



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIRURGIA

RAUL CARNEIRO LINS

**ESTUDO PROSPECTIVO DA ASPIRINA COMO PROFILAXIA PARA
DOENÇAS TROMBOEMBÓLICAS EM PACIENTES SUBMETIDOS A
ARTROPLASTIA TOTAL DO QUADRIL.**

RECIFE/PE 2018

RAUL CARNEIRO LINS



**ESTUDO PROSPECTIVO DA ASPIRINA COMO PROFILAXIA PARA
DOENÇAS TROMBOEMBÓLICAS EM PACIENTES SUBMETIDOS A
ARTROPLASTIA TOTAL DO QUADRIL.**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Cirurgia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco como parte dos requisitos para a obtenção do título de Mestre em Cirurgia.

Orientador:

Prof. Dr. Flávio Kreimer

Prof. Adjunto do Departamento de Cirurgia, CCS-UFPE

RECIFE/PE 2018

Catálogo na Fonte
Bibliotecária: Mônica Uchôa, CRB4 1010

L759e Lins, Raul Carneiro.

Estudo prospectivo da aspirina como profilaxia para doenças tromboembólicas em pacientes submetidos a artroplastia total do quadril / Raul Carneiro Lins. – 2018.

71 f.: il.; tab.; quad.; 30 cm.

Orientador: Flávio Kreimer.

Tese (Doutorado) – Universidade Federal de Pernambuco, CCS. Programa de Pós-Graduação em Cirurgia. Recife, 2018.

Inclui referências, apêndices e anexos.

1. Artroplastia de quadril. 2. Aspirina. 3. Trombose venosa. 4. Prevenção. 5. Controle. I. Kreimer, Flávio (Orientador). II. Título.

617.91

CDD (23.ed.)

UFPE (CCS2018-218)

RAUL CARNEIRO LINS

**ESTUDO PROSPECTIVO DA ASPIRINA COMO PROFILAXIA PARA
DOENÇAS TROMBOEMBÓLICAS EM PACIENTES SUBMETIDOS A
ARTROPLASTIA TOTAL DO QUADRIL.**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Cirurgia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco como parte dos requisitos para a obtenção do título de Mestre em Cirurgia.

Orientador: **Prof. Dr. FLÁVIO KREIMER**

Dissertação aprovada em: 19 / 02 / 2018

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Flávio Kreimer - UFPE

Prof. Dr. Múcio Brandão Vaz de Almeida - UFPE

Prof. Dr. Epitácio Leite Rolim Filho - UFPE

Aos meus **pais** por tudo que fizeram por mim ao longo de minha vida. Desejo poder ter sido merecedor do esforço dedicado por vocês em todos os aspectos, especialmente quanto à minha formação.

À minha **esposa**, pelo apoio ao longo da vida e pela compreensão e companheirismo compartilhando minhas loucuras, ausência, física ou espiritual em busca de um ideal.

Aos meus filhos, **Leticia e João**. O bem que vocês me fazem é o combustível para continuar na luta pelo conhecimento diário. Espero que sirva de exemplo das vitórias e aprendizado nas derrotas

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador **Professor Dr. Flávio Kreimer**, pela grande oportunidade e incentivo, o que me proporcionou ingresso no curso de Mestrado na célebre UFPE.

Aos professores **Múcio Vaz, Epitácio Rolim Filho**, por terem me acolhido nesta casa, tornando esta experiência ainda mais rica e estimulante.

Ao professor **Saulo Monteiro**, pela incansável ajuda nas correções desta dissertação.

Ao bolsista **Fernando Santa Cruz** um “menino de ouro” responsável pelos registros coleta de dados.

Agradeço a **todos** que direta ou indiretamente me ajudaram nessa etapa de crescimento profissional e pessoal.

Agradeço às irmãs **Márcia** e **Mércia** pela paciência, parabenizando-as pelo belo trabalho que faz ao longo de tantos anos junto à Pós-Graduação de Cirurgia.

RESUMO

O objetivo do estudo foi avaliar a aspirina como profilaxia para trombose venosa profunda (TVP) em pacientes submetidos à artroplastia total de quadril (ATQ) e analisar a incidência de possíveis sangramentos no pós-operatório. Estudo prospectivo realizado em 2017, constituído de 37 pacientes, com indicação de ATQ, de alto risco para Tromboembolismo Venoso. No pós-operatório imediato foram iniciadas a aspirina, meias de compressão elástica e deambulação precoce. Realizou-se uma ultrassonografia com dopplerfluxometria no 6º dia e na 6ª semana do pós-operatório para constatar tromboembolismo em membros inferiores. Para detectar sangramentos, foram usadas variáveis hematimétricas e critérios clínicos. No 6º dia, a incidência de TEV foi de 21,6% e, na 6ª semana, uma redução para 8,1% ($p = 0,102$). Apenas 2,6% foram diagnosticados com TVP tanto no 6º dia como na 6ª semana. No pós-operatório imediato houve uma redução da hemoglobina ($p < 0,001$), contrastando com a sexta semana, quando esses níveis se elevaram para os limites fisiológicos basais. A aspirina mostrou-se efetiva como profilaxia química do TEV em pacientes submetidos à ATQ de alto risco. Não houve registro clínico de sangramento no pós-operatório e os níveis hematimétricos sugeriram não ter havido perdas sanguíneas crônicas associadas.

Palavras-chave: Artroplastia de quadril. Aspirina. Trombose Venosa. Prevenção. Controle.

ABSTRACT

To evaluate the effectiveness of aspirin as prophylaxis for deep venous thrombosis (DVT) in patients undergoing Total Hip Arthroplasty (THA), and to analyse the incidence of bleeding during the post-operative period. A prospective study carried out in 2017, consisting of 37 high risk for DVT patients with indication for THA. During the immediate postoperative period, aspirin, elastic compression socks and early deambulation were started. A doppler ultrasound screening was performed on the 6th day and at the 6th week in order to confirm Venous Thromboembolism in lower limbs. Hematimetric variables and clinical criteria were used to detect bleeding. On the 6th day, there was a VTE incidence of 21.6% and, at the 6th week, it had reduced to 8.1%, ($p = 0.102$). Only 2.6% were diagnosed with DVT on the 6th day and also at the 6th week. There was a significant increment in hematocrit ($p < 0.001$) at the 6th week, statistically similar to the preoperative period ($p = 0.476$). Within the immediate postoperative period, there was a hemoglobin reduction ($p < 0.001$), in contrast to the 6th week, when its levels raised to the physiological baseline. Aspirin was effective as chemical prophylaxis for VTE in high risk patients that had undergone THA. There was no clinical record of postoperative bleeding and hematimetric levels suggested that there was no chronic bleeding.

Keywords: Arthroplasty. Replacement. Hip. Aspirin. Venous Thrombosis. Prevention. Control.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1	Indicação profilática química pós-operatória para TVP	30
Figura 1	Gráfico de caixa (box-plot) do nível de hematócrito nos três períodos avaliados	35
Figura 2	Gráfico de caixa (box-plot) do nível de hemoglobina nos três períodos avaliados	35

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Distribuição dos pacientes segundo o gênero e a idade	33
Tabela 2	Incidência de trombo segundo o período avaliado	34
Tabela 3	Análise descritiva do hematócrito e da hemoglobina durante os períodos pré e pós-operatórios e na 6ª semana pós-operatório	34
Tabela 4	Distribuição da ocorrência de trombo no 6º dia e na 6ª semana pós-operatório	36

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAOS	American Academy of Orthopaedic Surgeons
ACCP	<i>American College of Chest Physicians</i>
AT	Antitrombina
ATQ	artroplastia total de quadril
AVC	acidente vascular cerebral
CAAE	Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
CCS	Centro de Ciências da Saúde
CONEP	Conselho Nacional de Ética em Pesquisa
DTE	doenças tromboembólicas
FT	fator tecidual
FXa	fator X ativado
FvW	fator de von Wilenbrad
GRADE	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
HC	Hospital das Clínicas
INR	<i>International Normalized Ratio</i>
NICE	<i>National Institute of Health and Care Excellence</i>
PC	proteína C
PS	proteína S
PMMA	polimetilmetacrilato
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
TEP	tromboembolismo pulmonar
TEV	tromboembolismo venoso
TVP	trombose venosa profunda
TFPI	Inibidor da via do fator tecidual
UFPE	Universidade Federal de Pernambuco
USG	Ultrassonografia

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
1.1	Justificativa do estudo	15
1.2	Objetivos	16
1.2.1	Geral	16
1.2.2	Específicos	16
2	REVISÃO DA LITERATURA	17
2.1	Cascata da coagulação e novo modelo da coagulação celular	18
2.1.1	Fase de iniciação	18
2.1.2	Fase de amplificação	18
2.1.3	Fase de propagação	19
2.1.4	Fase de finalização	19
2.2	Trombose venosa pós-operatória	20
2.3	Artroplastia total de quadril	21
2.4	Drogas profiláticas de tromboembolismo venoso	23
2.4.1	Aspirina	23
2.4.2	Inibidores da vitamina K	23
2.4.3	Heparina	24
2.4.4	Heparina de baixo peso molecular	25
2.4.5	Inibidores do Fator Xa	25
2.5	Uso de aspirina e meias de compressão	26
2.6	Exames importantes para a detecção da TVP	27
3	MÉTODOS	28
3.1	Tipo de estudo	28
3.2	Caracterização da amostra	28
3.3	Critérios de inclusão	28
3.4	Critérios de exclusão	28
3.5	Procedimentos	29

3.5.1	Procedimentos técnicos	29
3.5.2	Procedimentos analíticos	30
3.5.3	Procedimentos éticos	31
3.6	Proteção para os indivíduos envolvidos no estudo	31
4	RESULTADOS	32
5	DISCUSSÃO	36
5.1	Justificativa do estudo: a busca do tratamento ideal	36
5.2	Metodologia e delineamento do estudo	37
5.3	Avaliação dos Resultados	39
6	CONCLUSÃO	41
	REFERÊNCIAS	42
	APÊNDICE A: Preparação do manuscrito: Revista Acta Ortopédica Brasileira	47
	APÊNDICE B: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	62
	ANEXO A: Manuscrito <u>aceito</u> para publicação: Revista Acta Ortopédica Brasileira	66
	ANEXO B: Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos	67

1 INTRODUÇÃO¹

A artroplastia total de quadril (ATQ) tem se tornado o tratamento padrão para os portadores de artrite degenerativa de alto grau, proporcionando melhora da qualidade de vida dos portadores dessa enfermidade. Estima-se que nos Estados Unidos 350.000 procedimentos desse tipo sejam realizados por ano.^{1,2} No Reino Unido são realizadas aproximadamente 70.000 cirurgias de reconstrução articular com próteses³ e no Brasil, estão sendo implantados registros nacionais de uso de próteses que permitirão dados mais definidos sobre tais cirurgias.^{4,5}

Dentre as complicações mais temidas da artroplastia estão as doenças tromboembólicas (DTE), como a trombose venosa profunda (TVP) e o tromboembolismo pulmonar (TEP). Antes da aplicação rotineira da profilaxia para a DTE ser empregada, as incidências variavam de 40 a 60% de TVP distal assintomáticas (abaixo da veia poplítea) 15 a 20% de trombose proximal de membros inferiores e 0,5 a 2 % de tromboembolismo pulmonar.^{1,6-14} Com a utilização de drogas, como a heparina de baixo peso molecular, os inibidores da vitamina K e os mais novos inibidores do fator Xa, observou-se uma diminuição significativa da incidência de TVP distal assintomática para próximo de 20% e as sintomáticas para 1-3%.^{3,15,16}

Por outro lado, o uso de tais medicamentos ocasionou o aumento na incidência de distúrbios de coagulação com sangramentos de ferida operatória ou gastrointestinais.^{15,17,18} Atualmente o consenso acerca da profilaxia para doenças tromboembólicas em pacientes submetidos a artroplastia é o de que deve ser empregada de rotina. No entanto, as classes de drogas bem como o tempo de uso ainda não estão bem estabelecidos, assim como os protocolos de associação com a profilaxia mecânica ou não.^{1-6,19,20} A carência de estudos multicêntricos, variedade de protocolos e fatores de risco para DTE diferentes dentre os pacientes, torna difícil a padronização universal sobre a profilaxia ideal.^{15,18} Os métodos de profilaxia podem ser divididos em químico ou mecânico. A profilaxia química como os antagonistas da vitamina K, aspirina, heparina de baixo peso molecular, inibidores do fator Xa, dentre outros, podem ser utilizados isoladamente ou em associação com a profilaxia

¹ Dissertação formatada conforme orientação da Biblioteca Central e Biblioteca Setorial do Centro de Ciências da Saúde da UFPE: ABNT NBR 14724:2011. Preparação do manuscrito: Revista Acta Ortopédica Brasileira (APÊNDICE A). Manuscrito aceito para publicação (ANEXO A).

mecânica através do uso de sistemas de compressão pneumáticos no pós-operatório imediato, meias elásticas de compressão e a deambulação precoce nas primeiras 24 horas.^{2,6}

Outra questão ainda sem consenso é o período de uso da profilaxia química que de acordo com os protocolos podem ser de 3 a 35 dias ou até mesmo apenas pelo período de internamento hospitalar.^{4,5} O método de profilaxia ideal deve apresentar uma baixa incidência de tromboembolismo e de eventos relativos a perdas sanguíneas como sangramento de ferida operatória e sangramento digestivo alto e baixo, além de ter baixo custo.

Os protocolos sobre a profilaxia de tromboembolismo mais utilizados nos dias atuais são os da *American College of Chest Physicians (ACCP)* e o da *American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS)*. No entanto, são divergentes em alguns pontos relativos ao grau de recomendação de uso de determinadas drogas. Até o ano de 2011, o ACCP recomendava como drogas de escolha para a prevenção de tromboembolismo a heparina de baixo peso molecular, que apresentam elevado custo de tratamento, e os antagonistas da vitamina K como o Varfarin, que exigem monitoramento laboratorial do INR e maior risco de sangramento.^{7,13,17,21} Por outro lado, a AAOS recomenda a aspirina como droga de primeira escolha, justificando o menor risco de sangramento ou complicações de ferida operatória e apresenta estudos comparativos mostrando a mesma segurança dessa droga como profilaxia química do tromboembolismo.^{14,20} Desde 2012 tanto o protocolo da ACCP quanto da AAOS elevou o grau de recomendação da aspirina para 1B, juntamente com os outros grupos de drogas para profilaxia química.²¹

1.1 Justificativa do estudo

Devido às elevadas incidências de doenças tromboembólicas nos pacientes submetidos à artroplastia de quadril, os métodos de profilaxia química e mecânica passaram a ser empregados de rotina em tais procedimentos. No entanto, um protocolo padrão ainda não foi definido de forma universal. A falta de estudos multicêntricos, padrões heterogêneos de paciente e as várias opções de drogas com mecanismos de ação diferentes são alguns fatores que dificultam o consenso a respeito do assunto. Dentre os métodos farmacológicos de profilaxia o Varfarin e a heparina de baixo peso molecular tem sido os mais utilizados e mais recentemente a aspirina vem sendo utilizada em vários centros. Apesar de serem os medicamentos de escolha na profilaxia a heparina de baixo peso molecular tem alto custo e baixa adesão ao tratamento por parte dos pacientes por necessitar da via de administração subcutânea por período prolongado. Por outro lado, o Varfarin exige controle laboratorial sob risco de sangramento pós-operatório de grande volume e tempo de internamento mais prolongado.

A aspirina tem como vantagens o baixo custo, permitindo a população estudada o fácil acesso, não necessita controle periódico com exames laboratoriais e se mostra seguro com relação a eventos de sangramento pós-operatório. Para o estudo a aspirina será associada ao método mecânico das meias de compressão elástica para todos os doentes.

Diante do exposto, justifica-se o estudo da aspirina como profilaxia química das doenças tromboembólicas no grupo de pacientes submetidos ao procedimento de artroplastia total de quadril, associado a meias de compressão elástica e deambulação precoce. Os pacientes selecionados foram previamente classificados como de alto risco para doenças tromboembólicas de acordo com o protocolo de Caiafa et al.^{22,23}, por se tratar de artroplastia total de quadril e cirurgia ortopédica de grande porte.

1.2 Objetivos

1.2.1 Geral

Avaliar a eficácia da Aspirina como profilaxia de doenças tromboembólicas em pacientes submetidos a artroplastia total do quadril.

