke University Medical Center, Box 3330, Durham, North Carolina 27710. E-mail: manesh.patel@duke.edu.

## REFERÊNCIAS

1. Fowkes FG, Rudan D, Rudan I, 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;382:1329–40.
2. Bhatt DL, Eagle KA, Ohman EM, et al. Comparative determinants of 4-year cardiovascular event rates in stable outpatients at risk of or with atherothrombosis. *JAMA* 2010;304:1350–7.
3. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357:2001–15.
4. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1045–57.
5. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883–91.
6. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981–2.
7. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, et al. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2014;371:2155–66.
8. Heart Protection Study Collaborative G. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7–22.
9. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352:1425–35.
10. Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, et al. 2016 AHA/ACC guideline on the management of patients with lower extremity peripheral artery disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:1465–508.
11. Subherwal S, Patel MR, Chiswell K, et al. Clinical trials in peripheral vascular disease: pipeline and trial designs: an evaluation of the ClinicalTrials.gov database. *Circulation* 2014;130:1812–9.
12. Armstrong EJ, Chen DC, Westin GG, et al. Adherence to guideline-recommended therapy is associated with decreased major adverse cardiovascular events and major adverse limb events among patients with peripheral arterial disease. *J Am Heart Assoc* 2014;3:e000697.
13. Jones WS, Schmit KM, Vemulapalli S, et al. Treatment Strategies for Patients With Peripheral Artery Disease. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD, 2013.
14. Vemulapalli S, Dolor RJ, Hasselblad V, et al. Supervised vs unsupervised exercise for intermittent claudication: a systematic review and metaanalysis. *Am Heart J* 2015;169:924–37.e3.
15. Centers for Medicare and Medicaid Services. Decision Memo for Supervised Exercise Therapy

- (SET) for Symptomatic Peripheral Artery Disease (PAD) (CAG-00449N). 2017.
16. Shishehbor MH, White CJ, Gray BH, et al. Critical limb ischemia: an expert statement. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:2002-15.
17. Vemulapalli S, Greiner MA, Jones WS, Patel MR, Hernandez AF, Curtis LH. Peripheral arterial testing before lower extremity amputation among Medicare beneficiaries, 2000 to 2010. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2014;7:142-50.
18. Soden PA, Zettervall SL, Curran T, et al. Regional variation in patient selection and treatment for lower extremity vascular disease in the Vascular Quality Initiative. *J Vasc Surg* 2017;65:108-18.
19. Iida O, Takahara M, Soga Y, et al. Prognostic impact of revascularization in poor-risk patients with critical limb ischemia: the PRIORITY registry (Poor-Risk Patients With and Without Revascularization Therapy for Critical Limb Ischemia). *J Am Coll Cardiol Intv* 2017;10:1147-57.
20. Roth GA, Dwyer-Lindgren L, Bertozzi-Villa A, et al. Trends and patterns of geographic variation in cardiovascular mortality among US Counties, 1980-2014. *JAMA* 2017;317:1976-92.
21. Steg PG, Bhatt DL, Wilson PW, et al. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. *JAMA* 2007;297:1197-206.
22. Iida O, Nakamura M, Yamauchi Y, et al. 3-year outcomes of the OLIVE Registry, a prospective multicenter study of patients with critical limb ischemia: a prospective, multi-center, three-year follow-up study on endovascular treatment for infra-inguinal vessel in patients with critical limb ischemia. *J Am Coll Cardiol Intv* 2015;8:1493-502.
23. Jones WS, Patel MR, Dai D, et al. Temporal trends and geographic variation of lower extremity amputation in patients with peripheral artery disease: results from U.S. Medicare 2000-2008. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:2230-6.
24. Jones WS, Patel MR, Dai D, et al. High mortality risks after major lower extremity amputation in Medicare patients with peripheral artery disease. *Am Heart J* 2013;165:809-15;815 e1.
25. Jones WS, Mi X, Qualls LG, et al. Trends in settings for peripheral vascular intervention and the effect of changes in the outpatient prospective payment system. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:920-7.
26. Antithrombotic Trialists C. Collaborative metaanalysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71-86.
27. Berger JS, Krantz MJ, Kittelson JM, Hiatt WR. Aspirin for the prevention of cardiovascular events in patients with peripheral artery disease: a metaanalysis of randomized trials. *JAMA* 2009;301:1909-19.
28. Janzon L. The STIMS trial: the ticlopidine experience and its clinical applications. Swedish Ticlopidine Multicenter Study. *Vasc Med* 1996;1:141-3.
29. Caprie Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996;348:1329-39.
30. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, et al., CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006;354:1706-17.
31. Cacoub PP, Bhatt DL, Steg PG, Topol EJ, Creager MA. CHARISMA Investigators. Patients with peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *Eur Heart J* 2009;30:192-201.
32. Bonaca MP, Scirica BM, Creager MA, et al. Vorapaxar in patients with peripheral artery disease: results from TRA2 P-TIMI 50. *Circulation* 2013;127:1522-9;1529e1-6.
33. Bonaca MP, Bhatt DL, Storey RF, et al. Ticagrelor for prevention of ischemic events after myocardial infarction in patients with peripheral artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:2719-28.
34. Hiatt WR, Fowkes FG, Heizer G, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in symptomatic peripheral artery disease. *N Engl J Med* 2017;376:32-40.
35. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;377:1319-30.
36. Anand SS, Bosch J, Eikelboom JW, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2017 Nov 10 [E-pub ahead of print].
37. Warfarin Antiplatelet Vascular Evaluation Trial Investigators, Anand S, Yusuf S, Xie C, Pogue J, et al. Oral anticoagulant and antiplatelet therapy and peripheral arterial disease. *N Engl J Med* 2007;357:217-27.
38. Institute of Medicine. 2013. Large Simple Trials and Knowledge Generation in a Learning Health System: Workshop Summary. Washington, DC: The National Academies Press. Available at: <https://doi.org/10.17226/18400>. Accessed September 1, 2017.
39. Jones WS, Roe MT, Antman EM, et al. The changing landscape of randomized clinical trials in cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:1898-907.
40. Patel MR, Conte MS, Cutlip DE, et al. Evaluation and treatment of patients with lower extremity peripheral artery disease: consensus definitions from Peripheral Academic Research Consortium (PARC). *J Am Coll Cardiol* 2015;65:931-41.
41. Berger JS, Ladapo JA. Underuse of prevention and lifestyle counseling in patients with peripheral artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:2293-300.
42. Jones WS, Krucoff MW, Morales P, et al. Registry Assessment of Peripheral Interventional Devices (RAPID): registry assessment of peripheral interventional devices core data elements. *J Vasc Surg* 2017. In press.

**PALAVRAS-CHAVE** terapia antitrombótica, ensaios clínicos, doença arterial periférica, evidência do mundo real



Vá a <http://www.acc.org/jacc-journals-cme> para realizar o questionário CME/MOC para este artigo.