

CAPÍTULO 24

AVALIAÇÃO DO RISCO CARDIOVASCULAR E INTERVENÇÕES TERAPÊUTICAS NA DOENÇA ARTERIAL PERIFÉRICA

Diana Shimoda Nakasako;
Jacqueline Marcey Oliveira;
João Luiz Itagiba Fonseca;
Lívia Botelho e Silva;
Luiz Cesar Rebelo Clos;
Marcelo Melo Martins;
Natalie Christine Braz Fernandes;
Ricardo Jorge Boulhosa Bezerra;
Ricardo Marinho da Costa.

RESUMO

A doença arterial periférica (DAP) é uma condição vascular caracterizada pela redução do fluxo sanguíneo nas artérias que suprem os membros inferiores, resultando em sintomas como claudicação intermitente, dor em repouso e ulcerações crônicas. Este distúrbio é predominantemente causado pela aterosclerose, uma condição na qual as artérias se estreitam devido ao acúmulo de placas de gordura e depósitos de cálcio em suas paredes. A prevalência da DAP está aumentando globalmente, especialmente entre os idosos e aqueles com fatores de risco cardiovasculares, como tabagismo, diabetes, hipertensão arterial e dislipidemia. Além disso, a DAP está associada a um risco aumentado de eventos cardiovasculares adversos, como infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral, tornando-se uma preocupação significativa para a saúde pública. O diagnóstico da DAP geralmente envolve uma combinação de história clínica, exame físico e testes diagnósticos, como o índice tornozelo-braço (ITB), ultrassonografia e angiografia por tomografia computadorizada (CTA) ou ressonância magnética (RM). Uma vez diagnosticada, a abordagem terapêutica visa aliviar os sintomas, melhorar a qualidade de vida do paciente e reduzir o risco de complicações cardiovasculares. Isso pode incluir mudanças no estilo de vida, como cessação do tabagismo, dieta saudável e exercícios físicos regulares, além do uso de medicamentos antiplaquetários, agentes anti-hipertensivos e estatinas. Em casos mais avançados, podem ser considerados procedimentos invasivos, como angioplastia com colocação de stent ou cirurgia de revascularização arterial, para restaurar o fluxo sanguíneo adequado para os membros afetados. No entanto, o manejo da DAP é multifacetado e deve ser individualizado de acordo com a gravidade dos

sintomas, a extensão da doença e as condições médicas concomitantes do paciente.

Palavras-chave: Doença arterial periférica. Artérias. Claudicação intermitente. Infarto do miocárdio. Acidente vascular cerebral

1. PANORAMA GERAL

As doenças não transmissíveis (DNT) hoje são uma das principais causas de morbidade e mortalidade nas regiões desenvolvidas e em desenvolvimento mundiais. A carga de doenças atribuída às DNT continua a aumentar em todo o mundo, sendo as doenças cardiovasculares (DCV) a maior causadora de mortalidade e morbidade. Conseqüentemente, a prevalência de doença arterial periférica (DAP) – também conhecida como doença arterial periférica dos membros inferiores (LEAD) – tem aumentado progressivamente^{1,2}. A DAP é uma doença aterosclerótica progressiva das extremidades inferiores, sendo considerada um indicador de aterosclerose generalizada³.

O sintoma mais comum da DAP é a claudicação, dor nas panturrilhas, coxas ou nádegas, caracteristicamente desencadeadas ao caminhar e que diminuem com o repouso. Outros sintomas também podem incluir dor atípica aos esforços e dor isquêmica em repouso. Os estágios finais podem resultar em perda de tecido e amputação. A DAP pode permanecer assintomática por um tempo, mas quando sintomática está associada a limitações graves na função física, especialmente caminhada e uma ampla gama de atividades diárias⁴.

A grande maioria dos pacientes permanece assintomática mesmo com ITB >0,9. A doença arterial periférica assintomática combinada com fatores de risco tradicionais – hipertensão, diabetes mellitus e tabagismo – eleva substancialmente o risco cardiovascular. Pacientes com suspeita de doença subjacente devem ser submetidos a mais testes não invasivos⁵.

