



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO  
CENTRO DE CIÊNCIAS MÉDICAS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIRURGIA

RAUL CARNEIRO LINS

**ESTUDO CLÍNICO RANDOMIZADO DA ASPIRINA EM BAIXA DOSE COMO  
PROFILAXIA PARA DOENÇAS TROMBOEMBÓLICAS EM PACIENTES  
SUBMETIDOS A ARTROPLASTIA TOTAL DO QUADRIL**

Recife  
2023

RAUL CARNEIRO LINS



**ESTUDO CLÍNICO RANDOMIZADO DA ASPIRINA EM BAIXA DOSE COMO  
PROFILAXIA PARA DOENÇAS TROMBOEMBÓLICAS EM PACIENTES  
SUBMETIDOS A ARTROPLASTIA TOTAL DO QUADRIL**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Cirurgia da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor em Cirurgia.

Área de concentração: Cirurgia: Clínica e Experimental

**Orientador:** Prof. Dr. Eptácio Leite Rolim Filho

Recife  
2023



RAUL CARNEIRO LINS

**ESTUDO CLÍNICO RANDOMIZADO DA ASPIRINA EM BAIXA DOSE COMO  
PROFILAXIA PARA DOENÇAS TROMBOEMBÓLICAS EM PACIENTES  
SUBMETIDOS A ARTROPLASTIA TOTAL DO QUADRIL**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Cirurgia da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor em Cirurgia.

Área de concentração: Cirurgia: Clínica e Experimental

Aprovada em: 14/07/2023.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof. Dr. Epiácio Leite Rolim Filho (Orientador)  
Universidade Federal de Pernambuco

---

Prof. Dr. Flávio Kreimer (Examinador Interno)  
Universidade Federal de Pernambuco

---

Prof. Dr. Josemário João da Silva (Examinador Interno)  
Universidade Federal de Pernambuco

---

Prof. Dr. Emerson Kyioshi Honda (Examinador Externo)  
Santa Casa de Misericórdia de São Paulo

---

Prof. Dr. Thomé Décio Pinheiro Barros Júnior (Examinador Externo)  
Universidade Federal de Pernambuco

Dedico esta pesquisa...

A todos os pacientes que participaram como voluntários e que permitiram a publicação de seus resultados para contribuir com a evolução da ciência, bem como a todos aqueles com quem eu pude de alguma forma curar ou aliviar seus sofrimentos. Grande parte deles de baixa renda, motivo pelo qual foi realizado o trabalho. Portanto para eles e para todos beneficiados, meu imenso respeito.

Aos meus Pais *Raul Carneiro Lins Neto* e *Maria Clara Cabral de Melo* e minha irmã *Maria Cecília*, minha tia, *Sra Maria de Lourdes Cabral de Melo*.

A luta não foi fácil, o caminho arenoso, desafios aos montes...

Aqui chegamos... Muito mais longe do que imaginei ... Mais perto do que merecemos!

Ao meu tudo: Simone, Letticia e João.

“É só pensar em você, que muda o dia

Minha alegria, dá para ver ...

Se a chuva cai ...se o sol não sai ... penso em você

Vontade de viver mais. Em paz contudo e comigo!”

*Chico César*

Em especial.

*Maria Clara Cabral de Melo* (in memoriam)

Se estou aqui, foi por ti

Se cheguei aqui, foi por ti

Por onde estás, não sei

Da saudade, cansei

Mas não vou desistir...

Tantos conselhos a seguir

Tantas feridas curei

Só a ti recorri ...

Eu vi você partir

Triste, não verás até onde cheguei.

## AGRADECIMENTOS

Ao meu amigo e orientador *Prof Dr. Epitácio Rolim Filho*, um ser dedicado em tempo integral à ciência.

Aos meus *amigos* que estiveram próximo nessa jornada ...

Aos meus *mestres* que deixaram enormes contribuições em minha formação ...

Às irmãs fofuxas *Márcia* e *Mércia*, ícones do Departamento de Cirurgia da UFPE.

Aos meus *residentes*.

## RESUMO

Estudo clínico analítico longitudinal randomizado da aspirina como profilaxia química em baixa dose associada ao uso da profilaxia mecânica nos pacientes submetidos à artroplastia total do quadril. No estudo foram comparados dois grupos com diferentes doses de aspirina para profilaxia das doenças tromboembólicas e utilizando a ultrassonografia (USG) com dopplerfluxometria para rastreamento da trombose venosa profunda (TVP) baixa. O grupo Controle recebeu 650 mg ao dia de aspirina divididos em duas tomadas e o grupo Intervenção recebeu 200 mg de aspirina ao dia, ambos por 30 dias e associados ao uso de meias elásticas de compressão e deambulação precoce (24 horas de pós-operatório). Na primeira semana após o procedimento, os pacientes foram submetidos a USG com dopplerfluxometria dos membros inferiores para detecção de trombo abaixo da veia poplítea. Após as 4 semanas de uso da medicação nova USG foi realizada para mesmo fim. A presença de trombo em sistema venoso foi definida como evento tromboembólico assintomático e a presença de trombos com sintomas, classificados como doença tromboembólica, podendo ser dividida em TVP ou tromboembolismo pulmonar (TEP). Como desfecho secundário foi investigado possível sangramento associado ao uso da Aspirina através da dosagem pré-operatória do hematócrito e hemoglobina, comparando com as dosagens das mesmas variáveis no pós-operatório imediato e após 6 semanas. Todos os pacientes foram avaliados através de parâmetros clínicos para queixa do trato gastrointestinal, sangramento de ferida operatória e queda da hematimetria além do esperado. Os pacientes com TVP baixa, assintomáticos, não foram tratados, mantendo apenas o esquema profilático. Já aqueles sintomáticos foram tratados com heparinização plena e acompanhamento adequado. Os dados foram analisados estatisticamente para verificação da incidência de TVP assintomática, doença tromboembólica e complicações relacionadas a sangramento pelo uso da aspirina. Como resultado, não foram observadas diferenças significativas entre os dois grupos e não houve evento de sangramento secundário ao uso da Aspirina. O estudo sugere o uso da aspirina na dose de 200 mg ao dia como seguro e com risco de eventos tromboembólicos e sangramento semelhantes a doses de 650 mg.

**Palavras-chave:** anticoagulante; artroplastia de quadril; embolia pulmonar; aspirina; trombose venosa; prevenção/controle.

## ABSTRACT

A randomized longitudinal analytical clinical study of aspirin as a low-dose chemical prophylaxis associated with the use of mechanical prophylaxis in patients undergoing total hip arthroplasty. The study compared two groups with different doses of aspirin for prophylaxis of thromboembolic diseases and using ultrasound (USG) with Doppler flowmetry to screen for low deep vein thrombosis (DVT). The Control group received 650 mg of aspirin a day divided into two doses and the Intervention group received 200 mg of aspirin a day, both for 30 days and associated with the use of elastic compression stockings and early ambulation (24 hours postoperatively). In the first week after the procedure, the patients underwent USG with Doppler flowmetry of the lower limbs to detect a thrombus below the popliteal vein. After 4 weeks of taking the medication, another USG was carried out for the same purpose. The presence of a thrombus in the venous system was defined as an asymptomatic thromboembolic event and the presence of thrombi with symptoms was classified as thromboembolic disease, which could be divided into DVT or pulmonary thromboembolism (PTE). As a secondary outcome, possible bleeding associated with the use of Aspirin was investigated through preoperative hematocrit and hemoglobin levels, compared with the levels of the same variables in the immediate postoperative period and after 6 weeks. All the patients were assessed using clinical parameters for gastrointestinal complaints, bleeding from surgical wounds and a drop in hematometry beyond what was expected. Patients with low DVT who were asymptomatic were not treated and only the prophylactic regimen was maintained. Symptomatic patients were treated with full heparinization and appropriate follow-up. The data was statistically analyzed to verify the incidence of asymptomatic DVT, thromboembolic disease and complications related to bleeding from aspirin use. As a result, no significant differences were observed between the two groups and there were no bleeding events secondary to aspirin use. The study suggests that the use of aspirin at a dose of 200 mg a day is safe, with a risk of thromboembolic events and bleeding similar to doses of 650 mg.

**Keywords:** anticoagulant; hip arthroplasty; pulmonary embolism; aspirin; venous thrombosis; prevention/control.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 –	Triade de Virchow	21
Figura 2 –	Trombose Venosa Profunda: formação de um coágulo (trombo) sanguíneo no interior de veias profundas, e a embolia pulmonar ocorre quando o coágulo (ou trombo) se desprende das paredes das veias e é levado pela corrente sanguínea até o pulmão	22
Figura 3 –	Estruturas das heparinas	32
Gráfico 1 –	Distribuição dos valores de hematócrito nos períodos pré, pós imediato e pós-operatório tardio (Reavaliação).	43
Gráfico 2 –	Distribuição dos Valores de Hemoglobina nos períodos pré, pós imediato e pós-operatório tardio (Reavaliação)	43

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Distribuição de frequência das características clínicas e epidemiológicas em pacientes submetidos ao procedimento de artroplastia total do quadril	38
Tabela 2 – Distribuição das variáveis entre os grupos A e B	40
Tabela 3 – Distribuição das variáveis quantitativas e respectivo p-valor	41

## LISTA DE ABREVIATURAS

AAOS	<i>American Association of Orthopaedic Surgeons</i>
ACCP	<i>American College of Chest Physicians</i>
AT	antitrombina
ATQ	Artroplastia total de quadril
AVC	acidente vascular cerebral
FT	fator tecidual
GRADE	<i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i>
HBPM	heparina de baixo peso molecular
HBPM	heparina de baixo peso molecular
HC	Hospital das Clínicas
HNF	heparina não fracionada
HB	hematócrito
HB	hemoglobina
IMC	Índice massa corpórea
NICE	<i>National Institute of Health and Care Excellence</i>
NOACs	novos anticoagulantes orais
PC	proteína C
PMMA	polimetilmetacrilato
REBec	Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos
TEP	tromboembolismo pulmonar
TEV	tromboembolismo venoso
TFPI	fator tecidual
TM	trombomodulina
TVP	trombose venosa profunda
UFPE	Universidade Federal de Pernambuco
USG	ultrassonografia

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>14</b>
1.1	APRESENTAÇÃO DO PROBLEMA	14
1.2	JUSTIFICATIVA	16
1.3	OBJETIVOS	17
1.3.1	<b>Objetivo geral</b>	<b>17</b>
1.3.2	<b>Objetivo específico</b>	<b>18</b>
<b>2</b>	<b>LITERATURA</b>	<b>19</b>
2.1	ARTROPLASTIA TOTAL DE QUADRIL	19
2.2	TROMBOSE VENOSA PROFUNDA	20
2.3	MANEJO DO PACIENTE SUBMETIDO A ATQ E RISCO DE TEV.	23
2.4	TEORIA DA COAGULAÇÃO POR VIA CELULAR	25
2.4.1	<b>Fase de iniciação</b>	<b>26</b>
2.4.2	<b>Fase de amplificação</b>	<b>27</b>
2.4.3	<b>Fase de propagação</b>	<b>27</b>
2.4.4	<b>Fase de finalização</b>	<b>28</b>
2.5	DROGAS PROFILÁTICAS PARA O TROMBOEMBOLISMO VENOSO	28
2.5.1	<b>Aspirina</b>	<b>29</b>
2.5.2	<b>Inibidores da vitamina K</b>	<b>30</b>
2.5.3	<b>Heparina</b>	<b>31</b>
2.5.4	<b>Inibidores do Fator Xa</b>	<b>32</b>
2.6	EXAMES DE IMAGENS PARA A DETECÇÃO DA TVP	34
<b>3</b>	<b>MÉTODOS</b>	<b>35</b>
3.1	POPULAÇÃO E LOCAL DE ESTUDO	35
3.2	TIPO DE ESTUDO	35
3.3	SELEÇÃO	35
3.3.1	<b>Critérios de inclusão</b>	<b>35</b>
3.3.2	<b>Critérios de exclusão</b>	<b>35</b>
3.4	PROCEDIMENTOS	36
3.4.1	<b>Procedimentos Técnicos</b>	<b>36</b>
3.4.2	<b>Procedimentos analíticos</b>	<b>37</b>
3.4.3	<b>Procedimentos éticos</b>	<b>37</b>

<b>4</b>	<b>RESULTADOS</b>	<b>38</b>
4.1	ACHADOS DEMOGRÁFICOS	38
<b>5</b>	<b>DISCUSSÃO</b>	<b>45</b>
<b>6</b>	<b>CONCLUSÃO</b>	<b>49</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>50</b>
	<b>APÊNDICE A – TRABALHO SUBMETIDO À REVISTA ACTA ORTOPÉDICA</b>	<b>55</b>
	<b>APÊNDICE B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO</b>	<b>66</b>
	<b>ANEXO A – COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA EM HUMANOS</b>	<b>70</b>



## 1 INTRODUÇÃO\*

### 1.1 APRESENTAÇÃO DO PROBLEMA

As cirurgias de substituição articular por próteses, chamadas de artroplastias, aumentam a cada ano principalmente nas articulações do joelho e quadril. O aumento da expectativa de vida da população, as doenças degenerativas articulares e a melhoria da qualidade dos implantes são justificativas para o crescimento desses procedimentos<sup>(1,2)</sup>. Nos Estados Unidos são realizadas mais de 600.000 artroplastias por ano<sup>(3,4)</sup>.

Dentre as complicações das artroplastias a trombose venosa profunda junto com outras doenças tromboembólicas são as mais temidas, com frequência variando de acordo com os protocolos de profilaxia utilizados por diferentes serviços. Até o ano de 2001, quando foram instituídas medidas profiláticas de rotina para as artroplastias, a incidência de trombose venosa profunda (TVP) e doenças tromboembólicas podia chegar até 30%<sup>(1,4,5)</sup>. A utilização das medidas profiláticas isoladamente ou associadas reduziu a incidência para números próximo de 2%<sup>(6)</sup>. Os métodos de profilaxia podem ser divididos em químico ou mecânico. A profilaxia química como o warfarin, aspirina, heparina de baixo peso molecular, inibidores do fator Xa, dentre outros, pode ser utilizada isoladamente ou em associação com a profilaxia mecânica através do uso de sistemas de compressão no pós-operatório imediato, bem como a deambulação precoce nas primeiras 24 horas<sup>(2,7)</sup>. Por outro lado, o uso de tais substâncias pode ocasionar sangramentos de magnitude variável no pós-operatório, necessitando nova abordagem cirúrgica<sup>(3,5)</sup>.