1.2.2 Específicos

- ❖ Avaliar prospectivamente a incidência de trombose venosa profunda assintomática e de doenças tromboembólicas após artroplastia total de quadril utilizando a aspirina na dose de 650 mg/dia, durante o período de 30 dias como profilaxia química, associada à deambulação precoce e meias elásticas de compressão;
- ❖ Reavaliar o mesmo grupo de pacientes, na sexta semana de pós-operatório, quanto a resolução radiológica do trombo, através da ultrassonografia com dopplerfluxometria, bem como a incidência de novos casos;
- ❖ Verificar a incidência de possíveis eventos de sangramentos agudos ou crônicos (perdas ocultas) com o uso de aspirina profilática.

2 REVISÃO DA LITERATURA

Descrito desde 1964 por Macfarlane,²⁴ Davie e Ratnoff,²⁵ a tradicional e difundida cascata da coagulação explica a formação do trombo, mas não responde a alguns questionamentos *in vivo*. Este modelo convencional referido como "cascata" foi proposto para explicar a fisiologia da coagulação do sangue, segundo o qual a coagulação ocorre por meio de ativação proteolítica sequencial de pró-enzimas por proteases do plasma, resultando na formação de trombina que, então, quebra a molécula de fibrinogênio em monômeros de fibrina.

Tal proposta divide a coagulação em uma via extrínseca (envolvendo elementos do sangue e também elementos que usualmente não estão presentes no espaço intravascular) e uma via intrínseca (iniciada por componentes presentes no espaço intravascular), que convergem para uma via final comum com a ativação do fator X com este ativando a protrombina em trombina e, subseqüentemente, formação de fibrina. Embora o conceito da "cascata" da coagulação tenha representado um modelo bem-sucedido e um avanço significativo no entendimento da coagulação, observações experimentais e clínicas demonstram que a hipótese da cascata não reflete completamente os eventos da hemostasia *in vivo*.²⁶

Anteriormente foi proposto o modelo com base em superfícies celulares, no qual a hemostasia requer substâncias pró-coagulantes ativadas que permaneçam localizadas no sítio da lesão para a formação de tampão plaquetário e de fibrina neste local. Neste novo modelo, o processo de coagulação sanguínea é iniciado pela exposição de fator tecidual (FT) na corrente sanguínea. O FT não é expresso constitutivamente nas células endoteliais, mas está presente nas membranas das células ao redor do leito vascular, como células do músculo liso e fibroblastos. Dessa forma, o FT é exposto na circulação sanguínea pela lesão endotelial e de células vizinhas ou pela ativação de células endoteliais ou monócitos.²⁷

O FT está também presente no sangue em micropartículas celulares provenientes de membranas fragmentadas de vários tipos de células, como leucócitos e células endoteliais, bem como de plaquetas. Estas micropartículas podem desempenhar importante papel nos processos trombóticos. Sabe-se que o complexo FVIIa / FT ativa não somente o fator X, mas também o fator IX. Além disso, estudos mostram que esse complexo é fundamental para iniciar a coagulação *in vivo*. O

entendimento atual do processo hemostático considera a inter-relação dos processos físicos, celulares e bioquímicos que atuam em uma série de estágios, e não em duas vias (intrínseca e extrínseca) como antes e são explicados em 4 fases: fase de iniciação, amplificação, propagação e finalização.^{28,29}

2.1 Cascata da coagulação e novo modelo da coagulação celular

2.1.1 Fase de iniciação

A fase de iniciação do processo da coagulação ocorre quando células que expressam o FT em sua superfície são expostas aos componentes do sangue no sítio da lesão. O FT, uma vez ligado ao FVII presente no sangue, rapidamente o ativa em FVIIa formando o complexo FVIIa/FT, responsável pela ativação de pequenas quantidades de FIX e FX.²⁸⁻³¹ O FXa associado com o seu cofator, FVa, forma um complexo denominado protrombinas na superfície da célula que expressa o FT. O FV pode ser ativado pelo FXa ou por proteases não coagulantes, resultando em FVa necessário para o complexo protrombinase. Esse complexo transforma pequenas quantidades de protrombina (Fator II) em trombina, que são insuficientes para completar o processo de formação do coágulo de fibrina, mas são de fundamental importância para a fase de amplificação da coagulação.^{26,29,30}

2.1.2 Fase de amplificação

Devido ao grande tamanho das plaquetas e do FVIII ligado ao fator de von Willebrand (FvW), esses somente passam para o compartimento extravascular quando há lesão vascular. Quando um vaso é lesado, plaquetas escapam de dentro dos vasos, se ligam ao colágeno e a outros componentes da matriz extracelular no sítio da lesão, onde são parcialmente ativadas, resultando em um tampão plaquetário responsável pela hemostasia primária.³² Nesse ponto, pequenas quantidades de trombina produzidas pelas células que expressam o FT podem interagir com as plaquetas e o complexo FVIII/FvW. Dessa forma, inicia-se o processo hemostático culminando na formação de fibrina estável, que consolida o tampão plaquetário inicial. Este processo resulta na hemostasia secundária.^{30,31} Essa pequena quantidade de trombina gerada pelas células que expressam o FT possui várias funções importantes,

sendo a principal a ativação máxima de plaquetas, que expõem receptores e sítios de ligação para os fatores de coagulação ativados.³⁰

2.1.3 Fase de propagação

A fase de propagação é caracterizada pelo recrutamento de um grande número de plaquetas para o sítio da lesão e pela produção dos complexos tenase e protrombinase na superfície das plaquetas ativadas.²⁹ Primeiramente, o FIXa ativado durante a fase de iniciação pode agora se ligar ao FVIIIa na superfície das plaquetas formando o complexo tenase. Uma quantidade adicional de FIXa pode também ser produzida pelo FXIa ligado às plaquetas. Como o FXa não pode se mover efetivamente das células que expressam FT para a plaqueta ativada, maior quantidade de FXa deve ser produzida diretamente na superfície da plaqueta pelo complexo FIXa/FVIIIa.²⁶ Finalmente, o FXa rapidamente se associa ao FVa ligado à plaqueta durante a fase de amplificação, resultando na formação do complexo protrombinase, o qual converte grande quantidade de protrombina em trombina. Esta é responsável pela clivagem do fibrinogênio em monômeros de fibrina, que polimerizam para consolidar o tampão plaquetário inicial.³³

2.1.4 Fase de finalização

Uma vez formado o coágulo de fibrina sobre a área lesada, o processo de coagulação deve se limitar ao sítio da lesão para se evitar a oclusão trombótica do vaso. Para controlar a disseminação da ativação da coagulação, intervêm quatro anticoagulantes naturais, o inibidor da via do fator tecidual (TFPI), a proteína C (PC), a proteína S (PS), e a antitrombina (AT). O TFPI é uma proteína secretada pelo endotélio, que forma um complexo quaternário FT/FVIIa/FXa/TFPI inativando os fatores ativados e, portanto, limitando a coagulação.³⁴ As proteínas C e S são dois outros anticoagulantes naturais, com capacidade de inativar os cofatores pró-coagulantes FVa e FVIIIa.²⁷ A proteína C é uma glicoproteína plasmática dependente de vitamina K, cuja síntese, quando ativada, promove a proteólise dos cofatores Va e VIIIa.³⁵ A proteína C (PC) é ativada pela trombina, que está ligada à proteína transmembrânica trombomodulina (TM) na superfície das células endoteliais intactas. A atividade da PC é aumentada por outro cofator inibidor, também vitamina K

dependente, a proteína S (PS). No plasma humano, aproximadamente 30% da PS circula como proteína livre, consistindo na fração que funciona como cofator da PC ativada.³⁶

Esse novo modelo da hemostasia, com base em superfícies celulares, é capaz de explicar alguns aspectos clínicos do mecanismo hemostático que o modelo clássico da cascata não permite e propiciou um melhor entendimento do processo da coagulação *in vivo*, e apresenta maior consistência com as observações clínicas de vários distúrbios da coagulação.^{27,28}

2.2 Trombose venosa pós-operatória

A trombose venosa profunda (TVP) caracteriza-se pela formação de trombos que podem ser oclusivos ou não em sistemas venosos profundos de membros inferiores ou pulmonares com sintomas associados. Ainda no século XIX foram postuladas por Virchow as condições necessárias para a formação do trombo, conhecida como a Tríade de Virchow: 1) hipercoagulabilidade: aumento da atividade de coagulação, congênita ou adquirida, ou diminuição da atividade fibrinolítica; 2) estase: redução do fluxo venoso profundo proveniente da bomba muscular em pacientes imobilizados ou acamados; 3) lesão endotelial: exposição das camadas subendoteliais, trombogênicas.^{22,23} Tais condições podem atuar em conjunto ou isoladamente para a formação do trombo.

Já o tromboembolismo venoso (TEV) é caracterizado por formação de trombo, mesmo que assintomático, podendo ser identificado tanto radiologicamente, por exames como a ultrassonografia com dopplerfluxometria ou a flebografia, quanto histologicamente como em achados de necropsia. O primeiro grande estudo de TEV em pacientes cirúrgicos data de 1941, quando Barker et al.³⁷, publicaram uma revisão com 1.665 casos de TEV diagnosticados clinicamente e em autópsias de 172.888 pacientes operados na Clínica Mayo. Estes autores encontraram maior frequência de TEV em laparotomias, cirurgias pélvicas femininas e operações de grande magnitude. Chamaram a atenção também para o número de tromboes venosas em que o primeiro sintoma foi a embolia pulmonar e para o número de casos encontrados em necropsias, sem que o diagnóstico fosse feito em vida. Ainda na década de 40 foram

publicados estudos com os primeiros anticoagulantes na tentativa de combater as DTE.²³

Fatores de risco são determinantes para a instalação da doença e classificam os pacientes em baixo, intermediário ou alto risco para eventos tromboembólicos. Para extratificação do risco do paciente são utilizados critérios, com atribuição de pontos para cada fator envolvido. Dentre os mais utilizados estão os critérios de Wells, para risco de TEP e o protocolo publicado por Caiafa et al.^{22,23}, de classificação em baixo, médio e alto risco. De acordo com este último, as artroplastias total de quadril são consideradas cirurgia ortopédica de grande porte e por isso todos os pacientes são classificados em alto risco para eventos tromboembólicos.

2.3 Artroplastia total de quadril

A era moderna das artroplastias total de quadril se iniciou com John Charnley na década de 60 que desenvolveu o conceito das próteses de baixa fricção fixadas ao tecido ósseo pelo polimetilmetacrilato (PMMA) ou cimento ósseo. Desde então, as artroplastias de quadril proporcionaram excelentes resultados permitindo deambulação precoce com carga total imediata após a cirurgia. No entanto dentre as complicações mais temidas estão a TVP e a embolia pulmonar que trouxeram à tona a necessidade da profilaxia química mecânica ou ambas. A incidência de tromboembolismo venoso sintomático ou não associado ao procedimento de ATQ podia chegar a 40-70%.¹ Após a utilização da profilaxia química para os pacientes a incidência caiu significativamente para números abaixo de 2%.^{1,2} No entanto, a droga ideal e o tempo de uso ainda não são consensos na literatura. De acordo com a ACCP, até sua oitava edição a heparina de baixo peso molecular, os inibidores da vitamina K e os inibidores do fator Xa eram as drogas de escolha na maioria dos estudos. Em 2012 a ACCP publicou a nona edição após estudos controlados e randomizados, considerando o uso da aspirina como monoterapia para pacientes submetidos a ATQ com grau 1B de recomendação juntamente com as outras opções químicas^{4,7,20}. Estudos do Reino Unido levaram o *National Institute of Health and Care Excellence* (NICE) a recomendar que a aspirina não deve ser usada isoladamente como profilaxia química, mas sim em associação com a profilaxia mecânica ou algum outro agente como a heparina de baixo peso molecular ou Varfarin.³⁸ Por outro lado, pesquisas

americanas publicadas pela *American Association of Orthopaedic Surgeons* (AAOS) concluíram não haver dados suficientes para tal recomendação inglesa e estudos multicêntricos e com protocolos bem definidos são necessários para determinação do método ideal.^{7,13}

A primeira publicação da ACCP com recomendação de profilaxia para DTE em pacientes submetidos a artroplastia de quadril foi em 1986 e desde então os protocolos são regularmente atualizados baseado em evidências científicas.³⁹ As recomendações são atualmente baseadas no *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE), grupo de trabalho fundado em 2000 com o objetivo de analisar as condutas médicas baseadas em evidências. De acordo com o GRADE o grau de recomendação I indica forte evidência científica, onde os benefícios claramente superam os riscos e custos das condutas e o grau II indica pobre evidência científica que justifique a conduta em questão. As condutas com grau de recomendação I são ainda estratificadas em A: com ensaios randomizados, controlados e resultados consistentes, B: com ensaios clínicos controlados randomizados, mas com resultados inconsistentes ou com desenhos de estudo questionáveis e C: com apenas estudos observacionais.^{20,21}

A última edição do protocolo da AACP, publicada em 2012, considera como drogas com grau de recomendação IB a heparina de baixo peso molecular, fondaparinux, apixabana, dabigatrana, rivaroxabana, antagonistas da vitamina K e a aspirina. Esta última recebendo a graduação IB pela primeira vez, pois nas edições anteriores tinha recomendação grau IC.^{20,21}

A aspirina vem ganhando espaço por se mostrar segura quanto a eventos de sangramento pós-operatório, não necessitar de controle laboratorial e por ser droga de baixo custo e acessível para a população de baixa renda. O período de utilização das drogas de 10 a 14 dias recebe grau de recomendação IC mas não há consenso quanto a dose.

Estudo demonstra incidência duas vezes maior de complicações de ferida operatória (incluindo sangramento superficial e profundo) em grupo de pacientes em uso de inibidores da vitamina K como profilaxia quando comparado com grupo controle que não recebeu quimioprofilaxia para DTE. Dessa forma, além do elevado custo hospitalar por requerer controle do INR e maior tempo de internamento, tais drogas aumentam a possibilidade de eventos adversos de ferida operatória.⁴⁰

2.4 Drogas profiláticas de tromboembolismo venoso

2.4.1 Aspirina

A Aspirina é um antiagregante plaquetário que atua na inibição da cicloxigenase tipo I de forma irreversível e inibe a produção do tromboxano A₂, diminuindo a agregação plaquetária e consequente formação de trombo.^{6,7} Historicamente a aspirina tem sido uma opção para a prevenção das DTE por ser um método de baixo custo e que não requer monitorização laboratorial. Atualização publicada em 2005 pelo *Journal of Bone and Joint Surgery* classificava a aspirina como droga profilática para DTE com grau de recomendação 1C, seguindo protocolos da ACCP e AAOS. A recomendação de primeira escolha estava relacionada com os inibidores da vitamina K como o Varfarin ou as heparinas com grau de recomendação 1B. No entanto, em 2012 as novas recomendações baseadas em evidências elevaram a aspirina para o mesmo grau de recomendação dos fármacos de primeira escolha.¹ Ainda não há grupo de fármaco com grau de recomendação 1A por não haver consenso quanto a uma droga ideal.^{21,22}

2.4.2 Inibidores da vitamina K

Os inibidores da vitamina K podem ser divididos em derivados da 4-hidroxicumarina, cujo principal representante é o Varfarin e inibidores do indano-1,3diona. Apresentam como mecanismo de ação a inibição competitiva do componente 1 da vitamina K epóxido-redutase e consequentemente a produção dos fatores de coagulação II, VII, IX e X da cascata, sendo estes os fatores dependentes da vitamina K.³

Por mais de 40 anos o Varfarin tem sido usado como agente químico profilático em pacientes submetidos a ATQ com vantagens de ser administrado oralmente e menos oneroso que drogas de alto custo como as heparinas de baixo peso molecular e os inibidores diretos da trombina.⁴¹⁻⁴³ No entanto, o uso do Varfarin apresenta algumas limitações: 1) a necessidade de monitoramento periódico do *International Normalized Ratio* (INR) e tempo de protrombina sob risco de sangramento de ferida operatória e outros eventos hemorrágicos; 2) apresentam

retardo no tempo de ação por atuar indiretamente na cascata de coagulação, o que pode provocar eventos tromboembólicos no período de pós-operatório imediato; 3) alta incidência de sangramento de ferida operatória quando comparado a outros fármacos utilizados na profilaxia da TVP; 4) O Varfarin pode ocasionar interação medicamentosa com outras drogas de metabolização hepática. A combinação do Varfarin com anti-inflamatórios hormonais e não hormonais aumenta o risco de sangramento gastrointestinal e insuficiência hepática principalmente em idosos. De acordo com os protocolos atualizados do ACCP e AAOS o Varfarin recebe o grau de recomendação 1B junto com a aspirina, heparina de baixo peso molecular e inibidores diretos da trombina. No entanto, o período de utilização, a dosagem ideal e o valor estimado do INR no pós-operatório ainda divergem de acordo com a literatura.⁴¹⁻⁴⁴

2.4.3 Heparina

A heparina é uma macromolécula que foi descoberta em 1916 pelo então estudante de medicina Jay McLean durante a preparação de extratos de tromboplastina de diferentes tecidos, quando observou que alguns deles tinham um poderoso efeito anticoagulante. Anos depois, Howell e Holt descreveram pela primeira vez as características deste anticoagulante e o chamaram heparina (do grego hepar=figado) devido a sua abundante concentração no tecido hepático. Logo a heparina passou a ter um valor inquestionável no tratamento e profilaxia da trombose venosa, sendo o segundo fármaco natural utilizado no mundo (superado apenas pela insulina).⁴²⁻⁴⁴

A heparina representa um polissacarídeo da família dos glicosaminoglicanos, extraída de vísceras animais, cuja principal ação é a interação com a antitrombina III potencializando a ação inibitória indireta de fatores de coagulação como o IXa e Xa. Inibe, portanto, a cascata da coagulação. É composta por unidades dissacarídeos repetidas compostas por ácido urônico e um açúcar aminado dispostos em configuração de bolas e varetas.⁴¹⁻⁴⁴

Não faz parte da profilaxia química das doenças tromboembólicas pelas complicações relativas à sangramentos de ferida operatória e também por opções mais recentes e mais seguras como os novos inibidores do Fator Xa e a própria heparina de baixo peso molecular, forma fracionada e com menor incidência de complicações.