Foi demonstrado que a DAP está associada a morbidade e mortalidade significativas por doença cardiovascular (DCV), infarto do miocárdio (IM), acidente vascular cerebral (AVC) e eventos coronarianos adversos maiores (MACE). Descobriu-se que pacientes que sofrem de DAP apresentam risco igual de AVC ou infarto subsequente do que pacientes com DAC⁶. Indivíduos com DAP em estágio inicial não apresentam ou frequentemente subnotificam sintomas de claudicação e, apesar dos altos custos hospitalares associados à DAP em estágio avançado, a doença muitas vezes permanece não detectada e sem tratamento⁷.

Dados de uma revisão sistemática indicaram um aumento estimado na prevalência de DAP de mais de 17% (30 milhões de pessoas) durante um período de 5 anos (2010-2015) em relação a estimativas anteriores de 202,06 milhões de pessoas que sofrem de DAP em todo o mundo. Em 2015, estimou-se que cerca de 236 milhões de pessoas tinham DAP em todo o mundo, com uma percentagem ligeiramente superior de mulheres afetadas⁸.

Independentemente dos avanços nas modalidades de tratamento, os resultados permaneceram abaixo do ideal, não apenas em países de baixa e média renda, mas também em países com status socioeconômico mais elevado, especialmente em pacientes com isquemia crítica de membros. O número de pacientes com DAP tem aumentado acentuadamente, resultando em um aumento da carga de doenças relacionadas nos sistemas de saúde em todo o mundo⁹.

A DAP sintomática está associada a mudanças na qualidade de vida, sendo, juntamente com o diabetes a principal causa mundial de amputações de membros inferiores em todo o mundo¹⁰. As mulheres são igualmente afetadas pela carga da DAP e com frequência experimentam um declínio mais rápido na qualidade de vida e na capacidade funcional do que os homens, com as mulheres das minorias registrando resultados piores¹¹. A conscientização sobre a doença ainda é baixa entre as populações em risco e também na população em geral¹². Além da redução significativa na qualidade de vida, um número considerável de pacientes com DAP desenvolve sintomas de depressão, associados a limitações no funcionamento físico¹³.

O tratamento da DAP requer uma abordagem multidisciplinar, focando em dois aspectos principais: os sintomas específicos e os riscos e complicações que uma lesão específica pode potencialmente levar, e a redução do risco cardiovascular dos pacientes. As medidas não farmacológicas são também relevantes e podem contribuir significativamente para a redução do risco cardiovascular, incluindo a cessação do tabagismo como a mais importante mudança de estilo de vida, assim como uma dieta saudável e exercício físico regular¹⁴. Programas de exercícios supervisionados demonstraram ser benéficos para pacientes com DAP sintomática em termos de capacidade de caminhada, estado funcional e qualidade de vida¹⁵.

De acordo com as diretrizes atuais, a farmacoterapia para pacientes com DAP deve incluir terapia antiplaquetária e estatinas, levando em consideração fatores de risco adicionais, como diabetes mellitus ou hipertensão. O controle glicêmico e a terapia anti-hipertensiva são importantes para reduzir a incidência de futuros eventos cardiovasculares em pacientes sintomáticos com DAP. A escolha do regime antitrombótico ideal para reduzir eventos isquêmicos cardíacos e de membros sem aumentar o risco de sangramento grave e com risco de vida tem sido uma questão desafiadora e extensivamente estudada, dada a heterogeneidade dos pacientes com DAP¹⁶.

2. PREVALÊNCIA MUNDIAL DA DOENÇA ARTERIAL PERIFÉRICA

O século XX testemunhou avanços importantes na história dos cuidados de saúde e da medicina, resultando na chamada transição epidemiológica. A industrialização e a urbanização promoveram uma mudança nas principais causas de morbidade e mortalidade, principalmente

em sociedades com um status socioeconômico mais avançado, de deficiências nutricionais e doenças infecciosas para doenças crônicas degenerativas, incluindo doenças cardiovasculares (DCV), câncer e diabetes¹⁷.