Outra questão ainda sem consenso é o período de uso da profilaxia química que, de acordo com os protocolos, podem ser de 3 a 21 dias ou, até mesmo, apenas pelo período de internamento hospitalar. O tempo de aparecimento dos sinais e sintomas de trombose venosa profunda ou tromboembolismo pulmonar varia de 3 a 34 dias pós-operatório<sup>(5,7)</sup>. O método de profilaxia ideal deve apresentar uma baixa

---

\* Tese formatada conforme orientação da Biblioteca Central e Biblioteca Setorial do Centro de Ciências da Saúde da UFPE: ABNT NBR 14724:2011.

incidência de tromboembolismo, bem como de sangramentos pós-operatórios e ser usada por curto período de tempo. O único consenso, por enquanto, é a necessidade de medidas profiláticas isoladamente ou em associação.

A aspirina é um antiagregante plaquetário que atua na inibição do tromboxano A<sub>2</sub>, diminuindo a formação de trombo<sup>(3,8)</sup>. Método de baixo custo e que não requer monitorização laboratorial, a aspirina cresce como método profilático em alguns centros dos Estados Unidos principalmente em associação com a profilaxia mecânica. Em uma metanálise de 2016, An *et al.*, demonstraram que a aspirina utilizada de maneira isolada mostrou uma incidência de 19,7% de trombose venosa distal (abaixo da veia poplítea) e 11,4% de trombose venosa proximal, reforçando a não recomendação como profilaxia isolada<sup>(9,10)</sup>.

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 químico como a heparina de baixo peso molecular ou Warfarin<sup>(3,5,11)</sup>. 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<sup>(11-13)</sup>.

O presente estudo tem como objetivo avaliar comparativamente a efetividade da aspirina em diferentes doses para a profilaxia pós-operatória das DTE nas cirurgias de artroplastias total de quadril. Como desfecho secundário, avaliar os efeitos adversos do uso da Aspirina como incidência de sangramento de ferida operatória e do trato gastrointestinal. A profilaxia mecânica contínua e deambulação precoce nas primeiras 24 horas serão utilizados de rotina e a ultrassonografia com dopplerfluxometria, para investigação da trombose venosa profunda baixa, será realizada em dois momentos do estudo: entre o quinto e sétimo dia e, posteriormente, entre a quarta e sexta semana.

## 1.2 JUSTIFICATIVA

Devido às elevadas incidências de doenças tromboembólicas nos pacientes submetidos a artroplastias de joelho e quadril, os métodos de profilaxia química e mecânica passaram a ser empregados como rotina em tais procedimentos. No entanto, um protocolo padrão ainda não foi definido de forma universal. A falta de estudos multicêntricos, padrões heterogêneos de pacientes 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 Warfarin e a Heparina de baixo peso molecular têm sido mais utilizados, e mais recentemente a Aspirina, em associação com métodos mecânicos, vem sendo utilizada em vários centros. Apesar de ser o medicamento de escolha na profilaxia, a heparina de baixo peso molecular tem alto custo e baixa adesão ao tratamento por parte dos pacientes. Por outro lado, o warfarin exige monitoração laboratorial em função de risco de sangramento pós-operatório de grande volume.

A aspirina tem como vantagens o baixo custo, permitindo à população estudada fácil acesso, não precisa de controle periódico com exames laboratoriais e se mostra seguro com relação aos eventos de sangramento pós-operatório. Em virtude da recomendação de não se usar de maneira isolada, foi associada aos métodos mecânicos das meias de compressão elástica e deambulação dentro das primeiras 24 horas para todos os doentes.

Diante do exposto, justifica-se o presente estudo como uma importante ferramenta que poderá trazer grandes benefícios tanto para o profissional, no que se refere ao conhecimento de uma profilaxia eficiente, como para o paciente, que poderá experimentar uma melhora na qualidade de vida após a cirurgia, em função do risco reduzido de ocorrência de TVP, aliada ao baixo custo das medidas profiláticas utilizadas (aspirina e meias de compressão elástica). Os pacientes selecionados foram previamente classificados como de baixo risco para eventos tromboembólicos com o objetivo tornar a amostra estudada homogênea<sup>(7)</sup>. Considerando a cirurgia de Artroplastia total do quadril ser um procedimento de grande porte e, por si só, já indicar elevado risco de DTE, comorbidades adicionais atuaram também como critérios de exclusão dos pacientes.

A ausência de consenso quanto a um protocolo universal, a heterogeneidade dos grupos de pacientes e a variação de casuística são fatores que dificultam a

tomada de conduta quanto à melhor droga para profilaxia dos eventos tromboembólicos assintomáticos ou com quadro de trombose venosa profunda e tromboembolismo pulmonar. A utilização de métodos mecânicos como meias elásticas de compressão e a deambulação precoce dentro das primeiras 24 horas são fatores importantes na profilaxia. Além da falta de consenso quanto à droga ideal, as doses também variam entre os protocolos, conforme demonstrado por Parvizi *et al.* num estudo apresentado com a eficácia da aspirina na dose de 81mg ao dia<sup>(14,15)</sup>.

A prática da medicina baseada em evidências, cujo conceito foi introduzido por *Archie Cochrane* e publicado pela primeira vez em 1972, foi difundido mundialmente com o objetivo de padronizar a avaliação e grau de evidências científicas baseados em dados matemáticos e estatísticos para tomada de decisões. Dentre os métodos de avaliação dos trabalhos, o *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation* foi desenvolvido pelo *GRADE group* para avaliar a força de recomendação de um trabalho científico desenvolvido e se baseiam em desenho, qualidade e diretrizes e consistência do estudo, classificando-os nos grupos I e II, os quais se subdividem em A a D em ordem decrescente de evidência. Os ensaios clínicos randomizados e mascarados ocupam atualmente o topo da pirâmide de evidência científica, sendo classificados pelo GRADE em nível I de evidência<sup>(16)</sup>.

Justifica-se o estudo, portanto, com o objetivo de avaliar, através de ensaio clínico randomizado, a aspirina nas doses de 200mg e 650mg quanto à eficácia na profilaxia dos eventos tromboembólicos em pacientes submetidos à artroplastia total de quadril.

## 1.3 OBJETIVOS

### 1.3.1 Objetivo geral

Avaliar através de ensaio clínico randomizado, a efetividade da aspirina como profilaxia de doenças tromboembólicas em pacientes submetidos à artroplastia total do quadril em doses diferentes e comparar os resultados obtidos nos grupos estudados.



### 1.3.2 Objetivos específicos

- 1) Avaliar a eficácia da Aspirina nas doses de 200 e 650mg como profilaxia de doenças tromboembólicas em pacientes submetidos a artroplastia total doquadril;
- 2) Avaliar a evolução dos pacientes diagnosticados com TVP 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;
- 3) Verificar a incidência e risco relativo de possíveis eventos de sangramento com o uso prolongado de aspirina profilática nas doses de 650mg e 200mgpor dia. Portanto, avaliar se as incidências e riscos de DTE em pacientes submetidos a artroplastias total de quadril que utilizaram a aspirina como profilaxia são dose-dependente.



## 2 LITERATURA

### 2.1 ARTROPLASTIA TOTAL DE QUADRIL

O quadril é uma articulação diartrodial do tipo “bola e soquete”. A estabilidade da articulação do quadril é alcançada por meio de uma interação dinâmica entre os componentes anômicos ósseos e dos tecidos moles. Os componentes ósseos incluem o fêmur proximal e o acetábulo, que é formado por três centros de ossificação separados (o ílio, o ísquio e os ossos púbicos). O acetábulo nativo é orientado em 15 a 20 graus de ante versão e 40 graus de abdução. O colo femoral é orientado em 15 a 20 graus de ante versão e angulado 125 graus em relação à sua diáfise. A artroplastia total da articulação é um dos procedimentos ortopédicos mais comuns realizados nos Estados Unidos. Ele fornece resultados confiáveis para pacientes que sofrem de osteoartrite degenerativa do quadril em estágio final. Especificamente, resulta em alívio da dor, restauração funcional e melhora da qualidade de vida<sup>(4,7)</sup>.

A artroplastia total do quadril (ATQ) é considerada uma modalidade incontestável como opção cirúrgica terapêutica para pacientes com artrite degenerativa. Entre as complicações indesejáveis desse tipo de intervenção estão a trombose venosa profunda (TVP) e o tromboembolismo pulmonar (TEP)<sup>(7,8,17)</sup>. Como se sabe, antes da instituição e aplicação de protocolos para combater e evitar tais adversidades, como o uso de anticoagulantes, sua incidência variava de 55% a 80%<sup>(18,19)</sup>.

A indicação mais comum para ATQ inclui osteoartrite degenerativa do quadril sintomática em estágio final. Além disso, osteonecrose do quadril, distúrbios congênitos do quadril, incluindo displasia e condições artríticas inflamatórias, são motivos comuns para a realização de ATQ. A osteonecrose do quadril, em média, se apresenta na população de pacientes mais jovens (35 a 50 anos de idade) e é responsável por aproximadamente 10% das ATQs anuais<sup>(2,4,6)</sup>.

Entre as complicações indesejáveis desse tipo de intervenção estão a trombose venosa profunda (TVP) e o tromboembolismo pulmonar (TEP). A administração rotineira de métodos preventivos de trombose intravenosa em pacientes submetidos à ATQ é consensual entre todos os serviços; entretanto, não foi estabelecido nenhum protocolo universal por fatores como opções de drogas profiláticas, carência de estudos multicêntricos e fatores de risco individual para TVP<sup>(8,13,19)</sup>.

Em uma revisão sistemática, por meio de 26 estudos com 2.600 indivíduos, demonstrou-se que tanto a heparina de baixo peso molecular (HBPM) quanto a heparina não fracionada (HNF) são eficazes na redução da TVP<sup>(20)</sup>. No entanto são medicações de uso subcutâneo e de alto custo, o que limita a adesão por parte dos pacientes.

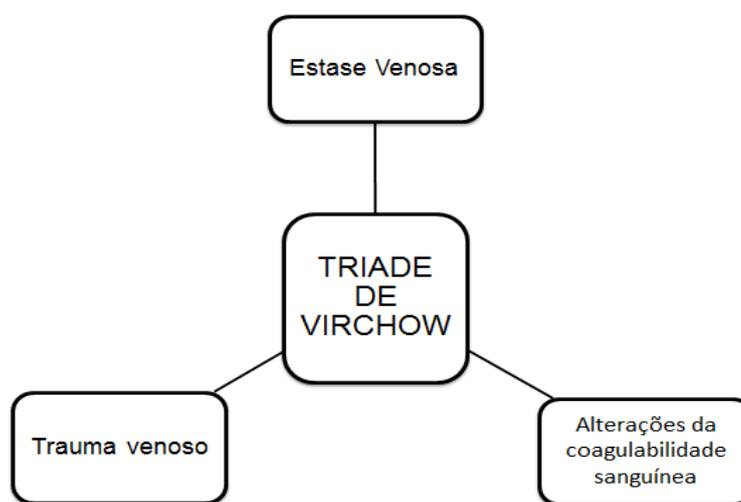
## 2.2 TROMBOSE VENOSA PROFUNDA

O tromboembolismo venoso (TEV) é o termo comumente empregado para designar tanto a trombose venosa profunda (TVP) quanto o tromboembolismo pulmonar (TEP) que são complicações frequentes em pacientes internados, sejam eles cirúrgicos ou clínicos. Estes fenômenos, ocasionados pela formação de trombos, estão relacionados com a tríade de Virchow: estase venosa, lesão endotelial e hipercoagulabilidade<sup>(21-23)</sup>. A partir daí esta tríade de Virchow se tornou a base para a avaliação dos fatores de risco para tromboembolismo, cuja causa, na maioria das vezes, é multifatorial<sup>(24)</sup>.

A Tríade descrita por Rudolf Virchow e publicada em 1863 é um conceito que descreve os três principais fatores que contribuem para o desenvolvimento de trombose, que é a formação de um coágulo sanguíneo dentro de um vaso. Esses fatores são: trauma venoso, estase venosa e hipercoagulabilidade. O trauma venoso se refere a qualquer dano físico aos vasos sanguíneos, que pode ser causado por cirurgia, lesão ou trauma direto. A estase venosa se refere à diminuição ou cessação do fluxo sanguíneo, que pode ser causada por imobilização prolongada, insuficiência cardíaca ou compressão venosa. A hipercoagulabilidade se refere a um estado de tendência a formação de trombo, que pode ser causado por várias condições, como câncer, gravidez, uso de anticoncepcionais hormonais ou fatores genéticos. A interação desses três fatores pode levar à formação de um coágulo sanguíneo que

pode bloquear o fluxo levando a complicações graves, como embolia pulmonar, acidente vascular cerebral ou infartodo miocárdio. O equilíbrio da hemostasia normal é mantido por um sistema complexo de fatores pró-coagulantes e anticoagulantes naturais, que regulam a coagulação sanguínea e previnem a formação de coágulos indesejados. No entanto, quando há um desequilíbrio nesse sistema, pode ocorrer uma hipercoagulabilidade que favorece a formação de coágulos<sup>(21,24-26)</sup>.

Figura 1 – Triade de Virchow

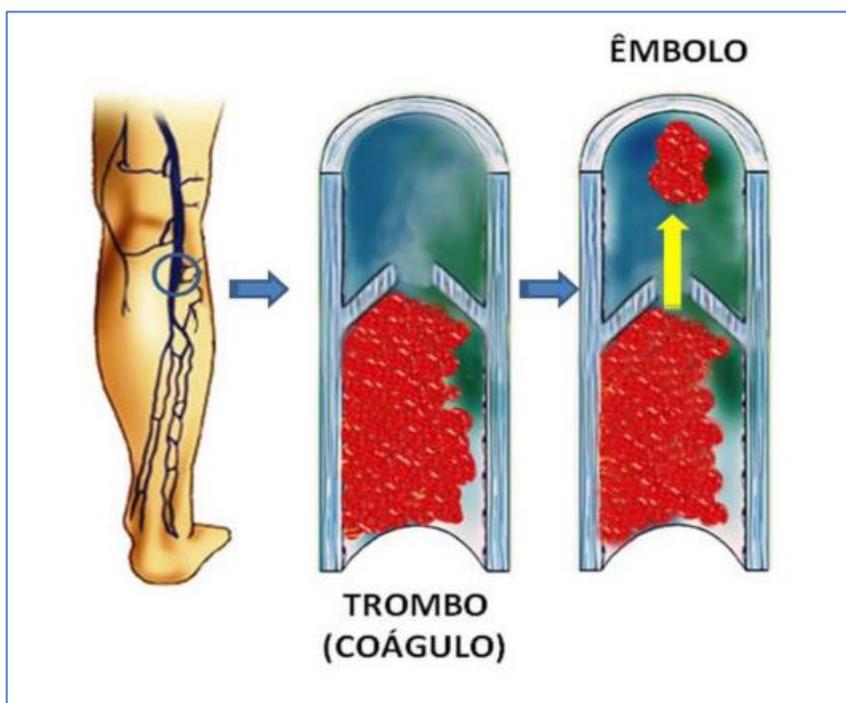


Fonte: VIRCHOW<sup>(24)</sup>, 1863.