2.4.4 Heparina de baixo peso molecular

Obtida a partir da despolimerização da heparina convencional, a heparina de baixo peso molecular atua primariamente através da inibição do Fator Xa. Possui vantagens sobre a heparina convencionais tais como maior biodisponibilidade, reduz a aglutinação de proteínas plasmáticas, endotélio vascular e celular, meia vida mais prolongada e com menor incidência de episódios de sangramento. Apresenta as desvantagens do alto custo da profilaxia pelo uso prolongado e via de administração subcutânea.⁴¹⁻⁴⁴

2.4.5 Inibidores do Fator Xa

A cascata da coagulação é dividida em duas vias, uma dita intrínseca e outra extrínseca, que convergem para uma via comum a partir da ativação do fator X da coagulação, tornando-se o fator Xa. O fator Xa juntamente com o Ca^{2+} , o fator Va e fosfolipídios carregados negativamente fornecidos pelas plaquetas ativadas, catalisa a conversão do fator II (Protrombina) no fator IIa (Trombina). A trombina por sua vez, em sinergismo com o Ca^{2+} , promove a ativação do fator XIII no fator XIIIa, que age na estabilização da fibrina (Fibrina estável). A fibrina estável, último componente da cascata da coagulação, promove o processo da coagulação em si.⁴⁵

Os fármacos inibidores do fator Xa são pentassacarídeos sintéticos que podem agir de forma direta, ligando-se ao sítio ativo de ação, ou indireta, catalisando a ação da protrombina. Esses fármacos representam um grande progresso e suas indicações na prática clínica se expandiram nos últimos anos, principalmente em relação aos inibidores diretos. Estas drogas, principalmente em sua formulação oral, vêm substituindo a Varfarina em função do inconveniente relativo aos efeitos adversos da administração desta.⁴⁵

O principal representante do grupo de fármacos inibidores do fator Xa é a rivaroxabana, porém existem outros com eficácia comprovada e que já estão presentes no mercado – como o fondaparinux – além de muitos outros que estão sendo desenvolvidos e aprimorados, objetivando melhorar a assistência médica aos pacientes com risco aumentado para tromboembolismo e aos portadores de doenças tromboembólicas.⁴⁶

O fondaparinux é um pentassacarídeo sintético análogo da heparina, que inibe seletivamente o fator Xa, não se ligando às plaquetas ou ao fator plaquetário. A sua eficácia tem sido demonstrada em pacientes com maior risco de eventos tromboembólicos e submetidos a cirurgias ortopédicas. Em relação à heparina convencional, o fondaparinux não apresenta diferenças significativas quanto aos seus efeitos. Um estudo envolvendo 2.213 pacientes com TEP comparou a eficiência da fondaparinux vs heparina convencional. A incidência de recidiva foi igual nos dois grupos e não houve diferenças significativas quanto à incidência de sangramentos maiores, trombocitopenia ou morte.^{4,46}

A rivaroxabana é um derivado da oxazolidona que inibe o fator Xa e tem excelente biodisponibilidade oral e meia-vida longa. A rivaroxabana é largamente utilizada para prevenção de tromboembolismo venoso após artroplastia de quadril ou de joelho e para a prevenção de AVC e embolismo sistêmico na fibrilação atrial. Além disso, tem grande destaque no tratamento da trombose venosa profunda, apresentando alta eficácia. Os efeitos adversos mais comuns são sangramentos e náuseas.⁴⁷

2.5 Uso de aspirina e meias de compressão

A aspirina como agente profilático vem sendo empregada com grau de recomendação 1B desde 2012, última atualização do protocolo da ACCP e AAOS.²⁰. Desde então vários centros americanos adotam a aspirina como droga de escolha na dose de 650mg ao dia com resultados semelhantes ao uso do Varfarin. Estudo retrospectivo comparando a aspirina e o Varfarin com mais de 28.000 pacientes demonstrou menor incidência de sangramento de ferida operatória e trombose venosa profunda sintomática no grupo de pacientes em uso da aspirina com menor custo e período de internação.^{15,17}

Quando comparado ao custo do Varfarin, a aspirina representa valor cinco vezes menor e 8 vezes menor que os inibidores do fator Xa como o dabigatrana ou rivaroxabana, o que facilita o acesso da população de baixa renda do sistema único de saúde no Brasil.⁴⁷

2.6 Exames importantes para a detecção da TVP

Devido aos vários sinais e sintomas possíveis em um quadro clínico de TVP, o diagnóstico deve ser concluído através de exames complementares como a flebografia, ultrassonografia com dopplerfluxometria, dosagens laboratoriais como o D-dímero, dentre outros.

A flebografia é realizada através da injeção de contraste venoso iodado com o membro inferior a ser estudado submetido a garroteamento e realizado radiografia identificando a interrupção do fluxo venoso. Apresenta alta sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de TVP, mas com as desvantagens de ser um exame invasivo, doloroso para o paciente e podendo causar reações ao contraste iodado. As técnicas de imagens e não invasivas, como a angiotomografia venografia por ressonância magnética ou ultrassonografia com dopplerfluxometria, apresentam resultados comparáveis ao da flebografia com especificidade acima de 95%.^{23,48}

A ultrassonografia com dopplerfluxometria atualmente é o exame mais utilizado para o diagnóstico de TVP por ser de fácil acesso e execução, de baixo custo, não invasivo e não necessitar o uso de contraste venoso, estando a flebografia reservada para os casos de suspeita clínica onde o USG com Doppler não foi capaz de identificar. Baseados tanto no protocolo da ACCP quanto da AAOs, não se recomenda o uso de exames de imagens para o rastreamento de rotina em pacientes submetidos a artroplastia total de quadril, estando reservado apenas para os casos sintomáticos de TVP ou TEP ou de pesquisa clínica. Estudos compararam grupos de pacientes que foram submetidos, no mesmo período de profilaxia, à ultrassonografia para rastreamento e diagnóstico de trombo com grupo controle não submetidos ao exame de imagem. O grupo que teve diagnóstico por imagem de TVP, porém sem sintomas, foi tratado com o esquema profilático da mesma forma que o grupo controle. Não houve aumento da incidência de TEP no grupo com diagnóstico por imagem de TVP, não justificando a realização do exame de rotina.^{20,21}

A ultrassonografia com Doppler é um exame dependente do examinador o que pode representar um viés do estudo. Com o objetivo de reduzir a margem de erro, os mesmos radiologistas com experiência neste método realizaram todos os exames dos pacientes envolvidos tanto no sexto dia quanto na sexta semana pós-operatória. E os casos identificados com trombo em sistema venoso abaixo da veia poplítea eram imediatamente confirmados pelo segundo examinador.

3 MÉTODOS

A população de estudo foi composta de 37 pacientes, de ambos os sexos, submetidos à artroplastia total do quadril no Hospital Dom Hélder Câmara, porém oriundos e acompanhados pelo serviço de Ortopedia e Traumatologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE).

3.1 Tipo de estudo

Analítico, longitudinal e prospectivo.

3.2 Caracterização da amostra

O Tamanho da amostra foi de acordo com a demanda do serviço, sendo selecionados 40 pacientes, no entanto dois foram excluídos do estudo devido à não adesão à profilaxia proposta e um por fratura de acetábulo transoperatória.

3.3 Critérios de inclusão

Foram selecionados 37 pacientes com diagnóstico de artrose primária ou secundária de quadril com risco cardíaco grau I e II pelos critérios de Goldman et al.⁴⁹ e com indicação de tratamento cirúrgico pela técnica de artroplastia total do quadril. Todos os pacientes são de alto risco para doença tromboembólica.

3.4 Critérios de exclusão

Foram excluídos pacientes com episódios recentes de sangramento gastrointestinal, infarto agudo do miocárdio, uso de antiagregante plaquetário, cirurgias de revisão de quadril, doenças hematológicas prévias, uso crônico de corticoides e com risco cirúrgico grau III e IV.

3.5 Procedimentos

3.5.1 Procedimentos Técnicos

Os pacientes selecionados foram operados pela mesma equipe cirúrgica e utilizaram o mesmo protocolo de reabilitação e profilaxia para doença tromboembólica com a aspirina 650 mg divididos em duas tomadas de 325 mg de 12/12 horas e uso de meias de compressão elástica de forma contínua, podendo ser retiradas a noite para dormir.^{22,23}

A artroplastia total do quadril foi realizada em 37 pacientes, sendo oito bilateral simultâneo utilizando o mesmo implante cirúrgico, pelo acesso póstero-lateral de Moore. Todos os pacientes operados foram submetidos ao exame de ultrassonografia com dopplerfluxometria no 6º dia pós-operatório e executados por dois radiologistas com experiência no exame. Os casos diagnosticados com tromboembolismo venoso pelo primeiro examinador foram confirmados pelo segundo no mesmo momento. Os pacientes diagnosticados como portadores de trombo em região baixa de membros inferiores (abaixo da veia poplítea), mas sem sintomas foram acompanhados com a manutenção da aspirina como profilaxia pelo período de 30 dias. Os pacientes diagnosticados com doença tromboembólica sintomática foram tratados com heparina de baixo peso molecular na dose de 1 mg/Kg duas vezes ao dia e mantidos internados até a regularização do INR até 2,5 vezes o valor normal e receberam alta com rivaroxabana 20 mg ao dia por 6 semanas

Considerando o período de pico de incidência de doenças tromboembólicas em cirurgias ortopédicas entre o 6º e o 28º dia^{22,23} os pacientes foram submetidos a um novo exame por USG Doppler na sexta semana pelos mesmos radiologistas utilizando o mesmo protocolo e interrogados sobre eventos de sangramento gastrointestinal ou de ferida operatória, tendo realizado novo hemograma para análise de hematócrito e hemoglobina.

Quadro 1. Indicação profilática química pós-operatória para TVP^{22,23}

PROPOSTA DE AVALIAÇÃO DO RISCO DE TVP			
Tela do Protocolo			
1. Fatores de Risco			
<input type="checkbox"/> Anestesia geral	<input type="checkbox"/> DPOC*	<input type="checkbox"/> Ileite regional	<input type="checkbox"/> Obesidade
<input type="checkbox"/> Anticoncepcional oral	<input type="checkbox"/> Eclâmpsia	<input type="checkbox"/> Restrição prol. ao Leito (+3 dias)	<input type="checkbox"/> Paralisia MI
<input type="checkbox"/> Câncer*	<input type="checkbox"/> Grande queimado	<input type="checkbox"/> Imobilização de membros	<input type="checkbox"/> Pré-Eclâmpsia
<input type="checkbox"/> Catéter venoso central de longa permanência	<input type="checkbox"/> ICC	<input type="checkbox"/> IAM	<input type="checkbox"/> Puerério
<input type="checkbox"/> Cirurgia prolongada	<input type="checkbox"/> Idade >40 anos	<input type="checkbox"/> Infecção grave	<input type="checkbox"/> Quimioterapia
<input type="checkbox"/> Doença autoimune	<input type="checkbox"/> Idade > 60 anos*	<input type="checkbox"/> Internação CTI	<input type="checkbox"/> Retocolite ulcerativa
<input type="checkbox"/> Síndrome nefrótica	<input type="checkbox"/> Trauma	<input type="checkbox"/> Trauma grave*	<input type="checkbox"/> TRH
<input type="checkbox"/> Variz grosso calibre	<input type="checkbox"/> Nenhum	<input type="checkbox"/> Outros	
2. Considerar de alto risco os pacientes de			
<input type="checkbox"/> Grande cirurgia ortopédicas quadril/joelho	<input type="checkbox"/> AVCI	<input type="checkbox"/> Prostatectomia transvesical	
<input type="checkbox"/> Grandes cirurgias para câncer	<input type="checkbox"/> Trombofilia		
<input type="checkbox"/> Traumatismos raquimedulares	<input type="checkbox"/> Passado de TVP/EP		
3. Classificação de risco			
<input type="checkbox"/> Baixo(0 a 1 ponto)	<input type="checkbox"/> Médio (2 a 4 pontos)	<input type="checkbox"/> Alto (5 ou mais pontos)	
Cada item = 1 ponto, com*= 2 pontos			

Fonte: Saad et al.²³

3.5.2 Procedimentos analíticos

Para avaliação de TEV, foi utilizada a variável qualitativa presença de trombo em sistema venoso abaixo da veia poplítea em um ou ambos os membros, sendo esses sintomáticos ou não confirmados pelos dois radiologistas participantes do estudo. Por outro lado, para a detecção de sangramento provocado pelo uso da aspirina, consideramos as variáveis quantitativas hematológicas: hematócrito e hemoglobina pré, pós-operatório imediato e tardio (sexta semana), além do exame físico e história de sangramento gastrointestinal ou de ferida operatória relatados pelo paciente.

Para análise dos dados foi construída uma planilha eletrônica Microsoft Excel, a qual foi transportada para o software SPSS, versão 18, onde foi realizada a análise. Para avaliar o perfil dos pacientes em estudo foram calculadas as frequências

percentuais das variáveis estudadas e construídas as respectivas distribuições de frequência. Para as variáveis quantitativas foram calculadas as estatísticas mínimo, máximo, média e desvio padrão. Foi aplicado o teste do qui-quadrado para comparação de proporção a fim de comparar os percentuais encontrados nas variáveis independentes.

A normalidade do nível de hemoglobina e hematócrito no sangue dos pacientes foi avaliada através do teste de Shapiro-Wilk e, nos casos em que a normalidade foi indicada, aplicou-se o teste de Student para amostras pareadas a fim de comparar as médias da hemoglobina e do hematócrito entre os períodos pré-operatório e pós- imediato após a 6ª semana.

Na comparação da prevalência de trombo, foi construída a tabela de contingência e aplicado o teste Exato de Fisher. Todas as conclusões foram tiradas considerando o nível de significância de 5%.

3.5.3 Procedimentos éticos

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Pernambuco e Conselho Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) do Ministério da Saúde CAAE: 66155517. 66155517.2.0000.5208 (ANEXO B). A obtenção do Consentimento Livre e Esclarecido foi realizada pelo pesquisador principal e coinvestigadores, constando das etapas contidas no documento (APÊNDICE B), seguindo as orientações da Resolução 466/12 do Ministério da Saúde.

3.6 Proteção para os indivíduos envolvidos no estudo

Todos os dados coletados foram armazenados em arquivos sobre responsabilidade do pesquisador, que os manteve em sigilo.

No que se refere à ética em pesquisa envolvendo seres humanos, o estudo apoiou-se nos cinco referenciais da bioética, quais sejam: autonomia, não maleficência, beneficência, justiça e equidade.