A transição epidemiológica ainda não terminou. Diferentes regiões globais, países ou mesmo subgrupos da população de um determinado país estão passando por diferentes fases desse processo. Como consequência, entre as doenças não transmissíveis, a DCV aterosclerótica se tornou uma epidemia global, responsável por taxas de mortalidade alarmantemente elevadas. Os países que tiveram sucesso em seus esforços para prevenir, diagnosticar e tratar doenças cardiovasculares e cerebrovasculares tiveram de enfrentar os problemas colocados por uma sociedade envelhecida em seus sistemas de saúde¹⁷.

A epidemiologia da DAP tem sido estudada mais extensivamente nos países ocidentais desde a última década do século XX, resultando em descrições abrangentes da doença, sua etiologia, prevenção e modalidades terapêuticas. A crescente carga global de DCV e outras DNT nos países de baixa e média renda exigiu que os dados epidemiológicos fossem atualizados e fornecessem uma imagem mais clara da imensidão dos problemas que as sociedades e os sistemas de saúde precisam enfrentar. Apesar dos países de baixa e média renda terem sido principalmente afetados pela transição epidemiológica, os estudos epidemiológicos desses locais ainda são escassos^{1,2}.

O Global Peripheral Artery Disease Study¹⁸ foi que primeiro a estabelecer a prevalência global e regional de DAP na população em geral usando o índice tornozelo-braquial (ITB) – correspondente à relação entre a pressão arterial sistólica no tornozelo e a pressão arterial sistólica no braço – de 0,90 ou menos como ferramenta de diagnóstico e estimou a prevalência de DAP em cerca de 202 milhões em todo o mundo em 2010, com aproximadamente 70% da população afetada vivendo em países de baixa e média renda.

Uma revisão e análise sistemática atualizada estudou a prevalência da DAP na população geral global, regional e nacionalmente. O ITB $\leq 0,9$ foi usado como indicador de doença. A prevalência de DAP específica por idade e por sexo foi comparada em países de rendimento elevado e países de rendimento baixo e médio. Foram usados dados populacionais da Organização das Nações Unidas (ONU) para gerar o número de pessoas que sofrem de DAP em 2015¹⁹.

Os resultados indicaram uma prevalência ligeiramente mais elevada nos países de baixa e média renda do que nos países de alta renda – 4,32% vs. 3,54% aos 40-44 anos – entre os indivíduos mais jovens. Os países de alto renda, porém, registaram um aumento maior com a idade, resultando numa prevalência mais elevada nos países de alta renda do que nos países de baixa e média renda em idades mais avançadas – 21,24% vs. 12,04%, aos 80-84 anos¹⁹.

Em relação às diferenças entre os sexos, os países de baixa e média renda mostraram pouca diferença entre homens e mulheres – ou seja, 6,40% vs. 6,37% aos 55-59 anos. Foi relatada uma prevalência global de DAP na população com 25 anos ou mais estimada em 5,56%, com uma prevalência mais alta nos países de alta renda do que nos países de baixa e média renda (7,37% vs. 5,09%), o que significou um número total de 236,62 milhões de pessoas com 25 anos ou mais acometidas pela doença em todo o mundo, com 72,91% vivendo em países de baixa e média renda. As mulheres foram um pouco mais afetadas, representando 52,23% da população com DAP¹⁹.

Tabagismo, diabetes, hipertensão e hipercolesterolemia foram identificados como principais fatores de risco de DAP. Entre todas as regiões, a região do Pacífico Ocidental teve o maior número de casos de DAP (74,08 milhões), e a região do Mediterrâneo Oriental registrou o número mundial mais baixo de casos (14,67 milhões). A prevalência de DAP foi a mais elevada na Europa (7,99%), sendo o grupo etário dos 45-54 anos o principal responsável pelo número elevado de casos. A prevalência foi a mais baixa na região africana (4,06%). Quinze países tiveram números de casos responsáveis por mais de dois terços (68%) da prevalência global, com China, Índia e Estados Unidos entre os principais¹⁹.