A associação entre inflamação, infecção e trombose venosa é reconhecida há muito tempo; no entanto, somente nas últimas décadas os fatores levaram a entender os mecanismos pelos quais os sistemas imunológico e de coagulação interagem e se regulam respectivamente. Essas redes interconectadas montam uma resposta eficaz à lesão e à invasão de patógenos, mas, se não forem reguladas, podem resultar em trombose patológica e danos aos órgãos. Neutrófilos, monócitos e plaquetas interagem entre si e com o endotélio na defesa do hospedeiro e também desempenham papéis críticos na formação de tromboembolismo venoso. O TEV passou a ser considerado um importante problema de saúde mundial pela sua frequência e repercussões significativas de mortalidade e morbidade. Tem uma incidência que varia de 1 a 3 casos em cada 1.000 habitantes por ano. Acomete aproximadamente 100 pessoas por 100.000 a cada ano nos Estados Unidos.

Aproximadamente um terço dos pacientes com TEV sintomática manifestam embolia pulmonar, enquanto dois terços manifestam TVP isoladamente<sup>(27-29)</sup>. Além de haver obstrução mecânica, ocorre ainda liberação de fatores humorais que causam alterações hemodinâmicas no paciente<sup>(27,30-32)</sup>.

Figura 2 – Trombose Venosa Profunda.



Fonte: Gomes<sup>(33)</sup> (2011)

A formação de TVP de membros inferiores pode aumentar o sofrimento dos pacientes, prolongar o tempo de internação, bem como os custos hospitalares. As diretrizes relevantes<sup>(34,35)</sup> apontam que pacientes submetidos a cirurgias de grande porte, como ATQ, sem tendência óbvia de sangramento, precisam usar drogas anticoagulantes em até 24 horas após a cirurgia, porém sem protocolo estabelecido através de consenso.

Os fenômenos tromboembólicos representam as complicações mais comuns de ATQ e são a maior causa de morte nos três primeiros meses após a cirurgia, respondendo por mais de 50% da mortalidade pós-operatória. A TVP pós-operatória ocorre mais frequentemente nas pequenas veias das pernas em pacientes submetidos a grandes artroplastias articulares e grandes procedimentos cirúrgicos. Esses pacientes permanecem em alto risco de eventos tromboembólicos

venosos. Conseqüentemente, a tromboprolifaxia prolongada após a alta deve ser considerada e é particularmente importante após a ATQ devido ao período de risco prolongado para TEV<sup>(34,36)</sup>.

A seleção de um método eficaz de profilaxia desses fenômenos e um adequado conhecimento de suas peculiaridades terapêuticas são, pois, parte inerente à segurança desse procedimento cirúrgico. O risco de desenvolvimento de tromboembolismo venoso (TEV) se estende por várias semanas após a artroplastia total do quadril. Se não for tratado, o TEV pode resultar em embolia pulmonar, na síndrome pós-trombótica crônica e debilitante e até em morte súbita<sup>(37)</sup>.

### 2.3 MANEJO DO PACIENTE SUBMETIDO A ATQ E RISCO DE TEV

A artroplastia total do quadril (ATQ) é um procedimento bastante seguro<sup>(1)</sup>. No entanto, são considerados de alto risco para as doenças tromboembólicas<sup>(2)</sup>. Quando medidas preventivas não são usadas, a incidência de TVP pode chegar a 60% até 90 dias após a cirurgia<sup>(3)</sup> e a incidência de embolia pulmonar fatal pode chegar a 1,5%<sup>(4)</sup>.

As *Diretrizes da American Association of Orthopaedic Surgeons (AAOS)* e do *American College of Chest Physicians (ACCP)* recomendam fortemente (1A) o uso de anticoagulantes após artroplastias (ATQ). Enquanto o *guideline* da AAOS não recomenda especificamente a Aspirina, o do ACCP endossa fortemente (grau 1 B – evidência de qualidade moderada) o seu uso como um agente efetivo na profilaxia de TEV após as artroplastias totais<sup>(2,8,11)</sup>.

A era moderna das artroplastias total de quadril se iniciou com John Charnley da década de 60 que desenvolveu o conceito das próteses de baixa fricção fixadas ao tecido ósseo pelo polimetilmetacrilato (PMMA), também chamado de cimento ósseo. Desde então, as artroplastias total 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 ou a TEP que trouxeram à tona a necessidade da profilaxia química, mecânica ou ambas. A incidência de TEV sintomático ou não associado ao procedimento podia chegar a 40-70%<sup>(1,8)</sup>. Após a utilização da profilaxia para os pacientes a incidência caiu significativamente para menos de 2%<sup>(12)</sup>. No entanto, a droga ideal e o tempo de uso ainda não são

consensos a 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 ACCP publicou a nona edição e, após estudos controlados e randomizados, considerou o uso da aspirina como monoterapia para pacientes submetidos a ATQ com grau 1B de recomendação juntamente com as outras opções de profilaxia química<sup>(38)</sup>. Estudos do Reino Unido levaram o *National Institute of Health and Care Excellence* (NICE) a recomendar que a aspirina não deva ser usada como monoterapia na profilaxia, mas sim associada a métodos mecânicos ou algum outro agente como a heparina de baixo peso molecular ou Varfarin<sup>(28)</sup>. Por outro lado, pesquisas americanas publicadas pela *American Association of Orthopedic Surgery* (AAOS) concluíram não haver dados suficientes para tal recomendação inglesa e estudos multicêntricos e com protocolos bem definidos são necessários para definir o método ideal<sup>(11,28,34)</sup>.

A primeira publicação da ACCP com recomendação de profilaxia de DTE em pacientes submetidos a artroplastia total de quadril foi em 1986 e desde então os protocolos são regularmente atualizados e baseados em evidências científicas. As recomendações são atualmente com base 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 grupo, o grau 1 indica forte evidência científica, onde os benefícios claramente superam os riscos e custos das condutas. O grau 2 indica evidência científica insuficiente que justifique a conduta analisada. Por sua vez, as condutas com grau I de recomendação são estratificadas em A, com ensaios randomizados, controlados e resultados consistentes e B, com ensaios clínicos controlados randomizados, mas com resultados inconsistentes ou com desenhos de estudo questionáveis, além do tipo C, formado apenas por estudos observacionais<sup>(16)</sup>. A última edição do protocolo da AACP, publicada em 2012 considera como drogas com 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<sup>(11,39)</sup>.

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, fato que sugere não haver consenso, bem como a dose recomendada.

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<sup>(15,40)</sup>.

Os protocolos de reabilitação mais atuais das artroplastias de quadril preconizam a deambulação precoce ainda nas primeiras 24 horas pós-operatórias para, além da prevenção de eventos tromboembólicos, restaurar mecanicamente o movimento articular e trabalhar a propriocepção. Conforme descrito por Vichow, a estase venosa participa diretamente da formação do trombo intravascular e, desta forma, a deambulação precoce participa como fator fundamental juntamente com a medicação escolhida<sup>(24)</sup>. A incidência de eventos tromboembólicos nos pacientes cirúrgicos ortopédicos varia dentre os diversos segmentos anatômicos. Pesquisadores relatam a incidência de TEV pós-operatório nas cirurgias ortopédicas em geral de 1% a 2%<sup>(29)</sup>.

## 2.4 TEORIA DA COAGULAÇÃO POR VIA CELULAR

A teoria da cascata de coagulação descrita desde 1964 por MacFarlane, David e Ratnoff explica a formação do trombo, mas não responde a alguns questionamentos *in vivo*<sup>(21,25)</sup>.

Este modelo convencional referido como "cascata" foi proposto para explicar a fisiologia da coagulação do sangue, segundo o qual 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, subsequentemente, formação de fibrina<sup>(26,41)</sup>.

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*<sup>(26,41,42)</sup>. 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 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<sup>(41)</sup>. 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<sup>(28,41,42)</sup>.

#### **2.4.1 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. 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<sup>(26,28,41,42)</sup>.

#### **2.4.2 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. 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. 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 da coagulação ativados<sup>(28,42)</sup>.

#### **2.4.3 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. 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<sup>(26,41)</sup>. 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<sup>(30)</sup>.

#### **2.4.4 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<sup>(31)</sup>. As proteínas C e S são dois outros anticoagulantes naturais, com capacidade de inativar os cofatores prócoagulantes FVa e FVIIIa. A proteína C é uma glicoproteína plasmática dependente de vitamina K, cuja síntese, quando ativada, promove a proteólise dos cofatores Va e VIIIa. 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. 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<sup>(41,42)</sup>.

## **2.5 DROGAS PROFILÁTICAS PARA O TROMBOEMBOLISMO VENOSO**

Existem vários tipos de anticoagulantes utilizados para trombopprofilaxia, incluindo a heparina não fracionada, a heparina de baixo peso molecular, os antagonistas da vitamina K, os novos anticoagulantes orais (NOACs) e os inibidores diretos da trombina. A heparina não fracionada (HNF) é uma das formas mais antigas de anticoagulante e atua ligando-se à antitrombina III, inibindo a trombina e o fator Xa. É administrada por via intravenosa e requer monitorização frequente do tempo de coagulação. A heparina de baixo peso molecular (HBPM) é uma forma

modificada da heparina não fracionada e tem menor risco de causar sangramentos. É administrada por via subcutânea e não requer monitorização frequente. Os antagonistas da vitamina K, como a Varfarina, são usados para prevenção de eventos tromboembólicos em pacientes com fibrilação atrial, próteses valvulares cardíacas e outras condições de alto risco. Eles atuam inibindo a síntese hepática de fatores de coagulação dependentes da vitamina K<sup>(43-45)</sup>. A Varfarina tem um tempo de ação prolongado e requer monitorização frequente do tempo de coagulação. Os novos anticoagulantes orais, como dabigatrana, rivaroxabana, apixabana e edoxabana têm sido usados cada vez mais nos últimos anos. Eles atuam inibindo diretamente a trombina ou o fator Xa. Eles são convenientes de usar e não requerem monitorização frequente. No entanto, o seu efeito pode ser difícil de reverter em caso de sangramento grave. Os inibidores diretos da trombina, como bivalirudina e argatroban, são utilizados principalmente em contextos hospitalares para prevenir a trombose em pacientes submetidos a intervenções médicas ou cirúrgicas. Eles são administrados por via intravenosa e atuam diretamente inibindo a trombina. Eles têm um efeito curto e são rapidamente eliminados do organismo<sup>(46-48)</sup>.

O uso de aspirina como prevenção efetiva de TEV após e ATQ tem sido amplamente relatado, porém seu uso rotineiro como medicação de escolha permanece controverso<sup>(6)</sup>. Pesquisadores têm demonstrado que a aspirina é um agente efetivo na prevenção do TEV com menor risco de complicações do que outros anticoagulantes como sangramento, alto índice de reinternação, reoperação, infecção periprotética e até da mortalidade<sup>(12,17,18)</sup>.

### 2.5.1 Aspirina

O uso de Aspirina como prevenção de TEV após a artroplastia total de quadril (ATQ) tem sido amplamente relatado na literatura médica como uma opção efetiva. No entanto, o uso rotineiro como medicação de escolha permanece controverso. Estudos recentes demonstraram que a Aspirina é um agente efetivo na prevenção do TEV e apresenta menor risco de complicações do que outros anticoagulantes como sangramento, alto índice de reinternação, reoperação, infecção periprotética e até mesmo mortalidade. A Aspirina é um anti-agregante plaquetário inibidor da ciclooxigenase tipo I de forma irreversível e inibição da produção do tromboxano A<sub>2</sub>, diminuindo a agregação plaquetária e consequentemente, formação do trombo<sup>(13-15)</sup>.

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 IC seguindo protocolos da ACCP e AAOS. A recomendação de primeira escolha ficava entre os inibidores da vitamina K, como o Varfarin, ou as heparinas com grau de recomendação IB. No entanto, em 2012 as novas recomendações elevaram a aspirina para o mesmo grau dos fármacos de primeira escolha<sup>(17)</sup>.

A aspirina como agente profilático vem sendo empregada com grau de recomendação 1B desde 2012, última atualização do protocolo da ACCP e AAOS<sup>(40)</sup>. Desde então vários centros americanos têm adotado 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<sup>(14,15)</sup>.

### **2.5.2 Inibidores da vitamina K**

Os inibidores da vitamina K podem ser divididos em derivados da 4-hidrocoumarina, cujo principal representante é o Varfarin e inibidores do indano 1,3-diona. Apresentam como mecanismo de ação a inibição competitiva do componente 1 da vitamina K epóxido-redutase e conseqüentemente a produção dos fatores de coagulação II, VII, IX e X da cadeia de reações celulares e proteicas que envolvem a coagulação, sendo estes os fatores dependentes da vitamina K<sup>(3)</sup>.

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 de baixo custo, quando comparados aos anticoagulantes orais e heparina de baixo peso molecular. No entanto o uso de tal droga apresenta algumas limitações<sup>(43,44)</sup>.

- 1) Necessidade de monitorização periódica através do International Normalized Rate (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 cadeia de coagulação o que pode provocar eventos tromboembólicos no período pós-operatório imediato;
- 3) Alta incidência de sangramento de ferida operatória quadro comparado a outros fármacos utilizados na profilaxia;
- 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 recebeu o grau de recomendação 1B junto com a Aspirina, heparina de baixo peso molecular e inibidores direto da trombina. No entanto o tempo de utilização, a dosagem divergem entre os protocolos<sup>(11)</sup>.