4 RESULTADOS

Na tabela 1, são apresentados a distribuição referente à idade e ao gênero dos pacientes. A idade variou de 18 a 71 anos com média \pm desvio padrão (49,2 \pm 14,7). A maioria é do gênero feminino 19 (51,4%) e com idade de até 59 anos, com média de 26 (70,3%). O teste de comparação de proporção foi significativo no fator idade (p -valor = 0,014), indicando que as proporções entre os gêneros são semelhantes, enquanto que o percentual em cada faixa etária avaliada não foi significativo.

Tabela 1. Distribuição dos pacientes segundo o gênero e a idade.

Fator avaliado	n	Desvio padrão	%	p-valor ¹
Gênero				
Masculino	18		48,6	0,869
Feminino	19		51,4	
Idade				
Até 59 anos	26		70,3	0,014
60 anos ou mais	11		29,7	
Mínimo-Máximo		18-71		-
Média \pm Desvio padrão		49,2 \pm 14,7		-

¹p-valor do teste do qui-quadrado para comparação de proporção (se p -valor < 0,05 os percentuais dos níveis do fator avaliado diferem significativamente).

Na tabela 2, são apresentados a incidência de trombo no 6º dia de pós-operatório, bem como, na 6ª semana de avaliação. Verifica-se que no 6º dia havia uma maior incidência do TEV (21,6%), enquanto que na 6ª semana havia uma redução para 8,1%, porém o teste de homogeneidade não foi significativo (valor- p^1 = 0,102), indicando que a distribuição da TEV no 6º dia e na 6ª semana foram semelhantes. Observou-se também que do total dos pacientes avaliados apenas 2,6% apresentaram TVP tanto no 6º dia como na 6ª semana de avaliação.

Tabela 2. Incidência de trombo segundo o período avaliado.

Fator avaliado	Período avaliado		p-valor ¹
	6º dia	6ª semana	
TEV	8 (21,6%)	3 (8,1%)	0,102
Sim			
Não	29 (78,4%)	34 (94,9%)	
TVP	1 (2,7%)	1 (2,7%)	1,000
Sim			
Não	36 (97,3%)	36 (97,3%)	

¹p-valor do teste do qui-quadrado para homogeneidade

A tabela 3, mostra a análise descritiva do hematócrito e da hemoglobina segundo o período da avaliação. Verifica-se que a média de hematócrito sofre uma redução significativa entre os períodos pré e o pós-operatório imediato (média de 39,81 no pré e 31,86 no pós-imediato, p-valor < 0,001), sendo que a 6ª semana pós-operatória, há um aumento significativo na média do hematócrito (média = 39,39, p-valor < 0,001), chegando a ser estatisticamente semelhante à média do período pré-operatório (p-valor = 0,476).

Para a hemoglobina, temos uma redução significativa no pós-operatório imediato (média de 13,81 no pré-operatório e 11,10 no pós-operatório imediato, p-valor < 0,001), sendo que na 6ª semana a média de hemoglobina volta a aumentar de forma significativa (média = 13,17, p-valor = 0,001), mas fica estatisticamente menor do que a do início do tratamento (p-valor < 0,001).

Tabela 3. Análise descritiva do hematócrito e da hemoglobina durante os períodos pré e pós-operatórios e na 6ª semana pós-operatória.

Medida avaliada	Período de avaliação		
	Pré-operatório	Pós-operatório	6ª semana pós-operatória
Hematócrito (HT)	39,81 ^a ± 4,30	31,86 ± 3,93	39,39 ^a ± 3,40
Hemoglobina (HB)	13,81 ± 1,38	11,10 ± 1,36	13,17 ± 1,29

^aas médias são estatisticamente semelhantes (p-valor do teste t de Student = 0,476).

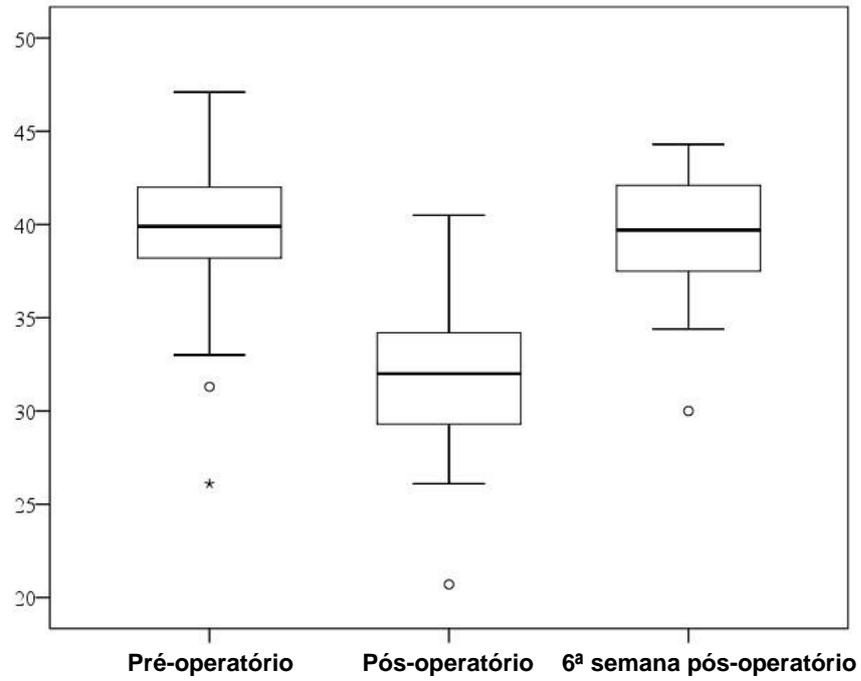


Figura 1. Gráfico de caixa (box-plot) do nível de hematócrito nos três períodos avaliados.

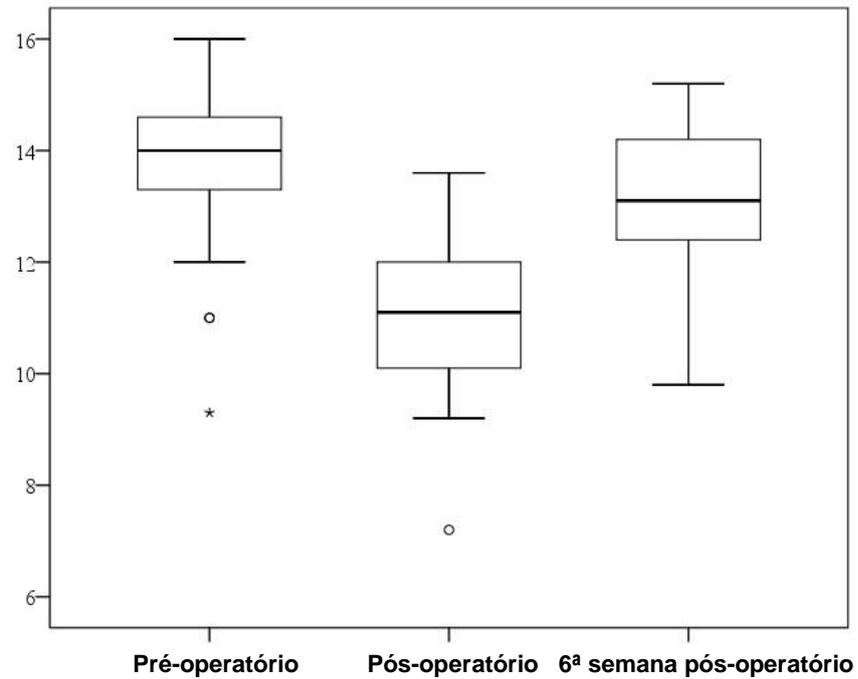


Figura 2. Gráfico de caixa (box-plot) do nível de hemoglobina nos três períodos avaliados.

Na tabela 4, são registrados a distribuição da ocorrência de trombo no sexto dia pós-operatório e na 6ª semana pós-operatória. Constatamos que oito (21,6%) dos pacientes apresentaram trombo no 6º dia pós-operatório, enquanto que na 6ª semana a incidência foi de apenas três (8,1%) casos. Observa-se também que a maior incidência de trombo no pós-operatório foi no grupo de pacientes que fizeram cirurgia bilateral (25,0%), quando comparado com o grupo que fez a cirurgia unilateral (21,7%), porém o teste de independência não foi significativo (p -valor = 1,00), demonstrando que as prevalências de trombo nos dois grupos avaliados são semelhantes.

Tabela 4. Distribuição da ocorrência de trombo no 6º dia e na 6ª semana pós-operatória.

Bilateralidade	Trombo 6º dia		Trombo 6ª semana	
	Sim	Não	Sim	Não
Não	6 (21,7%)	23 (78,3%)	2 (6,9%)	27 (93,1%)
Sim	2 (25,0%)	6 (75,0%)	1 (12,5%)	7 (87,5%)
<i>p</i> -valor ¹	1,000		0,530	

¹ p -valor do teste Exato de Fisher (se p -valor < 0,05 a prevalência de trombo difere entre os grupos de bilateralidade e unilateralidade).

Não houve episódio de sangramento de ferida operatória nenhum critério de sangramento de acordo com o NICE.

5 DISCUSSÃO

Este trabalho teve como objetivo avaliar a aspirina como droga profilática associada a meias elástica de compressão e deambulação precoce em pacientes submetidos à artroplastia total do quadril como uma opção segura, de baixo custo, fácil acesso e com riscos de sangramento comparáveis a outras drogas.

5.1 Justificativa do estudo: a busca do tratamento ideal

A profilaxia ideal para as doenças tromboembólicas continua sendo um desafio principalmente em cirurgias ortopédicas de grande porte como a artroplastia total de quadril. A associação de fatores químicos e mecânicos como as meias de compressão, deambulação precoce e botas de compressão pneumáticas apesar de eficazes não apresentam consenso quanto ao uso, variando de acordo com o protocolo de cada serviço.

A profilaxia química ideal deve ser efetiva na prevenção da formação do trombo, seja atuando na agregação plaquetária ou na cascata de coagulação, ter a menor incidência possível de complicações pós-operatórias em feridas ou sangramentos gastrointestinais, ser de baixo custo principalmente em países subdesenvolvidos ou em desenvolvimento. Até então não há um protocolo universal sobre a melhor droga e, de acordo com a classificação descrita pelo GRADE, não existe quimioprofilaxia de recomendação IA.^{6,7,10,12,20}.

No Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco, local do estudo, bem como em todo Brasil há dificuldade de adesão ao esquema profilático em pacientes submetidos a ATQ principalmente devido ao alto custo de drogas como a Heparina de baixo peso molecular, Inibidores do fator Xa como o rivaroxabana ou dabigatrana. Associa-se o fato de drogas de menor custo como o Varfarin ter um risco de sangramento maior e necessitar controle laboratorial através do INR, exigindo maior tempo de permanência hospitalar. Baseados nestes fatores, justifica-se o estudo da aspirina como profilaxia química para DTE por se mostrar uma droga adequada ao perfil da população em estudo, segura quanto a sangramentos de ferida pós-operatória ou sangramentos gastrointestinais e de fácil acesso para a população estudada.

A aplicabilidade clínica do estudo está no fato de se criar no serviço de Ortopedia e Traumatologia do HC- UFPE o protocolo de condutas para prevenção de eventos tromboembólicos em pacientes submetidos a ATQ.

5.2 Metodologia e delineamento do estudo

Estudo analítico prospectivo realizado no período de março a junho de 2017, no qual foram selecionados 40 pacientes para realização de artroplastia total de quadril com risco cardiovascular entre 1 e 2 pelos critérios de Goldman et al.⁴⁹. Um paciente foi excluído por complicação transoperatória de fratura de acetábulo, e outros dois por não adesão ao esquema profilático proposto. Foram então estudados 37 pacientes com indicação de artroplastia total de quadril (ATQ) por artrose primária ou secundária, sendo todos de alto risco para eventos tromboembólicos segundo os critérios recomendados por Caiafa et al.^{22,23}. A profilaxia instituída utiliza aspirina na dose de 650 mg ao dia, dividido em duas tomadas de 325 mg com intervalo de 12 horas, durante 30 dias, sendo iniciada 12 horas após o término do procedimento. Os pacientes após a cirurgia fizeram uso, ainda na sala de recuperação pós-anestésica, de meias de compressão elástica nos membros inferiores, e a seguir, foram orientados a realizar deambulação logo no primeiro dia de pós-operatório assistidos pela equipe de fisioterapia. As normas de inclusão para a seleção dos pacientes enquadraram aqueles classificados com risco cardiovascular entre 1 e 2 pelos critérios de Goldman et al.⁴⁹, e com alto risco para doenças tromboembólicas segundo os critérios de Caiafa et al.^{22,23}. Foram excluídos pacientes de baixo e médio risco para doenças tromboembólicas, bem como os pacientes em uso prévio de anticoagulante, episódios recentes de sangramento gastrointestinal, doenças hematológicas prévias e cirurgias de revisão.

Os pacientes foram submetidos a artroplastia total do quadril, sob raquianestesia, pelo acesso posterolateral e em decúbito contralateral ao lado operado. A seguir, na sala de recuperação pós-anestésica foram colocadas as meias elásticas de média compressão, e após 12 horas foi iniciada a aspirina 650 mg via oral em duas tomadas de 325 mg durante 30 dias. A deambulação foi supervisionada pela equipe de fisioterapia no primeiro dia pós-operatório, sendo tolerado a carga da marcha conforme a dor do paciente. Os critérios adotados para diagnóstico de

sangramento no pós-operatório foram os recomendados pelo *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), que incluem morte do paciente, queda de mais de dois pontos na hemoglobina, hemotransfusão de mais de dois concentrados de hemácias, necessidade de reabordagem cirúrgica por hematoma de ferida operatória ou sinal de sangramento retroperitoneal, craniano ou torácico.^{23,24}

No 6º dia pós-operatório os pacientes foram submetidos a uma ultrassonografia com dopplerfluxometria (USG Doppler) venosa para verificação de tromboembolismo venoso abaixo da veia poplítea e examinados para identificação de algum sinal ou sintoma de doença tromboembólica. Os exames de imagens foram conduzidos por dois radiologistas com experiência em ultrassonografia com Doppler e cada caso identificado foi confirmado por ambos.

Considerando o período de pico de incidência de doenças tromboembólicas em cirurgias ortopédicas entre o 6º e o 28º dia,^{16,23} os pacientes foram submetidos a um novo exame por USG Doppler na sexta semana pelos mesmos radiologistas utilizando o mesmo protocolo e interrogados sobre eventos de sangramento gastrointestinal ou de ferida operatória, tendo realizado novo hemograma para análise de hematócrito e hemoglobina.

Para avaliação de DTE, foi utilizada a variável qualitativa presença de trombo em sistema venoso abaixo da veia poplítea em um ou ambos os membros, sendo esses sintomáticos ou não confirmados pelos dois radiologistas participantes do estudo. Por outro lado, para a detecção de sangramento provocado pelo uso da aspirina, consideramos as variáveis quantitativas hematológicas: hematócrito e hemoglobina pré, pós-operatório imediato e tardio (sexta semana), além do exame físico e história de sangramento gastrointestinal ou de ferida operatória relatados pelo paciente.

Para análise dos dados foi construída uma planilha eletrônica Microsoft Excel, a qual foi transportada para o software SPSS, versão 18, onde foi realizada a análise. Para avaliar o perfil dos pacientes em estudo foram calculadas as frequências percentuais das variáveis estudadas e construídas as respectivas distribuições de frequência. Para as variáveis quantitativas foram calculadas as estatísticas mínimo, máximo, média e desvio padrão. Foi aplicado o teste do qui-quadrado para comparação de proporção a fim de comparar os percentuais encontrados nas variáveis independentes.

A normalidade do nível de hemoglobina e hematócrito no sangue dos pacientes foi avaliada através do teste de Shapiro-Wilk e, nos casos em que a normalidade foi indicada, aplicou-se o teste de Student para amostras pareadas a fim de comparar as médias da hemoglobina e do hematócrito entre os períodos pré-operatório e pós-imediato após a 6ª semana.

Na comparação da incidência de trombo, foi construída a tabela de contingência e aplicado o teste Exato de Fisher. Todas as conclusões foram tiradas considerando o nível de significância de 5%.

A não randomização dos pacientes, a falta de grupo controle e a pequena casuística são fatores limitantes do estudo. No entanto, haverá continuidade e seguimento com aumento do número de casos e formulação de grupos tratados com outras drogas, utilizando o mesmo protocolo para comparação de resultados. O objetivo foi comparar o mesmo grupo de pacientes em tempos diferentes (sexto dia e sexta semana), para verificar a segurança e efetividade da aspirina na prevenção da formação de trombose sintomática ou não.