Estudos dos Estados Unidos revelaram alta prevalência média anual de DAP (10,69%) e isquemia crítica de membro (1,33%) entre beneficiários do Medicare e Medicaid²⁰. Maior incidência e prevalência padronizadas por idade foram encontradas na população negra, especialmente entre as mulheres negras, em comparação com a população branca. Dados de uma revisão sistemática e meta-análise também destacaram a prevalência média de DAP quase duas vezes mais alta entre a população em geral para pessoas negras (6,7%) em comparação com as populações brancas e asiáticas (3,5% e 3,7% respectivamente), enfatizando as disparidades raciais existentes dentro a população americana e a necessidade de programas de prevenção mais abrangentes e extensos²¹. Em outra revisão sistemática foram encontradas taxas mais altas de DAP entre as mulheres em geral em comparação aos homens (3,8% vs. 3,2%), especialmente na população diabética nos Estados Unidos (13,7% vs. 10%)²².

Estudos realizados na Europa também revelaram um rápido aumento na prevalência da DAP na região europeia. A partir de estimativas anteriores de 5,3% da população que vivia com a doença em 2010, o que significava 40 milhões de indivíduos com DAP entre os 750 milhões de habitantes há uma década, um estudo posterior estimou que cerca de 50 milhões tinham DAP na região europeia em 2015, com cerca de 33 milhões vivendo em países de alta renda^{18,19}. O estudo PANDORA, incluindo 10.287 pacientes, destacou variações significativas na prevalência de DAP na Europa, com a Grécia registrando a prevalência mais alta (28,0%), seguida pela Itália (22,9%), França (12,2%), Suíça (12,2%), Países Baixos (8,1%) e Bélgica (7%)^{23,24}.

Os primeiros estudos do Norte da Europa estabeleceram a alta prevalência de DAP entre os idosos (19,1% na Holanda, 18% na Suécia) e

chamaram a atenção para o fato de que a grande maioria dos pacientes com DAP permanece assintomática^{3,25,26}. DAP e isquemia crítica de membro assintomáticas foram mais prevalentes entre as mulheres (12,6% vs. 9,4%; 1,5% vs. 0,8%, respectivamente)²⁶. Foi demonstrado que a incidência e a prevalência são fortemente afetadas pela idade e a prevalência de DAP foi maior entre as mulheres e que a DAP assintomática está associada à idade, tabagismo, hipertensão e diabetes. A isquemia crítica de membro foi encontrada em cerca de 1% das populações de estudo^{3,25,26}.

3. DIAGNÓSTICO E AVALIAÇÃO DA DOENÇA ARTERIAL PERIFÉRICA

Além do histórico médico padrão e da avaliação de pacientes cardíacos, o paciente deve ser questionado sobre sintomas neurológicos, dor no braço por esforço, tontura por esforço ou vertigem para rastrear DAP carotídea, vertebral e dos membros superiores. Dor abdominal, caso relacionada à alimentação, pode sugerir doença mesentérica. Os pacientes também devem ser examinados quanto a claudicação e feridas de difícil cicatrização nas extremidades. O reconhecimento precoce da úlcera isquêmica pode ajudar a prevenir a perda de tecido e a amputação. Todos os leitos vasculares devem ser palpados em busca de pulsos e auscultados em busca de sopros. A medição da pressão arterial de ambos os braços deve ser feita – uma diferença entre braços de 15 mm Hg deve levantar a questão da doença arterial subclávia²⁷⁻²⁹.