### 2.5.3 Heparina

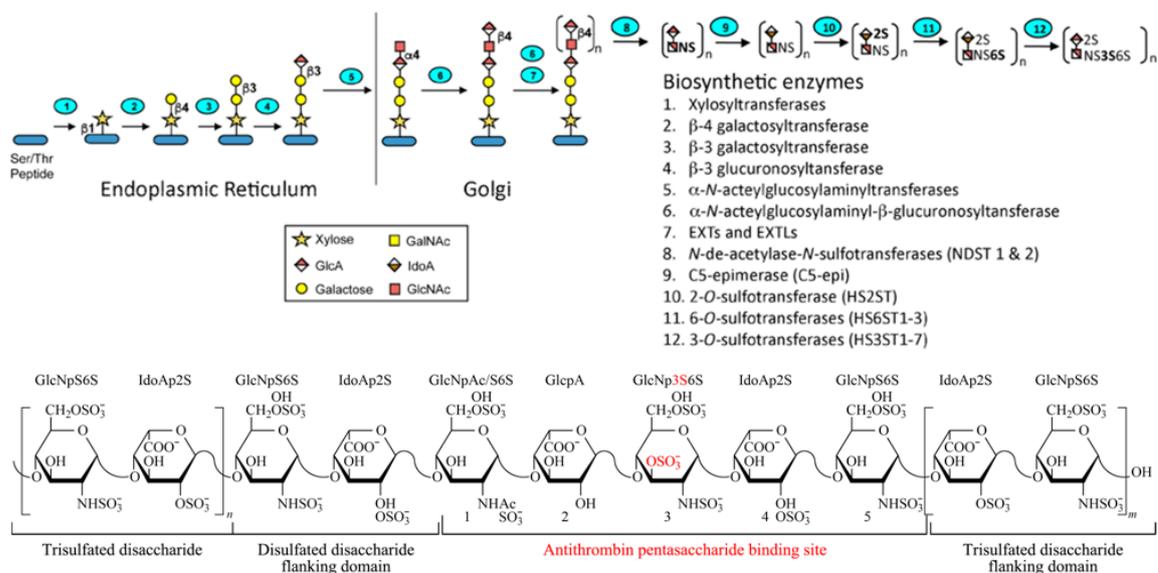
A heparina é uma macromolécula que foi descoberta em 1916, pelo então estudante de medicina, Jay McLean, durante a preparação de extratos de tromboplastina de diferentes tecidos, quando observou que alguns deles tinham um poderoso efeito anticoagulante. Anos depois, Howell e Holt descreveram pela primeira 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 mais utilizado no mundo (superado apenas pela insulina)<sup>(43)</sup>.

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 dissacarídeas repetidas compostas por ácido urônico e um açúcar aminado dispostos em configuração de bolas e varetas<sup>(36,38,43,44)</sup>. 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.

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.

Figura 3 – Estruturas das heparinas



Fonte: Oduah et al. <sup>(49)</sup>, 2016

## 2.5.4 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. Tal fator, juntamente com o  $\text{Ca}^{2+}$ , o fator Va e fosfolipídeos 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  $\text{Ca}^{2+}$ , 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<sup>(48)</sup>.

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 representa um grande progresso, e suas indicações na prática clínica têm se expandido 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<sup>(47)</sup>.

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, visando melhorar a assistência médica aos pacientes com risco aumentado para tromboembolismo e aos portadores de doenças tromboembólicas<sup>(48)</sup>.

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<sup>(4,48)</sup>.

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 acidente vascular cerebral (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<sup>(46)</sup>.

## 2.6 EXAMES DE IMAGENS 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 utilizadas, como a angiotomografia venografia por ressonância magnética ou ultrassonografia com dopplerfluxometria, apresentam resultados comparáveis ao da flebografia com especificidade acima de 95%<sup>(46)</sup>.

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<sup>(50)</sup>.

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

### 3.1 POPULAÇÃO E LOCAL DE ESTUDO

Foram operados 30 pacientes selecionados de acordo com os critérios de inclusão e respeitando a lista de espera do Serviço de Ortopedia e Traumatologia – Departamento de Cirurgia – HC - UFPE.

### 3.2 TIPO DE ESTUDO

Estudo clínico analítico longitudinal randomizado.

### 3.3 SELEÇÃO

#### 3.3.1 Critérios de inclusão

Foram selecionados 30 pacientes com diagnóstico de artrose primária ou secundária de quadril e de baixo risco cardiovascular baseado nos critérios de Goldmann (classificação risco I ou III).

#### 3.3.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos pacientes classificados em III ou IV pelos critérios de Goldmann para risco cardiovascular, assim como, 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 corticosteroides. Os pacientes que apresentavam parecer cardiológico com alguma droga já recomendada para a profilaxia para DTE, esta era respeitada e o paciente excluído do estudo.

## 3.4 PROCEDIMENTOS

### 3.4.1 Procedimentos Técnicos

Os pacientes selecionados foram operados pela mesma equipe cirúrgica, que utilizou o mesmo protocolo de reabilitação e profilaxia para doença tromboembólica com a aspirina divididos em 2 tomadas de 12/12 horas e uso de meias de compressãoelástica de forma contínua, podendo ser retiradas a noite para dormir. A artroplastia total do quadril foi realizada em 30 doentes, utilizando o mesmo implante cirúrgico, pelo acesso pósterolateral de Moore. Após 12 horas do procedimento cirúrgico, os pacientes foram selecionados de maneira aleatória e mascarado do autor principal por um dos integrantes do estudo para a administração via oral de 325mg ou 100mg de aspirina com intervalo de 12 horas entre as doses, totalizando 200mg (grupo Intervenção) ou 650mg (grupo Controle). Durante o procedimento foi utilizado o ácidoaminocapróico para diminuição de sangramento trans-operatório.

Os pacientes foram submetidos ao exame de ultrassonografia com dopplerfluxometria entre o quinto e sétimo dia pós-operatório e executados por dois radiologistas com experiência na execução do exame. Os casos diagnosticados como trombose venosa profunda baixa pelo primeiro examinador foram confirmados pelo segundo. Os pacientes diagnosticados como portadores de trombo em região baixa de membros inferiores (abaixo da poplítea), mas sem sintomas, foram tratados com a manutenção da Aspirina como profilaxia pelo período de 30 dias. Os pacientes diagnosticados com doença tromboembólica sintomática foram tratados com heparinade baixo peso molecular, 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 foram novamente reavaliados clínica e radiologicamente pela mesma técnica ultrassonográfica e pelos mesmos examinadores para avaliação da resolução de trombos formados previamente, para avaliação de algum episódio de sangramento sob uso de Aspirina e para verificação de possíveis novos trombos. Apenas após a segunda avaliação, os pacientes foram revelados e incluídos nos grupos Intervenção (200mg) ou controle 650mg.

### 3.4.2 Procedimentos analíticos

- ❖ Foram utilizados os Softwares STATA/SE 12.0 e o Excel 2010;
- ❖ Todos os testes foram aplicados com 95% de confiança;
- ❖ Os resultados estão apresentados em forma de tabela com suas respectivas frequências absoluta e relativa;
- ❖ As variáveis numéricas estão representadas pelas medidas de tendência central e medidas de dispersão;
- ❖ Para a verificação da existência de associação foram utilizados o Teste Qui-Quadrado e o Teste Exato de Fisher para variáveis categóricas;
- ❖ Teste de Normalidade de Kolmogorov-Smirnov para variáveis quantitativas;
- ❖ Para comparação entre dois grupos foram utilizados o Teste t Student (Distribuição Normal) e Mann-Whitney (Não Normal).

### 3.4.3 Procedimentos éticos

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Centro de Ciências da Saúde da UFPE após análise e aprovação, como também seguiu os princípios que regem o Código de Ética Médica vigente, na Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde-CONEP. O estudo foi submetido ao Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (REBec) e seguiu como orientação os parâmetros do CONSORT para condução da pesquisa clínica.



## 4 RESULTADOS

### 4.1 ACHADOS DEMOGRÁFICOS

No período de maio de 2019 a maio de 2021, um total de 30 pacientes foram submetidos ao procedimento de artroplastia total do quadril de acordo com os critérios de inclusão, sendo 14 no grupo Experimento (200mg) e 16 no grupo Controle (650mg) randomizados na proporção de 1:1 e mascarado para o examinador principal. Dezenove (63,3%) foram do gênero feminino e 11(36,7%) masculino ( $p= 0,389$ ). A idade variou entre 18 e 71 anos com média de  $49,2 \pm 12,8$ . Dezenove (63,3%) foram cirurgias realizadas no quadril direito e 11 no quadril esquerdo (36,7%) não havendo cirurgia bilateral simultânea ( $p= 0,919$ ). O acesso de Moore foi realizado em todos os casos e dois pacientes do grupo Controle necessitaram de hemotransfusão no pós- operatório imediato (12,5%) por queda de hematimetria abaixo de 10g/dl de Hemoglobina ou 30% de hematócrito. No entanto, não houve diferença estatisticamente significante ( $p = 0,485$ ).

Tabela 1 – Distribuição de frequência das características clínicas e epidemiológicas em pacientes submetidos ao procedimento de artroplastia total do quadril

Variáveis	n	%	
Sexo			
Feminino	19	63,3	
Masculino	11	36,7	
HAS			
Sim	17	56,7	
Não	13	43,3	
DM			
Sim	2	6,7	
Não	28	93,3	
	Média ± DP	Mediana (Q1; Q3)	Mínimo – Máximo
Idade	49,4 ± 12,8	52,5 (39,0; 57,3)	18,0 – 71,0
IMC	27,0 ± 3,8	27,5 (23,6; 30,2)	20,6 – 34,0
Dias IH	3,9 ± 1,3	4,0 (3,0; 5,0)	2,0 – 7,0
DIA DO USG1	6,0 ± 1,7	6,0 (4,0; 7,0)	4,0 – 10,0
HT PRÉ	38,1 ± 6,5	39,6 (36,4; 41,1)	12,2 – 47,0
HT PÓS	31,6 ± 4,1	31,9 (28,3; 34,0)	20,7 – 40,5
HT REAV	38,3 ± 3,7	39,2 (35,6; 41,1)	30,0 – 44,4
HB PRÉ	14,0 ± 4,3	13,6 (12,7; 14,2)	9,3 – 35,7
HB PÓS	10,6 ± 1,2	10,6 (9,7; 11,3)	7,2 – 13,6
HB REAV	12,7 ± 1,2	12,7 (12,0; 13,7)	9,8 – 15,2

O diagnóstico etiológico se distribuiu entre causas mecânicas com 19 casos (63,3%), seis de doenças autoimune (20%) e 5 casos de Necrose Asséptica da Cabeça Femoral idiopática (16,7%).

Para a variável presença de trombo detectável ao exame de ultrassonografia com dopplerfluxometria, os pacientes foram divididos em grupos Experimento e Controle, sendo primeiro exame realizado com tempo médio de 7,1 dias ± 1,4 para o primeiro grupo e de 5 ± 1,3 dias para o segundo, respectivamente ( $p < 0,001$ ).

No grupo Intervenção (200mg) foram detectados 3 casos com trombos abaixo da veia poplítea ao primeiro exame de USG com dopplerfluxometria, sendo todos em membro inferior esquerdo (21,4%). Já no grupo Controle (650 mg), 5 casos foram identificados após o primeiro exame, sendo 2 no membro inferior direito e 3 no membro inferior esquerdo (31,2%). Todos os casos estavam assintomáticos e sem sinais de sangramento ativo ou queda da hematimetria no momento da detecção dos trombos e, portanto, seguiram o protocolo com a profilaxia apenas com a Aspirina nas mesmas dosagens já em uso. A presença de trombo identificado por

um examinador foi confirmada no mesmo momento em exame consecutivo pelo segundo médico radiologista

Após a sexta semana de pós-operatório os pacientes foram novamente submetidos a um exame de USG com Doppler, após encerrado o período de uso de 30 dias da medicação. No grupo Experimento foram identificados 3 (21,4%) pacientes com trombo abaixo da veia poplítea, sendo 1 no membro inferior direito e 2 no membro inferior esquerdo. No grupo Controle, dois (12,6%) pacientes tiveram diagnóstico de trombo confirmados por dois radiologistas. Nenhum paciente apresentou sinais ou sintomas clínicos de doença tromboembólica.

As tabelas 2 e 3 demonstra a relação de incidência de trombos assintomáticos em ambos os grupos.

Tabela 2 – Distribuição das variáveis entre os grupos A e B

Variáveis	Grupos		p-valor
	Experimento n (%)	Controle n (%)	
<b>Sexo</b>			
Feminino	10 (71,4)	9 (56,2)	0,389 *
Masculino	4 (28,6)	7 (43,8)	
<b>HAS</b>			
Sim	9 (64,3)	8 (50,0)	0,431 *
Não	5 (35,7)	8 (50,0)	
<b>DM</b>			
Sim	2 (14,3)	0 (0,0)	0,209 **
<b>Não</b>	12 (85,7)	16 (100,0)	
<b>Diagnóstico</b>			
MEC	7 (50,0)	12 (75,0)	0,437 **
DAI	4 (28,6)	2 (12,5)	
NACF	3 (21,4)	2 (12,5)	
<b>Cirurgia</b>			
ATQD	9 (64,3)	10 (62,5)	0,919 *
ATQE	5 (35,7)	6 (37,5)	
<b>Dreno</b>			
Sim	1 (7,1)	0 (0,0)	0,277 **
<b>Não</b>	13 (92,9)	16 (100,0)	
<b>Transfusão</b>			
Sim	0 (0,0)	2 (12,5)	0,485 **
<b>Não</b>	14 (100,0)	14 (87,5)	
<b>USG 1 MID</b>			
Sim	0 (0,0)	2 (12,5)	0,485 **
<b>Não</b>	14 (100,0)	14 (87,5)	
<b>USG 1 MIE</b>			
Sim	3 (21,4)	3 (18,8)	1,000 **
<b>Não</b>	11 (78,6)	13 (81,2)	
<b>P Cardio</b>			
Grau 1	0 (0,0)	11 (68,7)	< 0,001 *
<b>Grau 2</b>	14 (100,0)	5 (31,3)	
<b>USG 2 MID</b>			
Sim	1 (7,1)	1 (6,3)	1,000 **
<b>Não</b>	13 (92,9)	15 (93,7)	
<b>USG 2 MIE</b>			
Sim	2 (14,3)	1 (6,3)	0,586 **
<b>Não</b>	12 (85,7)	15 (93,7)	

(\*) Teste Qui-Quadrado (\*\*) Teste Exato de Fisher

Tabela 3 – Distribuição das variáveis quantitativas e respectivo p-valor

Variáveis	Grupos		p-valor
	Experimento n (%)	Controle n (%)	
Idade	52,0 ± 8,8	47,1 ± 15,4	0,284 *
IMC	26,8 ± 3,8	27,2 ± 4,0	0,774 *
Dias IH	2,8 ± 0,6	4,8 ± 1,0	< 0,001 *
Dia do USG1	7,1 ± 1,4	5,0 ± 1,3	< 0,001 *
HT PRÉ	38,3 ± 7,9	38,0 ± 5,2	0,928 *
HT PÓS	33,0 ± 3,4	30,4 ± 4,4	0,081 *
HT REAV	38,7 ± 3,9	37,9 ± 3,7	0,601 *
HB PRÉ	15,2 ± 6,0	13,1 ± 1,6	0,212 **
HB PÓS	10,9 ± 0,9	10,3 ± 1,4	0,216 *
HB REAV	12,8 ± 1,2	12,6 ± 1,3	0,669 *

(\*) Teste t Student (\*\*) Teste de Mann-Whitney

Observa-se, na tabela 3, que só houve diferença estatisticamente significativa nas variáveis “Dias IH” e “Dia do USG1” em relação aos grupos analisados.