5.3 Avaliação dos resultados

A não padronização de estudos multicêntricos, a heterogeneidade dos grupos estudados e as várias opções de profilaxia química e mecânica são fatores que colaboram para a falta de consenso sobre a profilaxia ideal e universal para pacientes submetidos à artroplastia do quadril.¹⁻³

Chiari et al.⁵⁰, em 2012, apresentaram estudo de metanálise comparando vários protocolos existentes em países diferentes e concluíram que não há consenso sobre o método ideal de profilaxia para DTE em pacientes submetidos à artroplastia de quadril, com diferentes graus de recomendações relativos aos métodos químicos, período de uso e critérios clínicos.

Com o objetivo de tornar a amostra mais homogênea em nosso estudo, foram selecionados pacientes de risco cardiovascular grau 1 a 2 pelos critérios de Goldman et al.⁴¹, e, considerando os critérios propostos por Caiafa et al.^{22,23}, publicados em 2001, todos foram considerados de alto risco para doenças tromboembólicas. Além disso, nenhum paciente incluído possuía história pregressa de sangramento gastrointestinal ou uso prévio de algum anticoagulante.

O uso da aspirina como profilaxia química para eventos tromboembólicos em pacientes submetidos a ATQ vem sendo relatado com sucesso desde a década de 90. No ano de 1990, McCardel et al.⁵¹, publicaram um trabalho prospectivo utilizando a aspirina como profilaxia e a USG Doppler para rastreamento da presença de trombos em membros inferiores, tendo constatado incidência de TVP em 5,7% de 159 pacientes submetidos à ATQ. No nosso estudo, com uma metodologia semelhante, verificamos 2,7% de TVP tanto na avaliação do 6º dia quanto a 6ª semana pós-operatória.

Ibrahim et al.⁵², analisaram retrospectivamente mais de 28 mil pacientes submetidos à artroplastia total comparando o uso de aspirina e Varfarin. Concluíram que ambas foram eficazes na profilaxia para TEV, enquanto que a aspirina apresentou menor incidência de complicações relacionadas a sangramento do que o Varfarin. Nenhuma complicação relativa ao sangramento gastrointestinal ou de ferida operatória foi registrada em nosso estudo, e após a 6ª semana os níveis de hematócrito e hemoglobina retornaram aos níveis pré-operatórios.

Na metanálise sobre o uso da aspirina como profilaxia no pós-operatório de artroplastia publicada em 2015, An et al.¹⁹, constataram uma incidência de 1,2% de TVP e 0,3% de episódios de sangramento. No estudo atual, verificou uma incidência de 2,6% de TVP tanto no 6º dia, quanto na 6ª semana (um caso). Considerando a incidência de TEV no 6º dia, foram identificados, através do USG Doppler, oito (21,6%) casos e após a 6ª semana apenas três (8,1%) casos, mostrando a resolução do trombo em cinco casos previamente identificados.

Estamos cientes de que a pequena casuística e a falta de grupo controle são fatores limitantes do nosso estudo. Entretanto procuramos tornar o grupo homogêneo em termos de variáveis relacionadas ao perfil epidemiológico dos doentes estudados. A ausência de episódios de sangramento confere segurança à aspirina como droga profilática no pós-operatório de artroplastia total do quadril.

6 CONCLUSÃO

Considerando como significativo os resultados com $p < 0,05$, o trabalho sugere que:

- A aspirina como quimioprofilaxia em pós-operatório de artroplastia total do quadril, associada a meias elásticas de compressão e deambulação precoce, foi eficaz na prevenção do tromboembolismo venoso e doenças tromboembólicas;
- Não houve diferença quanto a incidência de tromboembolismo venoso nem doença tromboembólica tanto no sexto dia, quanto na sexta semana e foi observado regressão do trombo em número absoluto de pacientes após o uso da aspirina;
- Não houve aumento do risco de sangramento agudo ou crônico observados no período de uso da medicação, e os níveis hematimétricos retornaram aos valores estatisticamente semelhantes aos do pré-operatório na sexta semana após o procedimento.

REFERÊNCIAS

1. LIEBERMAN, J. R.; HSU, W. K. Prevention of venous thromboembolic disease after total hip and knee arthroplasty. **The Journal of Bone and Joint Surgery American**, United States, v.87, n. 9, p. 2097-2112, 2005.
2. KOZAK, U.; HALL, M. J.; OWINGS, M. F. National Hospital Discharge Survey: 2000 annual summary with detailed diagnosis and procedure data. **Vital Health Stat**, v. 153, n. 11, p.1-194, 2002.
3. AQUILINA, A. L. et al. Direct thrombin inhibitor (DTI) vs. aspirin in primary total hip and knee replacement using wound ooze as the primary outcome measure. A prospective cohort study. **Hip Int**, v.22, n. 1, p. 22-27, 2012.
4. DURÃO, C. H. et al. Importância do registro nacional de artroplastias na identificação médico legal. **Revista Brasileira de Ortopedia**, Brasil, v.47, n.5, p.651-655, 2012.
5. MOTTA FILHO, G. et al. Registro de artroplastia. **Revista Brasileira de Ortopedia**, Brasil, v.44, n. 2, p., 125-128, 2009.
6. ARCELUS, J. I.; CAPRINI, J. A.; TRAVERSO, C. L. Venous thromboembolism after hospital discharge. **Semin Thromb Hemost**, v.19, supp. 1, p.142-146, 1993.
7. COVENTRY, M. B.; NOLAN, D. R.; BECKENBAUGH, R. D. Delayed prophylactic anticoagulation: a study of results and complications in 2,012 total hip arthroplasties. **The Journal of Bone and Joint Surgery American**, United States, v. 55, n. 7, p. 1487-1492, 1973.
8. HIRSH, J.; LEVINE, M. Prevention of venous thrombosis in patients undergoing major orthopaedic surgical procedures. **BrJ Clin Pract Suppi**, v.65, p.2-8, 1989.
9. LIEBERMAN, J. R.; GEERTS, W. H. Prevention of venous thromboembolism after total hip and knee arthroplasty. **The Journal of Bone and Joint Surgery American**, United States, v.76, n.8, p.1239-1250, 1994.
10. CIAGETT, G. P. et al. Prevention of venous thromboembolism. **Chest**, v.102, supp. 4, p.391S-407S, 1992.

11. KAKKAR, V. V. et al. Natural history of postoperative deepvein thrombosis. **Lancet**, v.2, n. 7614, p. 230-232. 1969.
12. LEYVRAZ, P. E. et al. Prevention of deep vein thrombosis after hip replacement: randomised comparison between unfractionated heparin and low molecular weight heparin. **Br Med J**. v.303, n. 6802, p.543-548, 1991.
13. WROBLEWSKI, B. M.; SINEY, P. D.; WHITE, R. Fatal pulmonary embolism after total hip arthroplasty. Seasonal variation. **Clinical Orthopaedics and Related Research**, United States, v.276, n. 3, p. 222-224,1992.
14. WOLF, L. D.; HOZACK, W. J.; ROTHMAN, R. H. Pulmonary embolism in total joint arthroplasty. **Clinical Orthopaedics and Related Research**, United States, v.288, n. 1, p. 219-233, 1993.
15. PARVIZI, J. et al. Does "excessive" anticoagulation predispose to periprosthetic infection? **Journal Arthroplasty**, United States, v.22, suppl. 2 p. 24-28, 2007.
16. OGONDA, L. et al. Aspirin for thromboprophylaxis after primary lower limb arthroplasty early thromboembolic events and 90 day mortality in 11.459 patients. **The Journal of Bone and Joint Surgery American**, United States, v.98-B, n. 3, p. 341-348, 2016.
17. PARVIZI, J.; KAHL, L. K.; DALSEY, C. Aggressive anticoagulation after tja: an evaluation of the ACCP guidelines for thromboprophylaxis. **J Long Term Eff Med Implants**, v.17, n. 4, p. 359-365, 2007.
18. DANIEL, J. et al. Multimodal thromboprophylaxis following primary hip arthroplasty: the role of adjuvant intermittent pneumatic calf compression. **The Journal of Bone and Joint Surgery American**, United States, 2008;90(5):562-9.
19. AN, V. V. et al. Aspirin as thromboprophylaxis in hip and knee arthroplasty: a systematic review and meta-analysis. **Journal Arthroplasty**, United States, v. 31, n. 11, p. 2608-2616, 2016.
20. FALCK-YTTER, Y. et al. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis. **Chest**. v.141, suppl. 2, p. e278S-e325S, 2012.

21. STEWART, D. W.; FRESHOUR, J. E. Aspirin for the prophylaxis of venous thromboembolic events in orthopedic surgery patients: a comparison of the AAOS and ACCP guidelines with review of the evidence. **Ann Pharmacother**, v.47, n. 1, p. 63-74, 2013.
22. CAIAFA, S. J.; BASTOS, M. Programa de profilaxia do tromboembolismo venoso do Hospital Naval Marcílio Dias: um modelo de educação continuada. **Jornal Vascular Brasileiro**, Brasil, v.1, n. 2, p.103-112, 2002.
23. SAAD, P.F.; NESER, R. A.; SAAD JÚNIOR, R. S autores. **Trombolismo venoso. Programa de autoavaliação**: identificando e avaliando o risco de TVP. Rio de Janeiro: Colégio Brasileiro de Cirurgiões; 2004. p. 4-18.
24. MAcFARLANE, R. G. An enzyme cascade in the blood clotting mechanism, and its function as a biological amplifier. **Nature**, v.202, n. 2, p. 498-499, 1964.
25. DAVIE, E. W.; RATNOFF, O. D. Waterfall sequence for intrinsic blood clotting. **Science**, v.145, n. 3638, p. 1310-1312, 1964.
26. HOFFMAN, M. Remodeling the blood coagulation cascade. **J Thromb Thrombolysis**, v.16, n.1/2, p. 17-20, 2003.
27. FERREIRA, C. N. et al. O novo modelo da cascata de coagulação baseado nas superfícies celulares e suas implicações. **Revista Brasileira de Hematologia Hemoterapia**, v. 32, n. 5, p.416-421, 2010.
28. FRANCO, R. F. Fisiologia da coagulação anticoagulação e fibrinólise. **Medicina**, v.34, n. 7, p. 229-237, 2001.
29. VINE, A. K. Recent advances in haemostasis and thrombosis. **Retina**. v.29, n. 1, p.1-7, 2009.
30. PÉREZ-GÓMEZ, F.; BOVER, R. La nueva cascada de la coagulación y su posible influencia en el difícil equilibrio entre trombosis y hemorragia. **Revista Española Cardiología**, v.60, n. 12, p.1217-1219, 2007.
31. MONROE, D. M.; HOFFMAN, M. The coagulation cascade in cirrosis. **Clin Liver Dis**, v.13, n. 1, p. 1-9, 2009.

32. BOUCHER, B. A. TRAUB, O. Achieving hemostasis in the surgical field. **Pharmacotherapy**, v.29, n. 7, p. 2S-7S, 2009.
33. RIDDEL JR, J. P. et al. Theories of blood coagulation. **J Pediatr Oncol Nurs**. v.24, n. 3, p. 123-131, 2007.
34. MALÝ, M. A. et al. The role of tissue factor in thrombosis and hemostasis. **Physiol Res**, v.56, n. 6, p. 685-695, 2007.
35. SHEARER, M. J. Vitamin K. **Lancet**. v.345, n. 8944, p. 229-234, 1995.
36. GEMMATI, D. et al. Resistance to activated protein C and low levels of protein S activity in nine thrombophilic families: a correct diagnosis. **Blood Coagul Fibrinolysis**. v.8, n. 2, p. 118-123, 1997.
37. BARKER, N. W. et al. Procedure Staff Meet. **Mayo Clinic**. v.16, n. 1, p.33-33, 1941.
38. NICE. **Venous thromboembolism: reducing the venous thromboembolism: reducing the risk for patients in hospital risk for patients in hospital**. National Clinical Guideline Centre. Acute and Chronic Conditions (UK). London: Royal College of Physicians; 2010.
39. KNESEK, D.; PETERSON, T. C.; MARKEL, D. C. Thromboembolic Prophylaxis in Total Joint Arthroplasty. **Thrombosis**, v.1, n. 1, p.1-8, 2012.
40. SACHS, R. A. et al. Does anticoagulation do more harm than good? A comparison of patients treated without prophylaxis and patients treated with low-dose warfarin after total knee arthroplasty. **Journal Arthroplasty**, v.18, n. 4, p. 389-395, 2003.
41. HIRSH, J.; LEVINE, M. N. Low molecular weight heparin. **Blood**, v.79, n. 1, p.1-17, 1992.
42. HULL, R. et al. A comparison of subcutaneous low-molecular-weight heparin with warfarin sodium for prophylaxis against DVT after hip or knee implantation. **The New England Journal of Medicine**, United States, v.329, n.19, p.1370-1376, 1993.

43. WHITE, R. H. Incidence and time course of thromboembolic outcomes following total hip or knee arthroplasty. **Archives of Internal Medicine**, United States, v.158, n. 14, p. 1525-1531, 1998.
44. HIRSH, J. et al. Heparin: mechanism of action, pharmacokinetics, dosing considerations, monitoring, efficacy and safety. **Chest**, v. 102, supp. 4, p.s337-351, 1992.
45. BECKER, R. C.; ANSELL, J. Antithrombotic therapy. An abbreviated reference for clinicians. **Archives of Internal Medicine**, United States, v.155, n. 2, p. 149-161, 1995.
46. BULER, H. R. et al. Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. **The New England Journal of Medicine**, United States, v.349, n.18, p.1695-1702, 2003.
47. PICCINI, J. P. et al. Rivaroxaban, an oral direct factor Xa inhibitor. **Expert Opin Investig Drugs**, v.17, n. 6, p. 925-937, 2008.
48. COGO, A. et al. Non invasive objective tests for the diagnosis of clinically suspected deep-vein thrombosis. **Haemostasis**, v.25, n.1-2, p. 27-39, 1995.
49. GOLDMAN, L. et al. Cardiac risk factors and complications in noncardiac surgery. **Medicine**, v. 57, n.4, p.357-370, 1978.
50. CHIARI, A. et al. Venous thromboembolism and its prophylaxis in elective total hip arthroplasty: an international perspective. **Hip International**, United States, v. 22, n.1, p.1-8, 2012.
51. MCCARDEL, B. R.; LACHIEWICZ, P. F.; JONES, K. Aspirin prophylaxis and surveillance of pulmonary embolism and deep vein thrombosis in total hip arthroplasty. **The Journal of Arthroplasty**, United States, v.5, n.2, p.181-185, 1990.
52. IBRAHIM, J. R. et al. Aspirin an alternative for pulmonary embolism prophylaxis after arthroplasty. **Clinical Orthopaedics and Related Research**, United States, v.472, n.2, p.482-488, 2014.

APÊNDICE A – Preparação do manuscrito: Revista Acta Ortopédica Brasileira

ARTIGO ORIGINAL

ESTUDO PROSPECTIVO DA ASPIRINA COMO PROFILAXIA PARA DOENÇAS TROMBOEMBÓLICAS EM PACIENTES SUBMETIDOS A ARTROPLASTIA TOTAL DO QUADRIL

Raul Carneiro Lins¹, Eptácio Leite Rolim Filho¹, Fernando de Santa Cruz Oliveira¹, Saulo Monteiro dos Santos¹, Tale Lucas Vieira Rolim², Flávio Kreimer¹

¹Universidade Federal de Pernambuco, Departamento de Cirurgia, Serviço de Traumatologia-Ortopedia do Hospital das Clínicas, Recife, PE, Brasil.

²Serviço de Ortopedia do Hospital Otávio de Freitas, Recife, PE, Brasil.

Correspondência: Rua Neto de Mendonça, 230 – apto. 701 – Tamarineira - Recife-PE – 52050-100 - Fone: +55 81 99113-2222 – e-mail: raulclins@hotmail.com

Conflito de interesses: declaro não haver nenhum

Financiamento: declaro não haver nenhum.