3.1 ÍNDICE TORNOZELO-BRAQUIAL

O índice tornozelo-braquial (ITB) é uma ferramenta simples à beira do leito para diagnosticar DAP nos membros inferiores. O ITB de cada perna é a pressão arterial sistólica (PAS) mais alta do tornozelo – obtida pelo manguito de pressão arterial acima do tornozelo e Doppler das artérias dorsal do pé e tibial posterior – dividida pela PAS mais alta do braço. Um ITB baixo (<0,9) é indicativo de doença obstrutiva, e um ITB muito elevado (>1,4) representa enrijecimento arterial por calcificação. Em pacientes com sintomas de claudicação, o ITB de exercício em esteira ou de flexão plantar do pedal – elevação dos dedos dos pés – aumenta a sensibilidade do teste³⁰.

Em pacientes idosos ou com diabetes ou doença renal crônica (DRC), o ITB costuma estar elevado devido à calcificação medial. Se houver suspeita de que o ITB esteja artificialmente elevado, o índice dedo-braquial deve ser medido, pois as artérias digitais raramente são incompressíveis. Um índice dedo-braquial <0,7 é geralmente considerado anormal. Devido à alta probabilidade de ITB falsamente elevado em pacientes com isquemia crônica com risco de membro, o ITB deve sempre ser obtido em pacientes com feridas nos membros inferiores. Outras medidas de perfusão, como a pressão transcutânea de oxigênio e a pressão de perfusão cutânea, podem ajudar a orientar a revascularização nesses pacientes³⁰.

3.2 IMAGEM

O duplex scan é a modalidade de escolha tanto para rastreamento quanto para diagnóstico de DAP. Fornece localização e extensão da doença, assim como informações hemodinâmicas. Para avaliação de doença carotídea ou doença de extremidades inferiores, o exame geralmente fornece dados suficientes. A avaliação de outros leitos vasculares arteriais depende muito da experiência do operador e do hábito corporal do paciente³¹.

A angiotomografia multidetectores (CTA), por sua vez, costuma ser a próxima etapa no algoritmo de diagnóstico. Ele fornece um roteiro tridimensional de alta resolução para confirmar o diagnóstico e pode ajudar a determinar a estratégia intervencionista ideal. A desvantagem em relação ao ultrassom é o custo, a falta de dados funcionais, a exposição à radiação e a necessidade de agentes de contraste iodados. A tomografia computadorizada é mais precisa do que a ultrassonografia para doença da artéria vertebral, doença da artéria subclávia, doença da artéria mesentérica, doença aorto-iliaca e doença da artéria renal⁴.

O papel da angiografia por ressonância magnética (ARM) é mais limitado na DAP. Comparado com a CTA, o artefato de movimento é mais frequente na ARM e, muitas vezes, pode comprometer a qualidade da imagem de vasos menores. A ARM também subestima a calcificação vascular e não consegue visualizar o lúmen da maioria dos stents endovasculares. É útil em pacientes com DRC moderada para evitar contraste iodado. Porém, em pacientes com DRC avançada e doença renal em estágio terminal, ainda há preocupações quanto à fibrose sistêmica nefrogênica⁴.

A angiografia invasiva com angiografia por subtração digital é o padrão-ouro diagnóstico e normalmente é reservada para pacientes que também necessitam de revascularização endovascular concomitante. O dióxido de carbono é um agente de contraste alternativo no laboratório de cateterismo que permite que procedimentos endovasculares sejam realizados com segurança em pacientes com doença renal avançada³².

4. MUDANÇAS NO ESTILO DE VIDA

O tratamento de pacientes com DAP usando terapias comprovadas pode reduzir a incidência de MACE e eventos adversos maiores nos membros (MALE), destacando a importância de terapias orientadas por diretrizes. Além disso, um componente importante da estratégia de tratamento inclui modificações no estilo de vida, como mudanças na dieta, exercícios e cessação do tabagismo. A American Heart Association criou *Life's Essential 8*, um recurso para pacientes e profissionais de saúde que descreve 8 opções de estilo de vida para melhorar a saúde cardiovascular³³.