Dentre as variáveis quantitativas hematimétricas (hematócrito e hemoglobina), os resultados foram submetidos ao teste de Normalidade de Kolmogorov- Smirnov a aplicados os testes t de Student quando observado o padrão de normalidade. Os valores estão expressos nos gráficos 1 e 2 e não foram observadas diferenças significativas entre os grupos ( $p > 0,05$ ). Não houve queixa gastrointestinal de sangramento detectável pelo paciente ou de ferida operatória em ambos os grupos.

Gráfico 1 - Distribuição dos valores de Hematócrito nos períodos pré, pós imediato e pós-operatório tardio (Reavaliação).

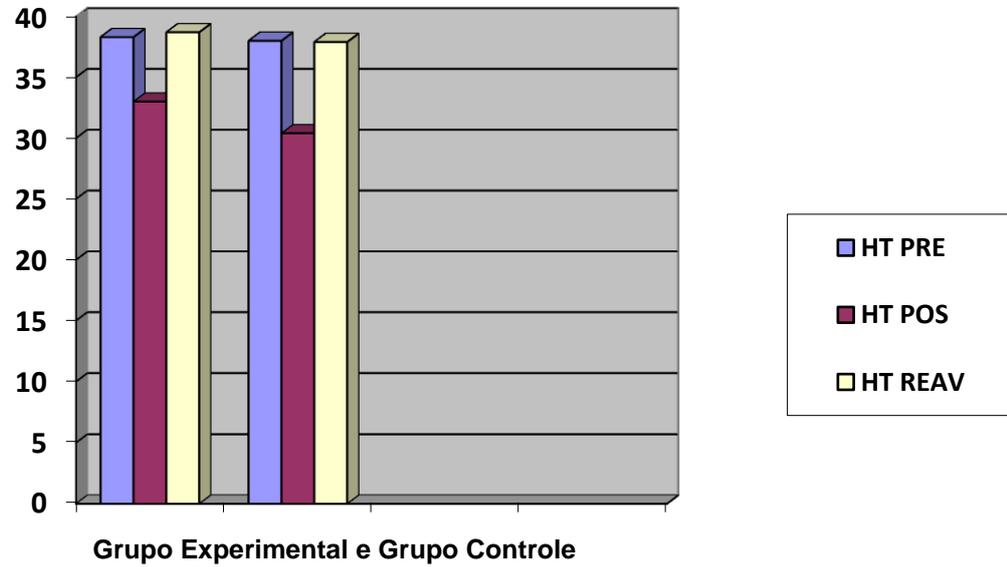
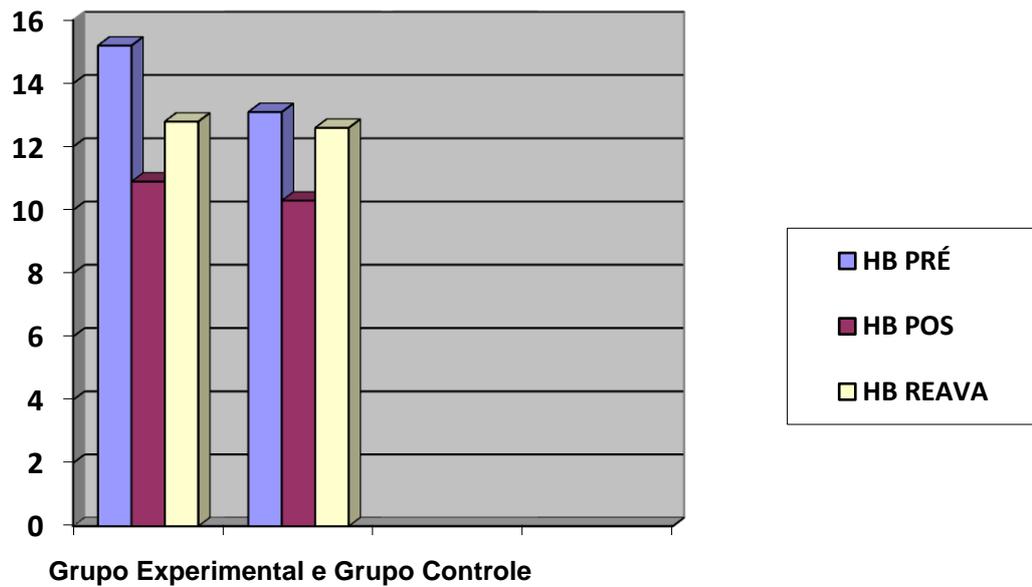


Gráfico 2 – Distribuição dos Valores de Hemoglobina nos períodos pré, pós imediato e pós-operatório tardio (Reavaliação)



A incidência relativa de trombos detectáveis ao primeiro exame em ambos os grupos (30 pacientes) foi de 7 pacientes e um deles apresentou exame positivo bilateral (23,3%). Após a realização do segundo exame de imagem para detecção de trombo abaixo da veia poplítea, foi diagnosticado apenas um novo caso no grupo Intervenção (3,3%). Dois exames positivos na primeira avaliação não foram novamente identificados no segundo exame, sugerindo reabsorção do trombo. Não houve registro de sangramento de ferida operatória, queixa gastrointestinal ou relato de alteração da cor das fezes sugerindo lesão gastrointestinal.

Dentre os 8 pacientes que apresentaram exames positivos, cinco tinham como diagnóstico etiológico doenças reumatológicas (62,5%), o que sugere como observação *post-hoc* uma possível associação entre tromboembolismo venoso com doenças do sistema autoimune.



## 5 DISCUSSÃO

O uso da aspirina como prevenção efetiva de TEV após ATQ tem sido amplamente relatado, porém seu uso rotineiro como medicação de escolha permanece controverso<sup>(6,12)</sup>. Pesquisadores têm demonstrando que a aspirina é um agente efetivo na prevenção do TEV com menor risco de complicações do que outros anticoagulantes mais agressivos podem causar como saída de secreção na ferida cirúrgica, sangramento, alto índice de reinternação, reoperação, infecção periprotética e até da mortalidade<sup>(12,17,18)</sup>. De acordo com o artigo aqui apresentado, não foram registrados eventos de infecção, tromboembolismo pulmonar ou óbito no período de até 60 dias pós-operatório.

A aspirina já é considerada uma droga efetiva na prevenção de doenças isquêmicas cardiovasculares e cerebrais. O guideline da *American College of Chest Physicians* (ACCP) de 2008 recomenda o uso da aspirina após artroplastias totais. No entanto, o de 2012 eleva o grau de indicação após trabalhos bem desenhados para GRADE IB. Alguns estudos têm demonstrado que quando usada em pacientes considerados de baixo risco para TEV, pode ser efetiva e segura após artroplastias totais<sup>(9,10)</sup>.

Em 1973 Coventry et al., publicaram um estudo prospectivo comparando a aspirina com placebo em 2012 pacientes submetidos a artroplastia total do quadril com início da quimioprofilaxia no quinto dia pós-operatório e verificaram uma incidência quase três vezes maior de tromboembolismo pulmonar no segundo grupo ( $p < 0,03$ ). O diagnóstico, à época, foi realizado mediante radiografia contrastada dos membros inferiores (flebografia). Descrito pelo próprio autor como um “início retardado” da aspirina no quinto dia, justificou a conduta devido a ocorrência de 19 casos de sangramento de ferida operatória no grupo que recebeu a medicação<sup>(8)</sup>. Tal fato não corrobora com dados apresentados neste estudo, uma vez que não foi detectado nenhum sinal de sangramento de ferida operatória ou de queda de hemoglobina baseado nos critérios do NICE. O uso de técnicas menos invasivas,

---

melhora da tecnologia de hemostasia e utilização de drogas como o ácido tranexâmico ou ácido aminocapróico nos procedimentos podem explicar a diminuição de evento de sangramento de ferida<sup>(8)</sup>.

Em 1990, Zekert *et al.*, identificaram uma redução significativa em estudos de necrópsia de pacientes que foram submetidos a cirurgia ortopédica e fizeram uso de alguma droga como profilaxia de doenças tromboembólicas. Os estudos históricos já sugeriam a alta incidência de eventos trombóticos e da necessidade de quimioprofilaxia em pacientes submetidos a procedimentos ortopédicos de grande porte envolvendo a articulação do quadril. No entanto, a falta de um padrão-ouro para estudos comparativos continua sendo o desafio das pesquisas<sup>(51)</sup>.

Este estudo corrobora com protocolos adotados em alguns países com Estados Unidos da América, onde a Associação Americana de Cirurgia Ortopédica (AAOS), sugere o uso da aspirina com nível de evidência 1b de acordo com o GRADE. Neste mesmo guideline desenvolvido e publicado juntamente com a Academia americana de hematologia em 2019, a AAOS sugere a associação de quimioprofilaxia com métodos mecânicos como as meias de compressão elástica ou bombas de compressão pneumáticas de membro inferiores<sup>(11,16)</sup>.

Em estudo chinês de 2014, Zhou *et al.*, publicaram um ensaio clínico randomizado comparando a heparina de baixo peso molecular com a aspirina e ambos com compressão mecânica e estudaram a incidência de tromboembolismo venoso, através de USG com Doppler, prospectivamente em dois grupos num total de 120 pacientes<sup>(52)</sup>. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos que receberam aspirina e heparina de baixo peso molecular ( $p < 0.05$ ).

Tal evidência corrobora com outros estudos semelhantes, porém não compara a diferença de custo entre as drogas. É de conhecimento comum que no Brasil o valor da HBPM é bem mais alto que a aspirina, o que torna por vezes inviável o acesso da população de baixa renda, público principal da amostra deste estudo apresentado.

Por outro lado os trabalhos ingleses, bem como o *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), em última atualização em 2018, não recomendam a aspirina com droga de primeira escolha para pacientes submetidos a procedimentos ortopédicos de grande porte, apesar de ser esta conduta recomendada com nível de evidência baixo, persistindo a falta de consenso quanto à droga ideal e tempo de uso<sup>(34)</sup>.

Além da falta de protocolo uniforme em centros mundiais, a dose da aspirina a ser utilizada também se torna uma variável sem estudos conclusivos. Parvizi et al demonstraram em estudo de 2007 a eficácia da aspirina em cirurgias ortopédicas de grande porte em mais de 5000 pacientes estudados na dose de 325mg duas vezes ao dia. Por outro lado, o mesmo autor publicou ensaio clínico randomizado mostrando a eficácia de aspirina na dose de 81mg ao dia em 2009<sup>(14,15)</sup>.

O estudo mostra que não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos que receberam as doses de 650mg ou 200 mg ao dia durante 30 dias. Nenhum dos pacientes identificados através do exame de USG com Doppler desenvolveu sintomas em decorrência da presença do trombo em veias abaixo da poplítea.

Quanto ao exame para rastreamento da presença de trombo, a ultrassonografia com dopplerfluxometria vem se mostrando tão sensível e específica quanto à flebografia. Esta último sendo um exame invasivo que requer contraste venoso. Pesquisadores demonstraram através de revisão sistemática publicada em 2004 que a utilização do USG com Doppler tem acima de 95% de sensibilidade e especificidade, sendo indicado como exame principal para rastreamento de trombo em pacientes assintomáticos, direcionados para estudos semelhantes ao aqui apresentado<sup>(50)</sup>. A USG tem as limitações de ser examinador dependente e para diminuir a possibilidade deste viés de estudo, os exames foram feitos pelos mesmos examinadores e, ao sinal de presença de trombo, confirmado no mesmo momento pelo segundo médico radiologista participante da pesquisa.

Obviamente existe um viés na casuística com 30 pacientes, necessitando de maior número de casos e estudos multicêntricos para estabelecer um protocolo padrão. Houve diferença estatisticamente significativa entre as variáveis grau de Risco Cardiovascular (I e II), porém nenhum paciente apresentou evento correlato com interferência no procedimento cirúrgico ou no pós-operatório<sup>(53)</sup>. O fator PANDEMIA do COVID-19 interferiu negativamente na coleta de casos uma vez que o período estudado coincidiu com os dois piores anos, o que provocou uma queda expressiva do número de cirurgias realizadas. Um outro viés de metodologia foi a falta de um USG prévia à cirurgia para detecção de trombos assintomáticos, o que pode ser justificado uma vez que os pacientes foram submetidos a 2 exames pós-operatórios em tempos diferentes.

A observação *post hoc* da elevada incidência de trombo detectáveis ao usg em pacientes com doenças reumatológicas faz atentar para a associação entre tal variável e o não uso de aspirina para estes pacientes. Porém estudos precisam ser dirigidos neste sentido a fim de levantar evidências sobre o assunto.



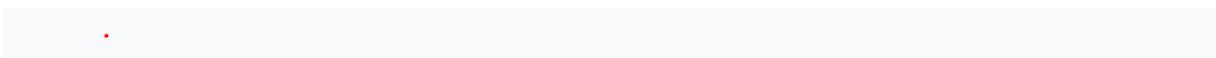
## 6 CONCLUSÃO

Sugere-se, baseado neste trabalho, que não houve diferença de resultado da variável dicotômica presença de trombo entre os grupos de 200 e 650mg o que sugere a baixa dose ter a mesma segurança de doses altas de aspirina e com menor potencial de eventos de sangramento relacionados, não sendo, portanto, um evento dose –dependente.

Não foi demonstrada diferença estatisticamente significativa entre os valores hematimétricos no pré ou pós-operatório imediato, bem como nos dados de avaliação após a sexta semana, conforme os dados expostos. Não houve registro de sangramento gastrointestinal ou de ferida operatória através dos critérios adotados na pesquisa o que sugere a Aspirina como uma droga segura quanto à prevenção de eventos tromboembólicos.

Mesmo considerando o viés de casuística, não se tratar de um estudo multicêntrico e não haver uma padronização universal para a profilaxia, entende-se que o estudo colabora para a elaboração de um protocolo de profilaxia para eventos tromboembólicos dentro do Hospital das Clínicas da UFPE, bem como com literatura universal sobre o assunto.

Não foi demonstrada diferença estatisticamente significativa entre os valores hematimétricos no pré ou pós-operatório, nem registro de sangramento gastrointestinal ou de ferida operatória o que sugere a Aspirina como uma droga segura quanto à prevenção de trombo e sangramento.