RESUMO

Objetivo: avaliar a eficácia da aspirina - associada à deambulação precoce e meias de compressão elástica - como esquema profilático para trombose venosa profunda (TVP) em pacientes submetidos à Artroplastia Total de Quadril (ATQ), bem como analisar a incidência de possíveis sangramentos no pós-operatório. **Método:** Estudo prospectivo realizado em 2017, constituído de 37 pacientes, com indicação de ATQ, de alto risco para Tromboembolismo Venoso. No pós-operatório imediato foram iniciadas a aspirina, meias de compressão elástica e deambulação precoce. Realizou-se uma ultrassonografia com dopplerfluxometria no 6^o dia e na 6^a semana do pós-operatório para constatar tromboembolismo em membros inferiores. Para detectar sangramentos, foram usadas variáveis hematimétricas e critérios clínicos. **Resultados:** A maioria dos pacientes eram mulheres (51,4%) com idade de até 59 (70,3%) anos. No 6^o dia, houve uma prevalência de TVP de 21,6% e, na 6^a semana, uma redução para 8,1% ($p = 0,102$). Apenas 2,6% foram diagnosticados com TVP tanto no 6^o dia como na 6^a semana. Houve um aumento significativo do hematócrito ($p < 0,001$) na 6^a semana estatisticamente semelhante ao momento pré-operatório ($p = 0,476$). No pós-operatório imediato houve uma redução significativa da hemoglobina ($p < 0,001$), contrastando com a sexta semana, quando esses níveis se elevaram para os limites fisiológicos basais. **Conclusão:** A aspirina mostrou-se efetiva como profilaxia química do TEV em pacientes submetidos à ATQ de alto risco. Não houve registro clínico de sangramento no pós-operatório e os níveis hematimétricos também sugeriram não ter havido perdas sanguíneas crônicas associadas.

Palavras-chave: Artroplastia de Quadril; Aspirina, Trombose Venosa/prevenção & controle

ABSTRACT

Objective: to evaluate the effectiveness of aspirin - associated with early deambulation and elastic compression socks - as a prophylactic scheme for deep venous thrombosis (DVT) in patients undergoing Total Hip Arthroplasty(THA), besides to analyse the incidence of bleeding during the post-operative period. **Method:** A prospective study carried out in 2017, consisting of 37 high risk for DVT patients with indication for THA. During the immediate postoperative period, aspirin, elastic compression socks and early deambulation were started. A doppler ultrasound screening was performed on the 6th day and at the 6th week in order to confirm Venous Thromboembolism in lower limbs. Hematimetric variables and clinical criteria were used to detect bleeding. **Results:** The majority of the patients were women (51.4%) up to 59 (70.3%) years old. On the 6th day, there was a DVT prevalence of 21.6% and, at the 6th week, it had reduced to 8.1%, ($p = 0,102$). Only 2.6% were diagnosed with DVT on the 6th day and also at the 6th week. There was a significant increment in hematocrit ($p < 0.001$) at the 6th week, statistically similar to the preoperative period ($p = 0.476$). Within the immediate postoperative period, there was a significant hemoglobin reduction ($p < 0.001$), in contrast to the 6th week, when its levels raised the physiological baseline. **Conclusion:** Aspirin was effective as chemical prophylaxis for VTE in high risk patients that had undergone THA. There was no clinical record of postoperative bleeding and hematimetric levels suggested that there was no chronic bleeding.

Keywords: Arthroplasty, Replacement, Hip; Aspirin; Venous Thrombosis/prevention & control

INTRODUÇÃO

A artroplastia total de quadril (ATQ) tem se tornado o tratamento padrão para os portadores de artrite degenerativa de alto grau, proporcionando melhora da qualidade de vida desses pacientes. Estima-se que, nos Estados Unidos, 350.000 procedimentos desse tipo são realizados por ano.^{1,2} No Reino Unido são realizadas aproximadamente 70.000 cirurgias de reconstrução articular com próteses³ e, no Brasil, estão sendo implantados registros nacionais do uso de próteses que permitirão dados mais definidos sobre tais cirurgias.^{4,5}

Dentre as complicações mais temidas da artroplastia estão as doenças tromboembólicas (DTE), como a trombose venosa profunda (TVP) e o tromboembolismo pulmonar (TEP). Anteriormente ao emprego rotineiro de profilaxia para a DTE, as incidências variavam de 40 a 60% de TVP distal assintomáticas (abaixo da veia poplítea), 15 a 20% de trombose proximal de membros inferiores e 0,5 a 2 % de tromboembolismo pulmonar.^{1,6-14} Com a utilização de drogas, como a heparina de baixo peso molecular, os inibidores da vitamina K e os mais novos inibidores do fator Xa, observou-se uma diminuição significativa da incidência de TVP distal assintomática para próximo de 20% e as sintomáticas para 1-3%.^{3,16,17}

Por outro lado, o uso de tais medicamentos tem ocasionado o aumento na incidência de distúrbios de coagulação com sangramentos de ferida operatória ou gastrointestinais.¹⁸⁻²⁰ É consenso o emprego rotineiro da profilaxia para doenças tromboembólicas em pacientes submetidos a ATQ. Entretanto, até o momento, nem as classes de drogas nem o tempo de uso estão bem estabelecidos para esse fim.^{1-6,15,17} A carência de estudos multicêntricos, variedade de protocolos e fatores de risco para DTE diferentes dentre os pacientes tornam difícil a padronização universal da profilaxia ideal^{17,20}.

O *American College of Chest Physicians (ACCP)*, em sua última atualização em 2012, aprovou pela primeira vez o uso da aspirina como monoterapia para a profilaxia dos pacientes submetidos a artroplastia total de quadril.^{16,18-21} Dentre as vantagens da aspirina estão o baixo custo e a acessibilidade da população a essa droga no sistema público de saúde, bem como não necessitar de manter o paciente internado para controle laboratorial dos possíveis distúrbios de coagulação como ocorre no uso de warfarin^{9,15} Assim como a ACCP, a *American Academy of*

Orthopaedic Surgeons (AAOS) autoriza o uso de aspirina e recomenda a profilaxia mecânica e deambulação precoce associadas para tais pacientes.^{8,9,11,15}

O estudo tem por objetivo avaliar o uso da aspirina como droga isolada na profilaxia em pacientes de baixo e médio risco para DTE submetidos a artroplastia total de quadril, associada a deambulação precoce e meias elásticas de compressão.

MÉTODOS

Estudo analítico prospectivo realizado no período de março a junho de 2017, no qual foram selecionados 40 pacientes para realização de artroplastia total de quadril com risco cardiovascular entre 1 e 2 pelos critérios de Goldman²⁸. Um paciente foi excluído por complicação transoperatória de fratura de acetábulo, e outros dois por não adesão ao esquema profilático proposto. Foram, então, estudados 37 pacientes com indicação de artroplastia total de quadril (ATQ), sendo todos de alto risco para eventos tromboembólicos segundo os critérios recomendados por Caiafa e Bastos²². O tratamento profilático instituído utiliza aspirina na dose de 650 mg ao dia, dividido em duas tomadas de 325 mg com intervalo de 12 horas, durante 30 dias. Os pacientes, após a cirurgia, fizeram uso, ainda na sala de recuperação pós-anestésica, de meias de compressão elástica nos membros inferiores, e, a seguir, foi orientado aos pacientes realizar deambulação logo no primeiro dia de pós-operatório. As normas de inclusão para a seleção dos pacientes enquadraram aqueles classificados com risco cardiovascular entre 1 e 2 pelos critérios de Goldman, e com alto risco para doenças tromboembólicas segundo os critérios de Caiafa e Bastos²². Foram excluídos pacientes de baixo e médio risco para doenças tromboembólicas, bem como, os pacientes em uso prévio de anticoagulante, episódios recentes de sangramento gastrointestinal, doenças hematológicas prévias e cirurgias de revisão.

Os pacientes foram submetidos a artroplastia total do quadril, sob raquianestesia, pelo acesso posterolateral e em decúbito contralateral ao lado operado. A seguir, na sala de recuperação pós-anestésica foram colocadas as meias elásticas de média compressão, e após 12 horas foi iniciada a aspirina 650 mg via oral em duas tomadas de 325 mg durante 30 dias. A deambulação foi supervisionada pela equipe de fisioterapia no primeiro dia pós-operatório, sendo tolerado a carga da marcha conforme a dor do paciente. Os critérios adotados para diagnóstico de sangramento no pós-operatório foram os recomendados pelo

National Institute for Health and Care Excellence (NICE), que incluem morte do paciente, queda de mais de dois pontos na hemoglobina, hemotransfusão de mais de dois concentrados de hemácias, necessidade de reabordagem cirúrgica por hematoma de ferida operatória ou sinal de sangramento retroperitoneal, craniano ou torácico.²³⁻²⁴

No 6º dia pós-operatório os pacientes foram submetidos a uma ultrassonografia com dopplerfluxometria (USG Doppler) venosa para verificação de trombose venosa profunda baixa, isto é, abaixo da veia poplítea, e examinados para identificação de algum sinal ou sintoma de doença tromboembólica. Os exames de imagens foram conduzidos por dois radiologistas com experiência em ultrassonografia com Doppler e cada caso identificado foi confirmado por ambos.

Considerando o período de pico de incidência de doenças tromboembólicas em cirurgias ortopédicas entre o 6º e o 28º dia,^{16,24} os pacientes foram submetidos a um novo exame por USG Doppler na sexta semana pelos mesmos radiologistas utilizando o mesmo protocolo, interrogados sobre eventos de sangramento gastrointestinal ou de ferida operatória e realizaram novo hemograma para análise de hematócrito e hemoglobina.

Para avaliação de DTE, foi utilizada a variável qualitativa presença de trombo em sistema venoso abaixo da veia poplítea em um ou ambos os membros, sendo esses sintomáticos ou não e confirmados pelos dois radiologistas participantes do estudo. Já para a detecção de sangramento provocado pelo uso da aspirina, consideramos as variáveis quantitativas hematológicas: hematócrito e hemoglobina pré, pós-operatório imediato e tardio (sexta semana), além do exame físico e história de sangramento gastrointestinal ou de ferida operatória relatados pelo paciente.

Este protocolo de pesquisa foi submetido à avaliação e aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do Centro de Ciências da Saúde da UFPE e protocolado sob o CAAE nº 66155517.2.0000.5208. A obtenção do Consentimento Livre e Esclarecido foi realizada pelo pesquisador principal e coinvestigadores, constando das etapas contidas no documento, seguindo as orientações da Resolução 466/12 do Ministério da Saúde.

Para análise dos dados foi construída uma planilha eletrônica Microsoft Excel, a qual foi transportada para o software SPSS, versão 18, onde foi realizada a análise. Para avaliar o perfil dos pacientes em estudo foram calculadas as frequências

percentuais das variáveis estudadas e construídas as respectivas distribuições de frequência. Para as variáveis quantitativas foram calculadas as estatísticas mínimo, máximo, média e desvio padrão. Foi aplicado o teste do qui-quadrado para comparação de proporção a fim de comparar os percentuais encontrados nas variáveis independentes.

A normalidade do nível de hemoglobina e hematócrito no sangue dos pacientes foi avaliada através do teste de Shapiro-Wilk e, nos casos em que a normalidade foi indicada, aplicou-se o teste de Student para amostras pareadas a fim de comparar as médias da hemoglobina e do hematócrito entre os momentos pré-operatório, pós-imediato e pós 6ª semana.

Na comparação da prevalência de trombo, foi construída a tabela de contingência e aplicado o teste Exato de Fisher. Todas as conclusões foram tiradas considerando o nível de significância de 5%.

RESULTADOS

Na tabela 1, são apresentados a distribuição referente a idade e ao gênero dos pacientes. A idade variou de 18 a 71 anos com média \pm desvio padrão (49,2 \pm 14,7). A maioria é do gênero feminino 19 (51,4%) e com idade de até 59 anos 26 (70,3%). O teste de comparação de proporção foi significativo no fator idade (p -valor = 0,014), indicando que as proporções entre os gêneros são semelhantes, enquanto que o percentual em cada faixa etária avaliada não foi significativo.

Tabela 1. Distribuição dos pacientes segundo o gênero e a idade.

Fator avaliado	n	%	p-valor ¹
Gênero			
Masculino	18	48,6	0,869
Feminino	19	51,4	
Idade			
Até 59 anos	26	70,3	0,014
60 anos ou mais	11	29,7	
Mínimo-Máximo	18-71		-
Média \pm Desvio padrão	49,2 \pm 14,7		-

¹p-valor do teste do qui-quadrado para comparação de proporção (se p -valor < 0,05 os percentuais dos níveis do fator avaliado diferem significativamente).

Na tabela 2, são apresentados a prevalência de trombo no 6º dia de pós-operatório, bem como, na 6ª semana de avaliação. Verifica-se que no 6º dia havia uma maior prevalência do TEV (21,6%), enquanto que na 6ª semana havia uma redução para 8,1%, porém o teste de homogeneidade não foi significativo (valor-p¹ = 0,102), indicando que a distribuição da TEV no 6º dia e na 6ª semana foram semelhantes. Observou-se, também, que do total dos pacientes avaliados apenas 2,6% apresentaram TVP tanto no 6º dia como na 6ª semana de avaliação.

Tabela 2. Prevalência de trombo segundo o período avaliado.

Fator avaliado	Período avaliado		p-valor ¹
	6º dia	6ª semana	
TEV			
Sim	8(21,6%)	3(8,1%)	0,102
Não	29(78,4%)	34(94,9%)	
TVP			
Sim	1(2,6%)	1(2,6%)	1,000
Não	37(97,4%)	37(97,4%)	

¹p-valor do teste do qui-quadrado para homogeneidade

Na tabela 3, a análise descritiva do hematócrito e da hemoglobina segundo o momento da avaliação. Verifica-se que a média de hematócrito sofre uma redução significativa entre o momento pré e o pós-operatório (média de 39,81 no pré passa para 31,86 no pós-imediato, p-valor < 0,001), sendo que, após a 6ª semana pós-operatória, há um aumento significativo na média do hematócrito (média = 39,39, p-valor < 0,001), chegando a ser estatisticamente semelhante à média do período pré-operatório (p-valor = 0,476).

Para a hemoglobina temos uma redução significativa entre os períodos pré-operatório e o pós-operatório (média de 13,81 no pré passa para 11,10 no pós-imediato, p-valor < 0,001), sendo que, na 6ª semana, a média de hemoglobina volta a aumentar de forma significativa (média = 13,17, p-valor = 0,001), mas fica estatisticamente menor do que a do início do tratamento (p-valor < 0,001).

Tabela 3. Análise descritiva do hematócrito e da hemoglobina durante o período pré-operatório, pós e na 6ª semana.

Medida avaliada	Período de avaliação		
	Pré-operatório	Pós-operatório	6ª semana
Hematócrito (HT)	39,81 ^a ±4,30	31,86±3,93	39,39 ^a ±3,40
Hemoglobina (HB)	13,81±1,38	11,10±1,36	13,17±1,29

^aas médias são estatisticamente semelhantes (p-valor do teste t de Student = 0,476).

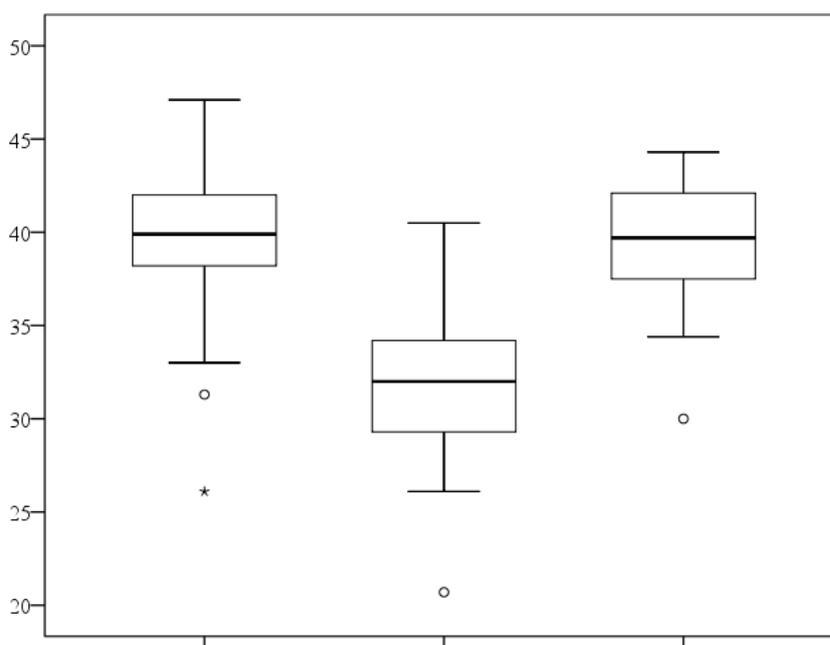


Figura 1. Gráfico de caixa (box-plot) do nível de hematócrito nos três períodos avaliados.

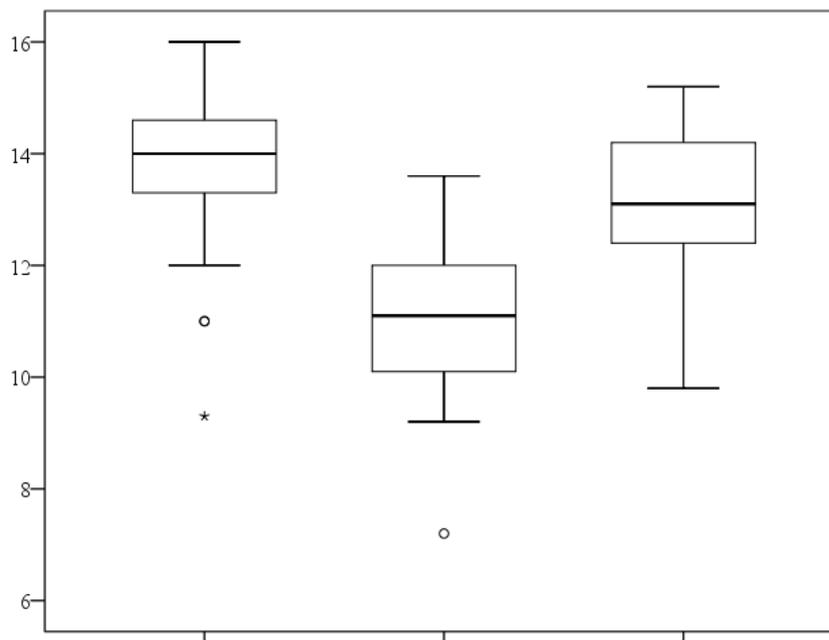


Figura 2. Gráfico de caixa (box-plot) do nível de hemoglobina nos três períodos avaliados.

Na tabela 4, são registrados a distribuição da ocorrência de trombo no pós-operatório imediato e na 6ª semana após a cirurgia. Constatamos que oito (21,6%) dos pacientes apresentaram trombo no pós-operatório, enquanto que na 6ª semana a prevalência foi de apenas três (8,1%) casos. Observa-se, também, que a maior prevalência de trombo no pós-operatório foi no grupo de pacientes que fizeram cirurgia bilateral (25,0%), quando comparado com o grupo que fez a cirurgia unilateral (21,7%), porém, o teste de independência não foi significativo (p -valor = 1,00), demonstrando que as prevalências de trombo nos dois grupos avaliados são semelhantes.

Tabela 4. Distribuição da ocorrência de trombo no 6º dia e na 6ª semana de pós-operatória.

Bilateralidade	Trombo 6º dia		Trombo 6ª semana	
	Sim	Não	Sim	Não
Não	6(21,7%)	23(78,3%)	2(6,9%)	27(93,1%)
Sim	2(25,0%)	6(75,0%)	1(12,5%)	7(87,5%)
<i>p</i> -valor ¹	1,000		0,530	

¹ p -valor do teste Exato de Fisher (se p -valor < 0,05 a prevalência de trombo difere entre os grupos de bilateralidade e unilateralidade).

Não houve episódio de sangramento de ferida operatória ou nenhum critério de sangramento de acordo com o NICE.

DISCUSSÃO

A não padronização de estudos multicêntricos, a heterogeneidade dos grupos estudados e as várias opções de profilaxia química e mecânica são fatores que colaboram para a falta de consenso sobre a profilaxia ideal e universal para pacientes submetidos a artroplastia do quadril.¹⁻³

Chari et al.²⁶, em 2012, apresentaram estudo de meta-análise comparando vários protocolos existentes em países diferentes e concluíram que não há consenso sobre o método ideal de profilaxia para DTE em pacientes submetidos a artroplastia de quadril com diferentes graus de recomendações relativos aos métodos químicos, período de uso e critérios clínicos.

Com o objetivo de tornar a amostra mais homogênea em nosso estudo, foram selecionados pacientes de risco cardiovascular grau 1 a 2 pelos critérios de Goldman²⁸, e, considerando os critérios propostos por Caiafa e Bastos²² publicados em 2001, todos foram considerados de alto risco para doenças tromboembólicas. Além disso, nenhum paciente incluído possuía história pregressa de sangramento gastrointestinal ou uso prévio de algum anticoagulante.

O uso da aspirina como profilaxia química para eventos tromboembólicos em pacientes submetidos a ATQ vem sendo relatado com sucesso desde a década de 90. No ano de 1990, McCardel et al.²⁷ publicou um trabalho prospectivo utilizando a aspirina como profilaxia e a USG Doppler para rastreamento da presença de trombos em membros inferiores e constataram uma incidência de TVP em 5,7% de 159 pacientes submetidos a ATQ. No nosso estudo, com uma metodologia semelhante, verificamos 2,6% de TVP tanto na avaliação do 6º dia quanto após 6ª semanas pós-operatória.

Ibrahim et al.²⁵ em 2013, analisaram retrospectivamente mais de 28 mil pacientes submetidos a artroplastia total comparando o uso de aspirina e warfarin e concluíram que ambas eram equivalentes na profilaxia para TEV, enquanto que a aspirina apresentou menor incidência de complicações relacionadas a sangramento do que o warfarin. Nenhuma complicação relativa ao sangramento gastrointestinal ou de ferida operatória foi registrada em nosso estudo, e após a 6ª semana os níveis de hematócrito e hemoglobina retornaram aos níveis pré-operatórios.

Na metanálise sobre o uso da aspirina como profilaxia no pós-operatório de artroplastia publicada, em 2015, An et al.¹⁵ constataram uma incidência de 1,2% de TVP e 0,3% de episódios de sangramento. No estudo atual, verificou uma incidência de 2,6% de TVP tanto no 6º dia, quanto na 6ª semana (um caso). Considerando a incidência de TEV no 6º dia, foram identificados, através do USG Doppler, oito (21,6%) casos e após a 6ª semana apenas três (8,1%) casos, mostrando a resolução do trombo em cinco casos previamente identificados.

Estamos cientes de que a pequena casuística e a falta de grupo controle são fatores limitantes do nosso estudo. Entretanto procuramos tornar o grupo homogêneo em termos de variáveis relacionadas ao perfil epidemiológico dos doentes estudados. A ausência de episódios de sangramento confere segurança à aspirina como droga profilática no pós-operatório de artroplastia total do quadril.

CONCLUSÃO

Nosso estudo recomenda o uso da aspirina como agente químico na profilaxia do tromboembolismo venoso em pacientes submetidos a artroplastia total do quadril, bem como o uso de métodos de profilaxia mecânica e deambulação precoce dentro de 24 horas de pós-operatório.

REFERÊNCIAS

1. Lieberman JR, Hsu WK. Prevention of venous thromboembolic disease after total hip and knee arthroplasty. *J Bone J Surg.* 2005;87(9):2097-2112.
2. Kozak U, Hall MJ, Owings MF. National Hospital Discharge Survey: 2000 annual summary with detailed diagnosis and procedure data. *Vital Health Stat.* 2002;153(11):1-194.
3. Aquilina AL, Brunton LR, Whitehouse MR, Sullivan N, Blom A. Direct thrombin inhibitor (DTI) vs. aspirin in primary total hip and knee replacement using wound ooze as the primary outcome measure. A prospective cohort study. *Hip Int.* 2012;22(1):22-7.
4. Durão CH, Pinto R, Ribeiro C, Vieira D. Importância do registro nacional de artroplastias na identificação médico legal. *Rev Bras Ortop.* 2012;47(5):651-5.
5. Motta Filho G, Galvão MV, Monteiro M, Cohen M, Brandão B. Registro de artroplastia. *Rev Bras Ortop.* 2009;44(2):125-8.
6. Arcelus JI, Caprini JA, Traverso CI. Venous thromboembolism after hospital discharge. *Semin Thromb Hemost.* 1993;19(Suppl 1):142-6.
7. Coventry MB, Nolan DR, Beckenbaugh RD. Delayed prophylactic anticoagulation: a study of results and complications in 2,012 total hip arthroplasties. *J Bone Joint Surg Am.* 1973;55:1487-92.
8. Hirsh J, Levine M. Prevention of venous thrombosis in patients undergoing major orthopaedic surgical procedures. *BrJ Clin Pract Suppl.* 1989;65:2-8.
9. Lieberman JR, Geerts WH. Prevention of venous thromboembolism after total hip and knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 1994;76:1239-50.
10. Ciagett GP, Anderson FA Jr, Levine MN, Salzman EW, Wheeler HB. Prevention of venous thromboembolism. *Chest.* 1992;102(4 Suppl):391S-407S.
11. Kakkar VV, Howe CT, Flanc C, Clarke MB. Natural history of postoperative deep-vein thrombosis. *Lancet.* 1969;2(7614):230-2.
12. Leyvraz PE, Bachmann F, Hoek J, Buiier HR, Postel M, Samama M, et al. Prevention of deep vein thrombosis after hip replacement: randomised comparison between unfractionated heparin and low molecular weight heparin. *Br Med J.* 1991;303(6802):543-8.
13. Wroblewski BM, Siney PD, White R. Fatal pulmonary embolism after total hip arthroplasty. Seasonal variation. *Clin Orthop Relat Res.* 1992;276(3):222-4.

14. Wolf LD, Hozack WJ, Rothman RH. Pulmonary embolism in total joint arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 1993;288(1):219-33.
15. An VV, Phan K, Levy YD, Bruce WJ. Aspirin as thromboprophylaxis in hip and knee arthroplasty: a systematic review and meta-analysis. *J Arthroplasty.* 2016;31(11):2608-16.
16. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, Curley C, Dahl OE, Schulman S, et al. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis. 9th ed. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice guidelines. *Chest.* 2012;141(2 Suppl):e278S-e325S.
17. Ogonda L, Hill J, Doran E, Dennison J, Stevenson M, Beverland D. Aspirin for thromboprophylaxis after primary lower limb arthroplasty early thromboembolic events and 90 day mortality in 11.459 patients. *Bone Joint J.* 2016;98-B(3):341–8.
18. Parvizi J, Ghanem E, Joshi A, Sharkey PF, Hozack WJ, Rothman RH. Does "excessive" anticoagulation predispose to periprosthetic infection? *J Arthroplasty.* 2007;22(6 Suppl 2):24-8.
19. Parvizi J, Kahl LK, Dalsey C. Aggressive anticoagulation after tja: an evaluation of the accp guidelines for thromboprophylaxis. *J Long Term Eff Med Implants.* 2007;17(4):359-65.
20. Daniel J, Pradhan A, Pradhan C, Ziaee H, Moss M, Freeman J, et al. Multimodal thromboprophylaxis following primary hip arthroplasty: the role of adjuvant intermittent pneumatic calf compression. *J Bone Joint Surg Br.* 2008;90(5):562-9.
21. Stewart DW, Freshour JE. Aspirin for the prophylaxis of venous thromboembolic events in orthopedic surgery patients: a comparison of the AAOS and ACCP guidelines with review of the evidence. *Ann Pharmacother.* 2013;47(1):63-74.
22. Caiafa SJ, Bastos M. Programa de profilaxia do tromboembolismo venoso do Hospital Naval Marcílio Dias: um modelo de educação continuada. *J Vasc Br* 2002;1(2):103-12.
23. Venous thromboembolism: reducing the venous thromboembolism: reducing the risk for patients in hospital risk for patients in hospital. National Clinical Guideline Centre – Acute and Chronic Conditions (UK). London: Royal College of Physicians (UK); 2010.

24. White RH, Romano PS, Zhou H, Rodrigo J, Bargar W. Incidence and time course of thromboembolic outcomes following total hip or knee arthroplasty. *Arch Intern Med.* 1998;158(14):1525-31.
25. Ibrahim J. Raphael MD, Eric H. Tischler BA, Ronald Huang MD, Richard H. Rothman MD, PhD, William J. Hozack MD, Javad Parvizi MD, FRCS. Aspirin An Alternative for Pulmonary Embolism Prophylaxis After Arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*
26. Chiari A, Khokhar A, Murray D, MvNally M, Panditt H. Venous thromboembolism and its prophylaxis in elective total hip arthroplasty : na international perspective. *Hip international* 2012; 22(01) : 1-8
27. McCardel BR, Lachiewicz PF, Jones K. Aspirin prophylaxis and surveillance of pulmonar embolism and deep vein thrombosis in total hip arthroplasty. *Journal of Arthroplasty*, 1990 Jun; 5 (2): 181-185
28. Goldman L, Caldera DL, Nussbaun SR, Southwick FS. Cardiac risk factors and complications in noncardiac surgery. *Medicine* 1978; 57:357-70

APÊNDICE B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

(PARA MAIORES DE 18 ANOS OU EMANCIPADOS - Resolução 466/12)

Convidamos o (a) Sr. (a) para participar como voluntário (a) da pesquisa intitulada: “ESTUDO PROSPECTIVO DA ASPIRINA COMO PROFILAXIA PARA DOENÇAS TROMBOEMBÓLICAS EM PACIENTES SUBMETIDOS A ARTROPLASTIA TOTAL DO QUADRIL.”, que está sob a responsabilidade do pesquisador Raul Carneiro Lins.

Pesquisador Responsável: Raul Carneiro Lins. - Endereço do Pesquisador Responsável: Rua Neto Mendonça, 230, apt 701 – CEP: 52050-100 - Tamarineira - Recife-PE. – Telefone: (81) 2126-8519. Email: raulclins@hotmail.com, para contato do pesquisador responsável (inclusive ligações a cobrar), está sob a orientação de: Dr. Flávio Kreimer e sob auxílio do estudante de graduação em medicina – UFPE: Fernando de Santa Cruz Oliveira. Telefones para contato: (81) 2126.8519/ 2126-8518 / 99113-2202 / (81)986603110.

Este Termo de Consentimento pode conter alguns tópicos que o/a senhor/a não entenda. Caso haja alguma dúvida, pergunte à pessoa a quem está lhe entrevistando, para que o/a senhor/a esteja bem esclarecido (a) sobre tudo que está respondendo. Após ser esclarecido (a) sobre as informações a seguir, caso aceite em fazer parte do estudo, rubrique as folhas e assine ao final deste documento, que está em duas vias. Uma delas é sua e a outra é do pesquisador responsável. Em caso de recusa o (a) Sr. (a) não será penalizado (a) de forma alguma. Também garantimos que o (a) Senhor (a) tem o direito de retirar o consentimento da sua participação em qualquer fase da pesquisa, sem qualquer penalidade.

INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA:

EXAME DE ULTRASSONOGRAFIA DOS PACIENTES SUBMETIDOS À ARTROPLASTIA TOTAL DE QUADRIL: serão realizados exames de ultrassonografia dos pacientes submetidos à artroplastia total de quadril entre o quarto e sexto dia pós-operatório e após a sexta semana da cirurgia para avaliar a incidência de TVP oculta. Os pacientes diagnosticados como portadores de trombo em região baixa de membros inferiores serão tratados com a manutenção da aspirina como profilaxia pelo período de 30 dias. Aqueles pacientes diagnosticados com doença tromboembólica sistêmica serão tratados com heparina de baixo peso molecular, na dose de 1mg/kg, duas vezes ao dia e mantidos internados até a regularização do INR até 2,5 vezes.

Informo que estou ciente de que necessito do procedimento cirúrgico citado, pois faço parte do grupo de pacientes diagnosticados com artrose do quadril uni ou bilateral, doença que apresenta problemas sérios à minha qualidade de vida, especialmente no que diz respeito à dificuldade de locomoção em função da dor referida, especialmente, ao caminhar, Estou ciente, também, que necessito do exame de ultrassonografia que será realizado, uma vez que pode ser fundamental para auxiliar na redução do risco de complicações de origens tromboembólicas após a cirurgia.

O médico que lhe atender dará mais explicações, se você julgar necessárias, podendo a qualquer momento fazer suas perguntas.

RISCOS:

Os pacientes submetidos à cirurgia que serão tratados com a profilaxia química com a Aspirina ou com a heparina de baixo peso molecular podem estar sujeitos a sangramentos após a cirurgia, uma vez que este medicamento tem propriedades anticoagulantes. Para reduzir ao máximo esse risco, haverá a presença de um profissional capacitado da área de saúde acompanhando a evolução desses pacientes em todo o período de internamento pós-operatório. Os pacientes, durante a realização do exame de ultrassonografia, podem estar sujeitos à quedas da maca, risco esse que será reduzido com a utilização de macas com grade lateral e equipe de apoio especializada.