## 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. Hirsh J, Levine M. Prevention of venous thrombosis in patients undergoing major orthopaedic surgical procedures. *BrJ Clin Pract Suppl.* 1989;65:2-8.
7. Arcelus JI, Caprini JA, Traverso CI. Venous thromboembolism after hospital discharge. *Semin Thromb Hemost.* 1993;19(Suppl 1):142-6.
8. 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(7):1487-92.
9. 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.
10. 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.
11. 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.

12. Ciagett GP, Anderson FA Jr, Levine MN, Salzman EW, Wheeler HB. Prevention of venous thromboembolism. *Chest*. 1992;102(4 Suppl):391S-407S.
13. 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.
14. 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. 16.
15. 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.
16. Andrews JC, Schünemann HJ, Oxman AD, Pottie K, Meerpohl JL, Coello PA. GRADE guidelines: Going from evidence to recommendation determinants of a recommendation's direction and strength. *J Clin Epidemiol*. 2013;66(7):726-35.
17. Lieberman JR, Geerts WH. Prevention of venous thromboembolism after total hip and knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 1994;76(8):1239-50.
18. Kakkar VV, Howe CT, Flanc C, Clarke MB. Natural history of postoperative deepvein thrombosis. *Lancet*. 1969;2(7614):230-2.
19. Wroblewski BM, Siney PD, White R. Fatal pulmonary embolism after total hip arthroplasty. Seasonal variation. *Clin Orthop Relat Res*. 1992;276(3):222-4.
20. 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.
21. Macfarlane RG. An enzyme cascade in the blood clotting mechanism, and its function as a biological amplifier. *Nature*. 1964;202(2):498-9.
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. Saad PF, Nesar RA, Saad Júnior RS, 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. Virchow R. *Archiv Für Pathologische Anatomie Und Physiologie Und Für Klinische Medicin*. Oxford University Press: de Gruyter; 1852.

- 
25. Davie EW, Ratnoff OD. Waterfall sequence for intrinsic blood clotting. *Science*. 1964;145(91):1310-2.
  26. Hoffman M. Remodeling the blood coagulation cascade. *J Thromb Thrombolysis*. 2003;16(1/2):17-20.
  27. Monroe DM, Hoffman M. The coagulation cascade in cirrhosis. *Clin Liver Dis*. 2009;13(1):1-9.
  28. Venous thromboembolism in over 16s: reducing the risk of hospital-acquired deep vein thrombosis or pulmonary embolism. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng89>
  29. Karsten Keller<sup>1,2,10\*</sup>, Lukas Hobohm<sup>1,2,10</sup>, Stefano Barco<sup>2,3</sup>, Irene Schmidtmann, Thomas Münzel<sup>1,5</sup>, Martin Engelhardt<sup>6,7</sup>, Lukas Eckhard<sup>8</sup>, Stavros V. Konstantinides<sup>2,9</sup> & Philipp Drees Venous thromboembolism in patients hospitalized for knee joint replacement surgery *Scientific Reports* | (2020) 10:22440
  30. Riddel Jr JP, Aouizerat BE, Miaskowski C, Lillicrap DP. Theories of blood coagulation. *J Pediatr Oncol Nurs*. 2007;24(3):123-31.
  31. Malý MA, Tomasov P, Hájek P, Blasko P, Hrachovinová I, Salaj P, Veselka J. The role of tissue factor in thrombosis and hemostasis. *Physiol Res*. 2007;56(6):685- 95.
  32. Boucher BA, Traub O. Achieving hemostasis in the surgical field. *Pharmacotherapy*. 2009;29(7):2S-7S.
  33. Gomes LSM. Artroplastia total de quadril. O que você precisa saber antes da cirurgia. 2011.
  34. 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.
  35. Knesek D, Peterson TC, Markel DC. Thromboembolic Prophylaxis in Total Joint Arthroplasty. *Thrombosis*. 2012;1(1):1-8
  36. 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.
  37. Chiari A, Khokhar A, Murray D, MvNally M, Panditt H. Venous thromboembolism and its prophylaxis in elective total hip arthroplasty: an international perspective. *Hip International*. 2012; 22(01):1-8.

38. Karasavvidis T, Bouris V, Xiang W, Tzavellas G, Charisis N, Palaiodimos L. et al. Prophylaxis for Venous Thromboembolic Events in Elective Total Hip and Total Knee Arthroplasty. *Curr Pharm Des.* 2022;18(10):771-7.
39. 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. *Chest.* 2012;141(2 Suppl):e278S-e325S
40. Hirsh J, Levine MN. Low molecular weight heparin. *Blood.* 1992;79(1):1-17.
41. Ferreira CN, Sousa MO, Dusse LMS, Carvalho MG. O novo modelo da cascata de coagulação baseado nas superfícies celulares e suas implicações. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2010;32(5):416-21.
42. Franco RF. Fisiologia da coagulação anticoagulação e fibrinólise. *Medicina.* 2001;34(7):229-37.
43. Hirsh J, Dain JE, Deykin D, Poiier L. Heparin: mechanism of action, pharmacokinetics, dosing considerations, monitoring, efficacy and safety. *Chest.* 1992; 102(4 Suppl): S337-51.
44. Hull R, Raskob G, Pineo G, Rosenbloom D, Evans W, Mallory T, et al. A comparison of subcutaneous low-molecular-weight heparin with warfarin sodium for prophylaxis against DVT after hip or knee implantation. *N Engl J Med.* 1993;329(19):1370-6.
45. Shearer MJ. Vitamin K. *Lancet.* 1995;345(8944):229-34.
46. Cogo A, Lensing AW, Wells P, Prandoni P, Buller HR. Non invasive objective tests for the diagnosis of clinically suspected deep-vein thrombosis. *Haemostasis.* 1995;25(1-2): 27-39.
47. Buller HR, Davidson BL, Decousus H, Gallus A, Gent M, Piovella F, et al. Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2003;349(18):1695-702.
48. Piccini JP, Patel MR, Mahaffey KW, Fox KA, Califf RM. Rivaroxaban, an oral direct factor Xa inhibitor. *Expert Opin Investig Drugs.* 2008;17(6):925-37.
49. Oduah EI, Linhardt RJ, Sharfstein ST. Heparin: Past, Present, and Future. *Pharm.* 2016;9(3):38-9.
50. Schellong M, Beyer J, Kar AKK, Halbritter AK, Eriksson ERS. Ultrasound screening for asymptomatic deep vein thrombosis after major orthopaedic surgery: the VENUS study.

51. Orthener E, Hertz H, Kwasny O, Maier R, Zekert F, Hofer R. Prevention of thromboembolism in para-articular femoral fractures of the hip--results of a prospective randomized study of heparin-DHE and ASS-DHE Unfallchirurgie. 1990 Jun;16(3):128-38.
52. Jiang Y, Du H, Liu J, Zhou Y. Aspirin combined with mechanical measures to prevent venous thromboembolism after total knee arthroplasty: a randomized controlled trial. Chin Med J (Engl). 2014;127(12):2201-2205.
53. Schattauer GmbH Behrouz Kassai A. systematic review of the accuracy of ultrasound in the diagnosis of deep venous thrombosis in asymptomatic patients. Tromb Haemost. 2004;91(4):655-66.
54. Matharu GS, Kunutsor SK, Judge A, Blom AW, Whitehouse MR. Clinical Effectiveness and Safety of Aspirin for Venous Thromboembolism Prophylaxis After Total Hip and Knee Replacement: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. JAMA Intern Med. 2020 Mar 1;180(3):376-384.



## **APÊNDICE A – TRABALHO SUBMETIDO À REVISTA ACTA ORTOPÉDICA**

### **PROSPECTIVE RANDOMIZED TRIAL OF LOW-DOSE ASPIRIN AS PROPHYLAXIS FOR THROMBOEMBOLIC EVENTS AFTER TOTAL HIP ARTHROPLASTY.**

Raul Carneiro Lins MD, MSc<sup>1</sup>, Eptacio Rolim Filho, PhD<sup>2</sup>

Yago Andrade Lima, MD<sup>3</sup>, Rodrigo Rodrigues de Sousa Moura, MD<sup>3</sup>

**KEYWORDS :** PROPHYLAXIS; THROMBOEMBOLISM ; HIP REPLACEMENT; ASPIRIN

**AUTHOR CORRESPONDENT:** Av Professor Moraes Rêgo, Cidade Universitária, Hospital das Clínicas – UFPE. Department of Surgery

raulclins@hotmail.com

+558191132202

1 – Assistant Professor at the Department of Surgery at the Federal University of Pernambuco (UFPE)

2\_ PhD and Professor at the Department of Surgery at the Federal University of Pernambuco

3\_ Assistance Physicians at the Orthopedics Service at Hospital das Clínicas UFPE

4\_ Assistance Physician at the Department of Radiology at Hospital das Clínicas UFPE

## Abstract:

**Objective:** to assess the aspirin in low-dose chemical prophylaxis (200mg) associated with the use of elastic compression stockings in patients undergoing total hip arthroplasty. **Methods:** the study was carried out comparing two groups in different doses of aspirin for the prophylaxis of thromboembolic diseases (TED) and using ultrasonography (USG) with dopplerflowmetry for screening of low deep venous thrombosis. Group 1 received 600 mg of aspirin a day ( control ) and group 2 received 200 mg of aspirin a day ( intervention ) , both for 30 days and associated with the use of elastic compression stockings and early walking (within 24 hours after surgery). **Results:** fourteen patients were allocated in group A (200mg) and 16 in group B (600mg); In group A (200mg), 3 cases with thrombus below the popliteal vein were detected at the first USG examination with Dopplerflowmetry. All of them, in the left lower limb (21.4%). In group B (600 mg), 5 cases were identified after the first exam, 2 in the right lower limb and 3 in the left lower limb (31.2%). All cases were asymptomatic and without signs of active bleeding or drop in blood level at the time of thrombus detection and therefore followed the protocol with prophylaxis only with Aspirin. **Conclusion:** In the statistical data there were no difference for presence of thrombus between the 200 and 600mg groups, which credits the use of low-dose aspirin in low dose ( 200mg). Hematimetric levels returned to baseline levels and suggests there was no chronic or acute bleeding related to the use of aspirin. The manuscript was prepared by the CONSORT guideline 2010

**Keywords :** prophylaxis; thromboembolism; total hip replacement; aspirin

## Introduction

Knee and hip joint reconstruction increase exponentially each year. Joint replacement gives a great improvement in life quality. The level of activity for elderly patients and the improvement in the quality of implants are factors that explain the high demand <sup>1,2</sup>. In the United States, more than 600,000 arthroplasties are performed per year <sup>3</sup>.

Among the complications of joint replacements , infections and thromboembolic events are the most feared. The presence of asymptomatic thrombus in vessels distal to the popliteal vein is estimated between 20 and 30%; however, there's no need treatment and prophylaxis must be maintained <sup>1,3,6</sup>. Symptomatic deep venous thrombosis may reach an incidence close to 5% and pulmonary thromboembolism, up to 2% in such patients <sup>9</sup>. The ideal drug for the prophylaxis of thromboembolic diseases needs to be highly effective, accessible in dosage and low cost with low risk of postoperative bleeding. There is still no consensus regarding the drug or their ideal dose, and protocols vary between services. Until 2001, when routine prophylactic chemical measures were instituted for arthroplasties, the incidence of deep venous thrombosis and thromboembolic diseases could reach up to 30% <sup>1, 3, 7</sup> Currently, the use of prophylactic measures alone or in association has reduced the incidence close to 2%.

Prophylaxis methods can be divided into chemical or mechanical. Chemical prophylaxis such as warfarin, aspirin, low molecular weight heparin, factor Xa inhibitors and can be used alone or in association with mechanical prophylaxis through the use of pneumatic compression systems in the immediate postoperative period, as well as the early walking in the first 24 hours <sup>2,6,9</sup>. On the other hand, the use of such substances can cause bleeding of variable magnitude in the postoperative period, requiring a new surgical approach and, therefore, the dose to be administered also becomes a concern for surgeons . <sup>4,6</sup>

Another issue with no consensus is the period of use of chemical prophylaxis which, according to the protocols, can be from 3 to 35 days or even just for the period of hospitalization. In a meta-analysis published in 2020, Gulraj et al. evaluated 13 randomized clinical studies on the use of aspirin associated or not with other drugs, all with different protocols of drugs and doses <sup>9</sup>. The time of

appearance of signs and symptoms of deep venous thrombosis or pulmonary thromboembolism ranges from 21 to 34 days postoperatively 4,5. The ideal prophylaxis method should have a low incidence of thromboembolism, as well as postoperative bleeding, and be used for a short period of time.

## Methods

The study was carried out with 30 patients, all operated on at the orthopedics service of Hospital das Clínicas from May 2019 to May 2021. Goldman grade I or II, without contraindications to the use of aspirin. Patients classified as medium or high risk for thromboembolic disease were excluded, as well as patients with recent episodes of gastrointestinal bleeding, acute myocardial infarction, use of anti-platelet aggregation agents, hip revision surgeries, previous hematological diseases, chronic use of corticosteroids.

Patients who met the inclusion criteria were operated on by the main researcher, using the same surgical approach. The implant used was a complete metal prosthesis with transoperative use of tranexamic acid. After the procedure, the patients were sent to the post-anesthesia recovery room with guidance on the immediate use of elastic compression stockings and with Aspirin scheduled to start 12 hours after the end of the surgery. Patients were divided into two groups by the assistant researcher and blinded to the main examiner. For group A, dose of 300 mg was given twice a day. The period of use was 30 days. Group B received only 200mg twice a day in two doses for 30 days. The patients were randomly distributed by the assistant researcher in a 1:1 ratio, with identification of the dosage used only at the end of the second USG doppler exam, after the sixth week in the end of the postoperative follow-up.

The patients were discharged from the hospital with orientation to use the medication at a dose of 200 or 600mg per day and, in the first postoperative week, were referred to the radiology outpatient clinic of the same hospital for the first ultrasound examination with Doppler flowmetry of the lower limbs for research purposes: thrombus below the popliteal vein. This examination was carried out by two radiologists participating in the research and in case of asymptomatic thrombus, prophylaxis was maintained for the same period. In the cases of patients identified as having a thrombus and symptomatics or signs suggestive of thromboembolic disease, the therapeutic would be adopted instead of the prophylactic one. The patients were instructed to return for the second USG examination with Doppler flowmetry and a new medical review in the sixth week, under the same criteria previously adopted for the diagnosis and treatment of thromboembolic diseases.