BENEFÍCIOS

Compreendo também a importância e os benefícios pelos esclarecimentos que esta pesquisa trará sobre a profilaxia química utilizada nas artroplastias e, conseqüentemente, possíveis melhoras ao quadro pós-operatório dos pacientes, uma vez que o risco de incidência de trombos será reduzido.

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

ACOMPANHAMENTO MÉDICO: O acompanhamento médico será iniciado na sua primeira consulta com o médico ortopedista, o qual você responderá a um questionário para que o médico possa avaliar a indicação do tratamento da cirurgia. Depois você será agendado para realização da cirurgia, conforme a disponibilidade de vagas para cirurgia do Centro Cirúrgico. É importante que você entenda que o procedimento cirúrgico que será realizado é necessário para o tratamento desta condição e, devido a esta cirurgia, estima-se que seja necessário que você fique internado por aproximadamente 6 dias. Este tempo de internação poderá ser maior ou menor que 2 dias e isto dependerá da sua resposta ao tratamento quando houver diagnóstico de doença tromboembólica sistêmica. Durante todo o período da internação você receberá diariamente visita de um médico participante desta pesquisa que informará a você sobre o seu quadro e a previsão de alta. O tempo de permanência do médico durante a visita pode variar, mas em média pode durar 1 hora. O acompanhamento será realizado por meio de consultas que serão agendadas no ambulatório de Ortopedia do Hospital Dom Helder Câmara.

O procedimento médico poderá ser interrompido ante qualquer intercorrência adversa. E, neste caso, pesquisador responsável, ao perceber qualquer risco ou dano

significativos ao participante da pesquisa, previstos ou não neste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, comunicará o fato, imediatamente, ao Sistema CEP/CONEP, que avaliará, em caráter emergencial, a necessidade de adequar ou suspender o estudo.

SEGURO E ASSISTÊNCIA MÉDICA EM CASO DE DANOS: Todo e qualquer dano decorrente desta pesquisa, e que necessite de atendimento médico, ficará a cargo da equipe médica que lhe prestou atendimento nesta Instituição. Seu tratamento e acompanhamento médico independem da sua participação nesta pesquisa. Quaisquer despesas para a sua participação na pesquisa (como por exemplo, as despesas com transporte e alimentação nos dias de atendimento/consulta) serão assumidas pelo pesquisador principal (ressarcimento de despesas). Fica também garantida indenização em casos de danos comprovadamente decorrentes da participação na pesquisa, conforme decisão judicial ou extrajudicial.

CUSTOS: Não haverá qualquer custo ou forma de pagamento para o paciente que aceitar participar desta pesquisa. Você será ressarcido – única e exclusivamente pelo pesquisador principal - de gastos relacionados ao estudo, considerando as despesas decorrentes de transporte e alimentação nos dias em que for necessária a sua presença para consultas ou exames.

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

Em caso de dúvidas relacionadas aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da UFPE no endereço: (Avenida da Engenharia s/n – 1º Andar, sala 4 - Cidade Universitária, Recife-PE, CEP: 50740-600, Tel.: (81) 2126.8588 – e-mail: cepccs@ufpe.br).

(assinatura do pesquisador)



CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO VOLUNTÁRIO (A)

Eu, _____, CPF _____, abaixo assinado, após a leitura (ou a escuta da leitura) deste documento e de ter tido a oportunidade de conversar e ter esclarecido as minhas dúvidas com o pesquisador responsável, concordo em participar do estudo _____ (colocar o nome completo da pesquisa) _____, como voluntário (a). Fui devidamente informado (a) e esclarecido (a) pelo(a) pesquisador (a) sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Foi-me garantido que posso retirar o meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade (ou interrupção de meu acompanhamento/ assistência/tratamento).

Impressão digital

Impressão
digital
(opcional)

Local e data _____

Assinatura do participante: _____

Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimentos sobre a pesquisa

e o aceite do voluntário em participar. (02 testemunhas não ligadas à equipe de pesquisadores):

Nome:	Nome:
Assinatura:	Assinatura:



ANEXO A – Manuscrito aceito para publicação: Revista Acta Ortopédica Brasileira

Enc: [AOB] Decisão editorial - Aceito Entrada x

 **Raul Lins**
para mim ▾

De: Acta Ortopédica Brasileira Acta Ortopédica Brasileira <noreply.ojs@scielo.org>
Enviado: sexta-feira, 17 de novembro de 2017 10:24
Para: Sr. Raul Carneiro Lins
Assunto: [AOB] Decisão editorial - Aceito

Prezado(a) Doutor(a)Sr. Raul Carneiro Lins,

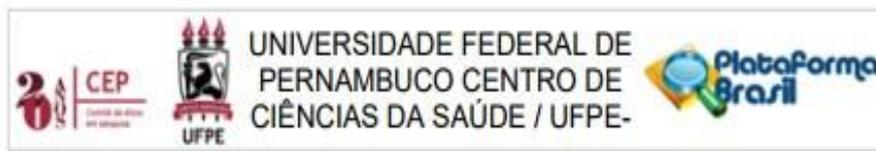
Informamos a V.Sa. que o manuscrito "ESTUDO PROSPECTIVO DA ASPIRINA COMO PROFILAXIA PARA DOENÇAS TROMBOEMBÓLICAS EM PACIENTES SUBMETIDOS A ARTROPLASTIA TOTAL DO QUADRIL" foi aprovado para publicação na Revista Acta Ortopédica Brasileira.

Enviaremos as adequações de forma posteriormente para sua apreciação. Agradecemos sua colaboração e se for de seu interesse, para consulta ao seu artigo após a publicação, acesse no site da SciELO www.scielo.br/aob

Acta Ortopédica Brasileira - Home Page
www.scielo.br



ANEXO B – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ESTUDO PROSPECTIVO DA ASPIRINA COMO PROFILAXIA PARA DOENÇAS TROMBOEMBÓLICAS EM PACIENTES SUBMETIDOS A ARTROPLASTIA TOTAL DO QUADRIL.

Pesquisador: RAUL CARNEIRO LINS

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 66155517.2.0000.5208

Instituição Proponente: CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

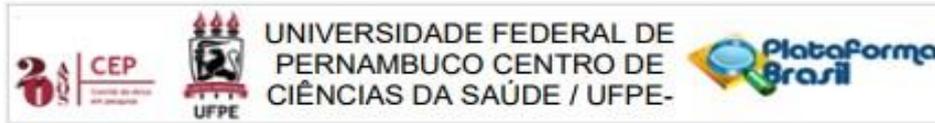
Número do Parecer: 2.062.855

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um projeto de pesquisa do aluno do curso de mestrado em cirurgia Raul Carneiro Lins, do Programa de Pós-Graduação em cirurgia da UFPE, como pré-requisito para obtenção do título de mestre. Tem como orientador o Prof.Dr. Flávio Kreimer.

O desenho do estudo é analítico, longitudinal e prospectivo que objetiva avaliar o uso da aspirina associada ao uso da profilaxia mecânica contínua e deambulação precoce dos pacientes submetidos a artroplastia total do quadril, utilizando a ultrassonografia com dopplerfluxometria para investigação da trombose venosa profunda baixa. Serão analisadas a incidência de trombose venosa profunda, fatores de risco e presença de complicações de ferida operatória decorrente de possíveis sangramentos secundários ao uso da Aspirina. Será realizado no Hospital Metropolitano Dom Hélder Câmara e estima selecionar 38 pacientes com diagnóstico de artrose primária ou secundária de quadril com baixo risco para o desenvolvimento de doença tromboembólica e com indicação de tratamento cirúrgico pela técnica de artroplastia total do quadril (acesso pósterolateral de Moore).

Os pacientes serão operados por uma mesma equipe cirúrgica que utilizará o protocolo de reabilitação e profilaxia para doença tromboembólica com a aspirina administrada na dose de 300 mg de 12 em 12 horas e



Continuação do Parecer: 2.062.855

uso de meias de compressão elástica de forma contínua. Todos os pacientes operados serão submetidos ao exame de ultrassonografia com dopplerfluxometria entre o quarto e sexto dia do pós-operatório e avaliados por dois examinadores.. Os pacientes diagnosticados como portadores de trombo em região baixade membros inferiores assintomáticos, serão tratados com a manutenção da aspirina como profilaxia pelo

período de 30 dias. Os diagnosticados com doença tromboembólica, porém sintomáticos, serão tratados com heparina na dose de 1mg/Kg duas vezes ao dia, e mantidos internados até a regularização do INR até 2,5 vezes o valor normal. Após a sexta semana da cirurgia, período médio de resolução do trombo, todos os pacientes serão reavaliados clínica e radiologicamente para avaliação da resolução de trombos formados previamente, identificação de algum episódio de sangramento sob uso de Aspirina e para verificação de possíveis novos trombos.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo geral:

Avaliar a eficácia da Aspirina como profilaxia de doenças tromboembólicas em pacientes submetidos à artroplastia total do quadril.

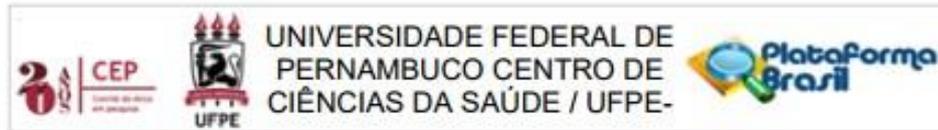
Objetivos específicos:

- Avaliar de maneira prospectiva a incidência e risco relativo de trombose venosa profunda assintomática e de doenças tromboembólicas em pacientes submetidos à artroplastia total de quadril em uso de aspirina como profilaxia na dose de 600mg/dia, durante o período de 30 dias.
- Avaliar a evolução dos pacientes diagnosticados com trombose venosa profunda assintomática, na primeira semana de pós operatório, quanto à resolução radiológica do trombo, através da ultrassonografia com dopplerfluxometria entre a quarta e sexta semana de pós operatório sob o uso da aspirina.
- Verificar a incidência e risco relativo de possíveis eventos de sangramento com o uso prolongado de aspirina profilática.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos : Os pacientes podem estar sujeitos a sangramentos gastrointestinais e de ferida operatória conforme relatos do uso de aspirina em literatura. Para minimizar esse risco, o presente estudo contará com a monitoração clínica periódica dos pacientes.

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do Centro de Ciências da Saúde
Bairro: Cidade Universitária CEP: 50.740-600
UF: PE Município: RECIFE
Telefone: (81)2125-8588 E-mail: cepccs@ufpe.br



Continuação do Parecer: 2.062.855

Benefícios: A profilaxia com uso de heparina de baixo peso molecular assim como os inibidores do fator Xa são de alto custo inviabilizando o acesso pela maioria dos pacientes submetidos ao procedimento de artroplastia. A comprovação de que a aspirina, medicamento de baixo custo, apresente resultados semelhantes na profilaxia de doenças tromboembólicas acarretará benefícios aos pacientes e profissionais da área de saúde.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um estudo cujos resultados poderão contribuir para um melhor conhecimento sobre o uso da aspirina na profilaxia de manifestações tromboembólicas em pacientes submetidos a artroplastia de quadril. Por tratar-se de medicamento de baixo custo, benefícios econômicos poderão contemplar pacientes e serviços de saúde.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Folha de Rosto preenchida de forma adequada

TCLE: Necessita revisão do texto separando as informações do estudo da concordância do voluntário o que dificulta a leitura;

Cronograma : Coleta de dados programada para o período de junho a agosto 2017;

Orçamento estimado em R\$ 800,00 referente a material de escritório sob a responsabilidade do pesquisador;

Carta de Anuência do Hospital Metropolitano Dom Hélder Câmara anexada;

Termo de compromisso e confidencialidade anexado;

Curriculum vitae do pesquisador e orientador anexados.

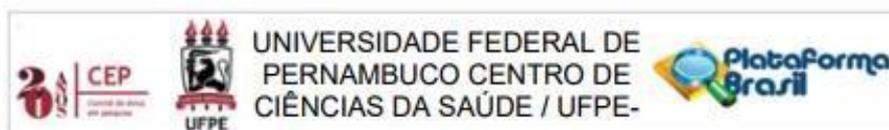
Recomendações:

Sem recomendações

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O pesquisador atendeu as pendências elaboradas no parecer assim como promoveu as alterações no projeto e no TCLE de forma adequada.

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do Centro de Ciências da Saúde
Bairro: Cidade Universitária CEP: 50.740-600
UF: PE Município: RECIFE
Telefone: (81)2126-8588 E-mail: cepccs@ufpe.br



Continuação do Parecer: 2.062.855

Considerações Finais a critério do CEP:

As exigências foram atendidas e o protocolo está APROVADO, sendo liberado para o início da coleta de dados. Informamos que a APROVAÇÃO DEFINITIVA do projeto só será dada após o envio do Relatório Final da pesquisa. O pesquisador deverá fazer o download do modelo de Relatório Final para enviá-lo via "Notificação", pela Plataforma Brasil. Siga as instruções do link "Para enviar Relatório Final", disponível no site do CEP/CCS/UFPE. Após apreciação desse relatório, o CEP emitirá novo Parecer Consubstanciado definitivo pelo sistema Plataforma Brasil.

Informamos, ainda, que o (a) pesquisador (a) deve desenvolver a pesquisa conforme delineada neste protocolo aprovado, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao voluntário participante (Item V.3., da Resolução CNS/MS Nº 466/12).

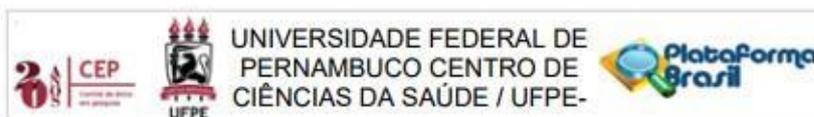
Eventuais modificações nesta pesquisa devem ser solicitadas através de EMENDA ao projeto, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas.

Para projetos com mais de um ano de execução, é obrigatório que o pesquisador responsável pelo Protocolo de Pesquisa apresente a este Comitê de Ética relatórios parciais das atividades desenvolvidas no período de 12 meses a contar da data de sua aprovação (Item X.1.3.b., da Resolução CNS/MS Nº 466/12). O CEP/CCS/UFPE deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (item V.5., da Resolução CNS/MS Nº 466/12). É papel do/a pesquisador/a assegurar todas as medidas imediatas e adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e ainda, enviar notificação à ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária, junto com seu posicionamento.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_876712.pdf	05/05/2017 13:12:53		Aceito
Outros	cartaderesposta.docx	05/05/2017 13:12:31	RAUL CARNEIRO LINS	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tclecorrigido.docx	05/05/2017 13:07:28	RAUL CARNEIRO LINS	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projetodetalhadocorrigido.doc	05/05/2017 13:07:08	RAUL CARNEIRO LINS	Aceito

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do Centro de Ciências da Saúde
 Bairro: Cidade Universitária CEP: 50.740-600
 UF: PE Município: RECIFE
 Telefone: (81)2126-8588 E-mail: cepccs@ufpe.br



Continuação do Parecer: 2.062.855

Outros	vinculoraul.docx	24/03/2017 11:08:54	RAUL CARNEIRO LINS	Aceito
Outros	lattesfernando.pdf	24/03/2017 10:27:28	RAUL CARNEIRO LINS	Aceito
Outros	cartadeanuencia.pdf	24/03/2017 10:26:47	RAUL CARNEIRO LINS	Aceito
Folha de Rosto	folhoderosto.pdf	24/03/2017 10:25:56	RAUL CARNEIRO LINS	Aceito
Outros	curriculoflavio.pdf	20/03/2017 13:46:43	RAUL CARNEIRO LINS	Aceito
Outros	curriculoraul.pdf	20/03/2017 13:46:17	RAUL CARNEIRO LINS	Aceito
Outros	termodeconfidencialidade.pdf	17/03/2017 10:11:22	RAUL CARNEIRO LINS	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RECIFE, 15 de Maio de 2017.

Assinado por:
LUCIANO TAVARES MONTENEGRO
(Coordenador)

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do Centro de Ciências da Saúde
Bairro: Cidade Universitária CEP: 50.740-600
UF: PE Município: RECIFE
Telefone: (81)2126-8588 E-mail: cepccs@ufpe.br