The presence of the thrombus below the popliteal vein confirmed by the 2 radiologists present in the study was analyzed as a dichotomous variable as the primary objective of the study. Hematocrit and hemoglobin data before, immediate and late postoperative, in addition to the symptomatological questioning were considered for the evaluation of bleeding due to aspirin use as a secondary objective of the study.

Data were stored using a Microsoft Excel 2010 spreadsheet and analyzed using STATA/SE 12.0 software. The tests were used with 95% confidence and the results presented in tables with their respective frequencies. Numerical variables are presented with measures of central tendency and dispersion. For quantitative variables, the Kolmogorov-Smirnov test was used. The chi-square test and Fisher's exact test and Student's t test were applied to categorical variables for variables with normal distribution. As for the variables that did not comply with the normality tests, they were submitted to the Mann-Whitney test for comparison with groups with normal distribution.

The study was approved by the Research Ethics Committee of the Health Sciences Center (CCS) of the Hospital das Clínicas at UFPE and the National Research Ethics Committee (CONEP) and the Ministry of Health under CAAE number: 66155517.2.0000.5208. Obtaining the term of free

and informed consent was carried out by the main researcher, consisting of the steps of resolution 466/12 of the Ministry of Health – Brasil

## Results

From May 2019 to May 2021, a total of 30 patients underwent the total hip arthroplasty procedure, according to the inclusion criteria, 14 in group A (200mg) and 16 in group B (600mg) randomized in a 1:1 ratio and blinded to the main examiner. Nineteen (63.3%) were female and 11 (36.7%) were male ( $p= 0.389$ ). Age ranged between 18 and 71 years old with a mean of  $49.2 \pm 12.8$ . Nineteen (63.3%) surgeries were performed on the right hip and 11 on the left hip (36.7%) with no simultaneous bilateral surgery ( $p= 0.919$ ). Moore access was performed in all cases and two patients in group B required blood transfusion in the immediate postoperative period (12.5%) due to a drop in blood count below 10g/dl of hemoglobin or 30% of hematocrit. However, there was no statistically significant difference. ( $p=0.485$ ).

The etiological diagnosis was distributed among mechanical causes with 19 cases (63.3%), six from autoimmune diseases (20%) and 5 cases , idiopathic Aseptic Necrosis of the Femoral Head (16.7%).

For the presence of a thrombus detectable on ultrasound examination with Doppler flowmetry, the patients were divided in groups A and B, with the first examination being performed with a mean time of 7.1 days  $\pm 1.4$  for the first group and  $5 \pm 1.3$  days for group B respectively ( $p = 0.001$ ), with no statistical difference between the mean time for both.

In group A (200mg) 3 assymptomatic cases with thrombus below the popliteal vein were detected at the first USG examination with Dopplerflowmetry, all in the left lower limb (21.4%). In group B (600 mg), 5 aassymptomatic cases were identified after the first exam, 2 in the right lower limb and 3 in the left lower limb (31.2%). All cases were asymptomatic and without signs of active bleeding or drop in blood count at the time of thrombus detection and therefore followed the protocol with prophylaxis only with Aspirin in the same dosages already in use. The presence of a thrombus identified by one examiner was confirmed at the same time in a consecutive examination by the second radiologist.

After the sixth postoperative week, the patients came back for the second USG examination with Doppler, after the 30-day period of medication use had ended. In group A, 3 assymptomatic patients (21.4%) with thrombus below the popliteal vein were identified, 1 in the right lower limb and 2 in the left lower limb. In group B, two assymptomatic patients (12.6%) had a thrombus diagnosis confirmed by two radiologists. No patient had clinical signs or symptoms of thromboembolic disease.

For the hematimetric quantitative variables (hematocrit and hemoglobin), the results were submitted to the Kolmogorov-Smirnov Normality test and Student's t tests were applied when the normality pattern was observed. Values are shown in graphs 1 and 2 and no significant differences were observed between groups ( $p > 0.05$ ). There were no gastrointestinal complaints of patient-detectable bleeding or surgical wounds in either group.

The relative incidence of thrombi detectable at the first test in both groups (30 patients) was 7 patients and one of them had a positive bilateral test (23.3%). After performing the second imaging exam to detect a thrombus below the popliteal vein, only one new case was diagnosed in group A (3.3%) . Two positive exams in the first evaluation were not identified again in the second exam, suggesting thrombus reabsorption. There was no record of bleeding from the surgical wound, gastrointestinal complaint or report of change in stool color suggesting gastrointestinal injury.

Among the 8 patients who presented positive exams, five had rheumatic diseases as etiological diagnosis (62.5%), which suggests, as a post-hoc observation, an association between venous thromboembolism and diseases of the autoimmune system.

## Discussion

In 1977 Harris et al. published a prospective study comparing aspirin with placebo in 95 patients undergoing total hip arthroplasty and found an incidence almost 3 times higher in the second group ( $p < 0.03$ )<sup>10</sup>. The diagnosis, at the time, was made through contrast radiography of the lower limbs (phlebography). Two years before Zekert et al. identified a significant reduction in necropsy studies of patients who underwent orthopedic surgery and used some drug as prophylaxis of thromboembolic diseases.<sup>11</sup> Historical studies have already suggested a high incidence of thromboembolic events and the need for chemoprophylaxis in patients undergoing major orthopedic procedures involving the hip joint. However, there's no gold standard for this solution.

The present study corroborates protocols adopted in some countries such as the United States of America, where the American Association of Orthopedic Surgery (AAOS) (lit), suggests the use of aspirin with level of evidence 1b according to GRADE. In this same guideline developed and published together with the American Academy of Hematology in 2019, the AAOS suggests the association of chemoprophylaxis with mechanical methods such as elastic compression stockings or pneumatic compression pumps for the lower limbs.

In a Chinese study, Zhou et al studied the incidence of venous thromboembolism using Doppler ultrasonography prospectively in a total of 120 randomized patients. There was no statistically significant difference between the aspirin and low molecular weight heparin groups. Both associated with mechanical prophylaxis ( $p = 0.05$ ).<sup>12</sup>

On the other hand, British works, as well as the National Institute for Health and Care Excellence (NICE), in the last update in 2018, do not recommend aspirin as the drug of first choice for patients undergoing major orthopedic procedures, despite being this recommended conduct with a low level of evidence, with a persistent lack of consensus regarding the ideal drug and duration of use.<sup>13</sup>

In addition, a uniform protocol in centers around the world, the dose of aspirin to be used also becomes a variable without conclusive studies. Parvizi et al demonstrated in a 2021 study the effectiveness of aspirin in major orthopedic surgeries in more than 5000 patients studied at a dose of 325mg twice a day.<sup>14</sup> On the other hand, when reducing the dose, the same author published a randomized clinical trial showing the efficacy of aspirin at a dose of 81mg a day in 2009.<sup>15</sup>

For the results presented in this study, there was no statistically significant difference between the groups that received doses of 600mg or 200 mg daily for 30 days. None of the patients identified through the USG examination with Doppler developed symptoms due to the presence of the thrombus in veins below the popliteal.

As for the variable presence of clinical signs of gastrointestinal tract bleeding, there was no record of a significant drop in hemocrit or hemoglobin with recovery of preoperative levels after 6 weeks of study, even with the use of aspirin. Some studies show an increased incidence of gastrointestinal bleeding, such as that by Arboj et al. Published in 2020 showing a slightly higher relative risk in patients using aspirin<sup>16</sup>

Obviously there is a bias in the number of cases with 30 patients, requiring larger and multicenter studies to establish a standard protocol. The COVID-19 pandemic greatly slowed the progression of the study by suspending surgical procedures. The post hoc observation of the high incidence of thrombus detectable by USG in patients with rheumatological diseases draws attention to the association between this variable and the non-use of aspirin for these patients. However, studies need to be directed in this direction in order to raise evidence on the subject.

Table 1

Table 1 - Gender distribution between groups A (intervention) and B (control)

Variable	group A	group B	p -value
Genre	a(%)	a(%)	
Female	10 (71.4)	9 (56.2)	0.389*
Male	4 (28.6)	7(43.8)	

Tables 2 and 3 demonstrate the relationship of incidence of asymptomatic thrombi in both groups.

Table 2. – Incidence of thrombus identified on usg 1 (4-7 days post op)

USG 1 MID group A group B

Yes 0 (0.0) 2 (12.5) 0.485\*\*

No 14(100) 14(87.5)

USG 1 MIE Group A Group B

Yes 3 (21.4) 3 (18.8) 1,000\*\*

No 11 (78.6) 13(81.2)

Table 3 – Incidence of thrombus by groups after USG 2 (6 weeks)

USG 2 MID Group A Group B

Yes 1 (7.1) 1 (6.3) 1,000\*\*

No 13(92.9) 15(93.7)

USG 2 MIE Group A Group B

Yes 2(14.3) 1(6.3) 0.586\*\*

No 12(85.7) 15(93.7)

(\*) Chi-Square Test (\*\*) Fisher's Exact Test .

Table 1

Table 1 - Gender distribution between groups A (intervention) and B (control)

Variable	group A	group B	p -value
Genre	a(%)	a(%)	
Female	10 (71.4)	9 (56.2)	0.389*
Male	4 (28.6)	7(43.8)	

Tables 2 and 3 demonstrate the relationship of incidence of asymptomatic thrombi in both groups.

Table 2. – Incidence of thrombus identified on usg 1 (4-7 days post op)

USG 1 MID group A group B

Yes 0 (0.0) 2 (12.5) 0.485\*\*

No 14(100) 14(87.5)

USG 1 MIE Group A Group B

Yes 3 (21.4) 3 (18.8) 1,000\*\*

No 11 (78.6) 13(81.2)

Table 3 – Incidence of thrombus by groups after USG 2 (6 weeks)

USG 2 MID Group A Group B

Yes 1 (7.1) 1 (6.3) 1,000\*\*

No 13(92.9) 15(93.7)

USG 2 MIE Group A Group B

Yes 2(14.3) 1(6.3) 0.586\*\*

No 12(85.7) 15(93.7)

(\*) Chi-Square Test (\*\*) Fisher's Exact Test .

Gráfico 1-

## curva do valor da hemoglobina aferida

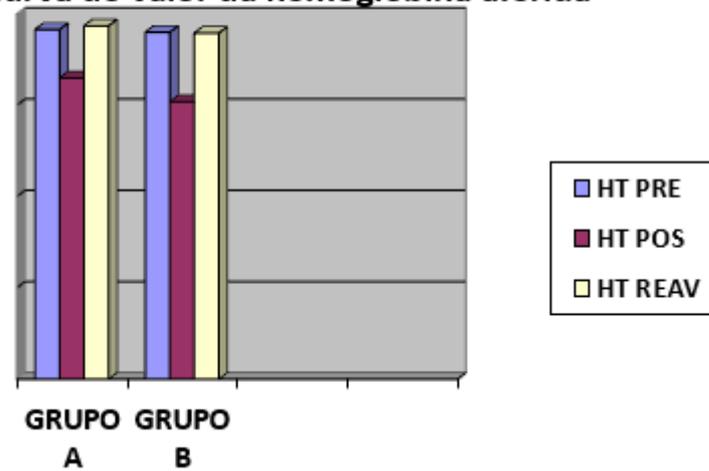
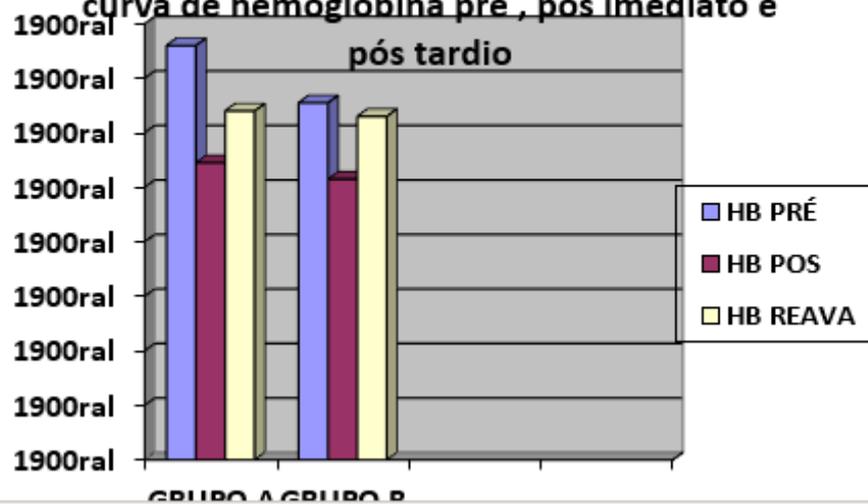


Gráfico 2

## curva de hemoglobina pré , pós imediato e pós tardio



## Bibliography

1. Lieberman JR, Hsu WK. Prevention of venous thromboembolic disease after total hip and knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2005;87(9):2097-112.
2. Kozak LJ, Hall MJ, Owings MF. National Hospital Discharge Survey: 2000 annual summary with detailed diagnosis and procedure data. *Vital Health Stat* 13. 2002;153):1-194.
3. Aquilina AL, Brunton LR, Whitehouse MR, Sullivan N, Blom AW. Direct thrombin inhibitor (DTI) vs. aspirin in primary total hip and knee replacement using woundooze 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. 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(7):1487-92.
7. Hirsh J, Levine M. Prevention of venous thrombosis in patients undergoing major orthopaedic surgical procedures. *Br J Clin Pract (Suppl.)* 1989;65:2-8.
8. Lieberman JR, Geerts WH. Prevention of venous thromboembolism after total hip and knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 1994;76(8):1239-50.
9. Gulraj S. Matharu, DPhil; Setor K. Kunutsor, PhD; Andrew Judge, PhD; Ashley W. Blom, PhD; Michael R. Whitehouse, PhD. Clinical Effectiveness and safety for venous thromboembolism Prophylaxis after total Knee and Hip replacement. A systematic review and Metanalise of Randomized Clinical Trails
10. Kakkar VV, Howe CT, Flanc C, Clarke MB. Natural history of postoperative deep-vein thrombosis. *Lancet.* 1969;2(7614):230-2.
11. Leyvraz PF, Bachmann F, Hoek J, Büller 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. *BMJ.* 1991;303(6802):543-8.
12. Wroblewski BM, Siney PD, White R. Fatal pulmonary embolism after total hip arthroplasty. Seasonal variation. *Clin Orthop Relat Res.* 1992;(276):222-4.

13. Wolf LD, Hozack WJ, Rothman RH. Pulmonary embolism in total joint arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 1993;(288):219-33.
14. 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 EvidenceBased Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141(2 Suppl):e278S-e325S.
15. 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;98B(3):341-8.
16. 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.
17. 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.
18. Daniel J, Pradhan A, Pradhan C, Ziaee H, Moss M, Freeman J, McMinn DJ. Multimodal thromboprophylaxis following primary hip arthroplasty: the role of adjuvant intermittent pneumatic calf compression. *J Bone Joint Surg Br.* 2008;90(5):562-9.
19. 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.
20. 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.
21. Goldman L, Caldera DL, Southwick FS, Nussbaum SR, Murray B, O'Malley TA, et al. Cardiac risk factors and complications in non-cardiac surgery. *Medicine (Baltimore).* 1978;57(4):357-70.
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. National Clinical Guideline Centre – Acute and Chronic Conditions (UK). Venous Thromboembolism: Reducing the Risk of Venous Thromboembolism (Deep Vein

---

Thrombosis and Pulmonary Embolism) in Patients Admitted to Hospital. 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. Chari A, Khokhar A, Murray D, McNally M, Pandit H. Venous thromboembolism and its prophylaxis in elective total hip arthroplasty: an international perspective. *Hip Int.* 2012;22(1):1-8.

26. McCardel BR, Lachiewicz PF, Jones K. Aspirin prophylaxis and surveillance of pulmonary embolism and deep vein thrombosis in total hip arthroplasty. *J Arthroplasty.* 1990;5(2):181-5.

27. Raphael IJ, Tischler EH, Huang R, Rothman RH, Hozack WJ, Parvizi J. Aspirin: an alternative for pulmonary embolism prophylaxis after arthroplasty? *Clin Orthop Relat Res.* 2014;472(2):482-8



## APÊNDICE B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(PARA MAIORES DE 18 ANOS OU EMANCIPADOS)

Convidamos o (a) Sr. (a) para participar como voluntário (a) da pesquisa intitulada: “Estudo Prospectivo Randomizado da Aspirina como Profilaxia para Doenças Tromboembólicas em Pacientes Submetidos a Artroplastia Total do Quadril”, que está sob a responsabilidade do pesquisador Pesquisador Responsável: Raul Carneiro Lins. - Endereço do Pesquisador Responsável: Rua Neto Mendonça, 230, apt 701 – CEP: 52050-100 - Tamarineira - Recife-PE. – Telefone: (81) 99113-2202. Email: raulclins@hotmail.com , para contato do pesquisador responsável (inclusive ligações a cobrar).

Também participam desta pesquisa o pesquisador: Epitácio Leite Rolim Filho, Telefone para contato: (81) 98804-3333, e-mail filhorolim@gmail.com.

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

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

### INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA:

- Devido às elevadas incidências de doenças tromboembólicas nos pacientes submetidos a artroplastias de joelho e quadril, os métodos de profilaxia química e mecânica passaram a ser empregados como rotina em tais procedimentos. A aspirina tem como vantagens o baixo custo, permitindo a população estudada o fácil acesso, não precisa de controle periódico com exames laboratoriais e se mostra seguro com relação a eventos de sangramento pós-operatório. O objetivo desse estudo é avaliar de maneira prospectiva randomizada e mascarada a efetividade da Aspirina como profilaxia de doenças tromboembólicas em pacientes submetidos à artroplastia total do quadril em doses diferentes e comparar os resultados obtidos nos grupos estudados. Os pacientes selecionados no grupo de 80 operados pela mesma equipe cirúrgica, que utilizará o mesmo protocolo de reabilitação e profilaxia para doença tromboembólica com a aspirina divididos em 2 tomadas de 12/12 horas e uso de meias de compressão elástica de forma contínua, podendo ser retiradas a noite para dormir. Após 12 horas do procedimento cirúrgico finalizado os

pacientes serão selecionados de maneira aleatória e mascarado do autor principal por um dos integrantes do estudo para a administração via oral de 325mg ou 200 mg de aspirina com intervalo de 12 horas entre as doses, totalizando 650mg (grupo 1) ou 400mg (grupo 2). Os pacientes serão submetidos ao exame de ultrassonografia com dopplerfluxometria entre o quinto e sétimo dia pós-operatório e executados por dois radiologistas com experiência em ultrassonografia com dopplerfluxometria. Os casos diagnosticados como trombose venosa profunda baixa pelo primeiro examinador serão confirmados pelo segundo.

- A 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 o valor normal. Após a sexta semana da cirurgia, período médio de resolução do trombo, todos os pacientes serão novamente reavaliados clínica e radiologicamente pela mesma técnica ultrassonográfica e pelos mesmos examinadores para avaliação da resolução de trombos formados previamente, para avaliação de algum episódio de sangramento sob uso de Aspirina e para verificação de possíveis novos trombos. Apenas após a segunda avaliação, os pacientes serão revelados se estarão incluídos no grupo 1 ou 2.
- 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 gastrointestinais e de ferida operatória após a cirurgia, uma vez que este medicamento tem propriedades anticoagulantes conforme relatos do uso de aspirina em literatura. Para minimizar esse risco, o presente estudo contará com a monitoração clínica periódica dos pacientes. 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 a quedas da maca, risco esse que será reduzido com a utilização de macas com grade lateral e equipe de apoio especializada. Para evitar quaisquer possíveis constrangimentos advindos da participação será permitida a saída da pesquisa a qualquer momento.
- BENEFÍCIOS: O benefício será tanto aos pacientes como aos profissionais da área médica. 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 em nosso serviço. A aspirina tem baixo custo e vem sendo estudada, apresentando resultados semelhantes quanto à profilaxia quando comparada aos outros agentes químicos, porém em associação com a deambulação precoce e agentes mecânicos.

Todas as informações desta pesquisa serão confidenciais e serão divulgadas apenas em eventos ou publicações científicas, não havendo identificação dos voluntários, a não ser entre os responsáveis pelo estudo,

sendo assegurado o sigilo sobre a sua participação. Os dados coletados nesta pesquisa (gravações?, entrevistas?, fotos?, filmagens?, etc), ficarão armazenados em (pastas de arquivo? Computador pessoal?), sob a responsabilidade do (pesquisador? Orientador?), no endereço (acima informado ou colocar o endereço do local), pelo período de mínimo 5 anos.

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

Nada lhe será pago e nem será cobrado para participar desta pesquisa, pois a aceitação é voluntária, mas fica também garantida a indenização em casos de danos, comprovadamente decorrentes da participação na pesquisa, conforme decisão judicial ou extra-judicial. Se houver necessidade, as despesas para a sua participação serão assumidas pelos pesquisadores (ressarcimento de transporte e alimentação).

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 Prof. Moraes Rego s/n – 3º Andar- Cidade Universitária, Recife-PE, Brasil CEP: 50670-420, Tel.: (81) 2126.3743 – e-mail: cepcufpe@gmail.com).

---

(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  
(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):**

<b>Nome:</b>	<b>Nome:</b>
<b>Assinatura:</b>	<b>Assinatura:</b>

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

## ANEXO A – COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA EM HUMANOS

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



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Estudo Prospectivo Randomizado da Aspirina como Profilaxia para Doenças Tromboembólicas em Pacientes Submetidos a Artroplastia Total do Quadril.

**Pesquisador:** RAUL CARNEIRO LINS

**Área Temática:**

**Versão:** 5

**CAAE:** 35869520.5.0000.8807

**Instituição Proponente:** EMPRESA BRASILEIRA DE SERVIÇOS HOSPITALARES - EBSEERH

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 4.531.635

#### Apresentação do Projeto:

Trata-se de projeto de pesquisa de doutorado do professor assistente de ortopedia Raul Carneiro Lins e cujo orientador é o professor adjunto Eptácio Leite Rolim Filho. No

O projeto será realizado no serviço de ortopedia do HC/UFPE.

A pesquisa irá comparar 2 doses de aspirina (200 mg ou 650 mg/ dia) por 30 dias após a cirurgia visando a profilaxia de Trombose venosa profunda (TVP) e utilizando a ultrassonografia com dopplerfluxometria para rastreamento da trombose venosa profunda baixa em pacientes submetidos à artroplastia total do Quadril. As artroplastias de quadril são cirurgias de substituição articular por próteses que acontecem especialmente em pacientes idosos e tem como complicação a TVP sendo as medidas profiláticas, como a proposta, benéficas para a redução de tal complicação.

#### Objetivo da Pesquisa:

O presente estudo tem como objetivo avaliar a efetividade da aspirina nas doses de 200 mg ou 600 mg / dia na profilaxia de TVP pós operatória das cirurgias de artroplastias total de quadril, bem como os efeitos adversos do uso da aspirina como incidência de sangramento pós operatório e alterações do trato gastrointestinal entre o quinto e sétimo dia e posteriormente, entre a quarta e sexta semana pós cirurgia.

**Endereço:** Av. Professor Moraes Rego, S/N, 3º andar do prédio principal (enfermarias)

**Bairro:** Cidade Universitária

**CEP:** 50.670-901

**UF:** PE

**Município:** RECIFE

**Telefone:** (81)2126-3743

**E-mail:** cephufpe@gmail.com

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



Continuação do Parecer: 4.531.635

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Segundo os autores os participantes podem estar sujeitos a sangramentos gastrointestinais e de ferida operatória pelo uso de aspirina. Para minimizar esse risco, o presente estudo contará com a monitoração clínica periódica dos pacientes. Relatam também o risco de constrangimentos advindos da participação na pesquisa e que será permitida a saída da mesma a qualquer momento.

Quanto aos Benefícios os autores relatam que benefício será tanto para os pacientes quanto para aos profissionais da área médica sendo que a aspirina por seu baixo custo viabilizará um maior número de cirurgias no serviço.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Trata-se de um estudo prospectivo observacional e encoberto (Ensaio clínico randomizado e encoberto) que selecionará 80 participantes que serão aleatoriamente divididos em dois grupos utilizando 2 doses diferentes de aspirina (200mg ou 850 mg/dia) por 30 dias para prevenção de TVP nos período pós operatório de artroplastia total de quadril. O número amostral foi calculado baseado em estudo anterior do mesmo pesquisador.

O pesquisador afirma que estudo será monitorado semanalmente e em caso de aumento do número de eventos tromboembólicos será interrompido imediatamente.

Os participantes serão selecionados no Serviço de Ortopedia e Traumatologia do HC/UFPE, cujos critérios de Inclusão serão aqueles com diagnóstico de artrose primária ou secundária de quadril e de baixo risco para desenvolvimento de doença tromboembólica de acordo com os critérios do Colégio Brasileiro de Cirurgiões e com indicação de tratamento cirúrgico pela técnica de artroplastia total do quadril não cimentada.

Serão excluídos pacientes classificados de médio ou alto risco para doença tromboembólica, assim como pacientes com episódios recentes de sangramento gastrointestinal, infarto agudo do miocárdio, uso de antiagregante plaquetário, indicação de cirurgias de revisão de quadril, doenças hematológicas prévias e uso crônico de corticoesteróides.

O pesquisador fala sobre o protocolo utilizado no serviço (Heparina de baixo peso molecular-clexane), mas que não existe um protocolo aceito mundialmente sendo que a utilização da aspirina é mais barata e tem se mostrado eficaz em vários estudos sobre a prevenção de DTE associada as cirurgias de prótese de quadril.

Endereço: Av. Professor Moraes Rego, S/N, 3º andar do prédio principal (enfermarias)  
Bairro: Cidade Universitária CEP: 50.670-901  
UF: PE Município: RECIFE  
Telefone: (81)2126-3743 E-mail: cephufpe@gmail.com

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



Continuação do Parecer: 4.531.635

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Todos os termos de apresentação obrigatória estão adequados inclusive o TCLE que está com linguagem adequada ao leigo.

**Recomendações:**

Por ser um protocolo ainda não estabelecido, sugiro que seja solicitado ao pesquisador fazer um relatório a cada 3 meses sobre as complicações ocorridas nos participantes da pesquisa durante todo o período de realização da pesquisa e enviar a este comitê, por se tratar de complicações com alta incidência de morbidade e mortalidade

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Aprovar o projeto e fazer a recomendação acima.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

PROJETO APROVADO APÓS REUNIÃO DO CEP

O Protocolo foi avaliado e está APROVADO para iniciar a coleta de dados. O pesquisador deve levar uma cópia impressa deste parecer para o local de coleta de dados. Sugerimos que o pesquisador fique com uma cópia assinada pelo responsável do setor onde serão coletados os dados.

Informamos que a APROVAÇÃO DEFINITIVA do projeto só será dada após o envio da Notificação com o 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 HC/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 HC/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

Endereço: Av. Professor Moraes Rego, S/N, 3º andar do prédio principal (enfermarias)  
 Bairro: Cidade Universitária CEP: 50.670-901  
 UF: PE Município: RECIFE  
 Telefone: (81)2126-3743 E-mail: cephcurpe@gmail.com

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



Continuação do Parecer: 4.531.635

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_1509423.pdf	03/12/2020 15:27:49		Aceito
Outros	cartaresposta.docx	03/12/2020 15:26:45	RAUL CARNEIRO LINS	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	03/12/2020 15:26:26	RAUL CARNEIRO LINS	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETODOOUTORADOATUALIZADO.pdf	05/10/2020 17:01:20	RAUL CARNEIRO LINS	Aceito
Outros	uso_dadosdocheefe.jpg	23/07/2020 09:40:53	RAUL CARNEIRO LINS	Aceito
Outros	curriculopesquisador.jpg	23/07/2020 09:19:16	RAUL CARNEIRO LINS	Aceito
Outros	pesquisador.jpg	23/07/2020 09:17:04	RAUL CARNEIRO LINS	Aceito
Outros	compromisso_confidencialidade.jpg	23/07/2020 09:15:55	RAUL CARNEIRO LINS	Aceito
Outros	compromisso.jpg	23/07/2020 09:15:36	RAUL CARNEIRO LINS	Aceito
Folha de Rosto	folhaderosto.pdf	23/07/2020 09:15:02	RAUL CARNEIRO LINS	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

Endereço: Av. Professor Moraes Rego, S/N, 3º andar do prédio principal (enfermarias)  
 Bairro: Cidade Universitária CEP: 50.670-901  
 UF: PE Município: RECIFE  
 Telefone: (81)2126-3743 E-mail: cephcupe@gmail.com

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



Continuação do Parecer: 4.531.635

RECIFE, 09 de Fevereiro de 2021

---

**Assinado por:**  
**José Ângelo Rizzo**  
**(Coordenador(a))**

**Endereço:** Av. Professor Moraes Rego, S/N, 3º andar do prédio principal (enfermarias)  
**Bairro:** Cidade Universitária **CEP:** 50.670-901  
**UF:** PE **Município:** RECIFE  
**Telefone:** (81)2126-3743 **E-mail:** cephcuupe@gmail.com