4.1 MUDANÇAS DIETÉTICAS

A adesão a uma dieta saudável está associada a uma menor incidência de DAP clínica. Isso foi demonstrado no ensaio de PREvención

con Dieta MEDiterrânea (PREDIMED), em que uma dieta mediterrânica foi associada a um risco reduzido de DAP³⁴. Entre os pacientes com DAP, a má nutrição demonstrou estar associado a piores resultados em termos de isquemia crítica de membro, e há evidências que apoiam a inflamação crônica em pacientes com DAP³⁵. Dietas enriquecidas com alimentos com propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes não foram comprovadamente benéficas em pacientes com DAP. Porém, mudanças dietéticas e acesso a uma nutrição saudável e de alta qualidade são importantes tanto para a prevenção quanto para melhores resultados em pacientes com DAP estabelecida³⁶.

4.2 CESSAÇÃO DO TABAGISMO

O tabagismo promove danos arteriais pelos efeitos adversos nas plaquetas, no tecido endotelial e nas vias de coagulação por meio do estresse oxidativo e da inibição do óxido nítrico^{37,38}. Também está associado à redução da patência em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio³⁹. A fumaça do cigarro não contém apenas nicotina, que acelera a produção de placas, mas outros compostos orgânicos voláteis, como a acroleína, que causam danos endoteliais arteriais^{40,41}. Além do tabaco, tanto a maconha quanto o vaping provocam danos arteriais de maneira semelhante^{42,43}. Foi demonstrado que a cessação do tabagismo está associada à melhora da resposta isquêmica vasodilatadora arterial, sugerindo que alguns dos fatores causadores da DAP podem ser revertidos⁴⁴.

A cessação do tabagismo está relacionada a uma diminuição do risco de progressão da DAP para isquemia crítica de membro, amputação e mortalidade por todas as causas⁴⁵. Pacientes que param de fumar melhoram a capacidade de locomoção e reduzem os sintomas de claudicação⁴⁶. Assim como o aconselhamento, as abordagens farmacológicas aumentam as taxas de cessação do tabagismo. Em estudo sobre a segurança e eficácia da vareniclina e bupropiona na cessação do tabagismo em indivíduos com e sem histórico de transtornos psiquiátricos, o efeito da vareniclina ou da bupropiona versus o da terapia de reposição única de nicotina foi avaliando indicando que a vareniclina era superior à reposição de nicotina e bupropiona, tornando, com isso, a vareniclina a terapia de primeira linha⁴⁷.

4.3 TERAPIA HIPOLIPEMIANTE

Foi demonstrado que as terapias hipolipemiantes retardam a história natural da progressão da aterosclerose em pacientes com DAP⁴⁸. Associações entre níveis mais elevados de colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) e riscos aumentados de MACE e MALE foram demonstrados^{49,50}. O Heart Protection Study (HPS)⁵¹ verificou que as estatinas reduzem MACE em comparação ao placebo, com benefícios em um subgrupo de 6.748 pacientes com DAP, em que a sinvastatina reduziu MACE em 22%, assim como o risco do primeiro evento vascular periférico agudo – caracterizado por revascularização não coronariana, amputação importante,

reparo de aneurisma ou morte devido a DAP em 16%. Os achados confirmatórios dos benefícios das estatinas para os membros foram em grande parte derivados de dados observacionais⁵²⁻⁵⁴.

No estudo Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH)⁵⁴, o uso de estatinas foi associado a taxas mais baixas de eventos adversos em membros, caracterizados por piora de claudicação ou nova isquemia crítica de membro, revascularização de membro ou amputação. Uma análise subsequente Thrombin Receptor Antagonist in Secondary Prevention of Atherothrombotic Ischemic Events – Thrombolysis em Myocardial Infarction 50 (TRA 2P-TIMI 50)⁵⁵ constatou que a terapia com estatinas estava associada a um risco 23% menor de MACE e 27% menor risco de um evento isquêmico nos membros, com maior benefício de acordo com a intensidade da estatina utilizada.

A ezetimiba reduz o nível de LDL ao inibir a absorção gastrointestinal do colesterol. No estudo Ezetimibe Added to Statin Therapy After Acute Coronary Syndromes (IMPROVE-IT)⁵⁶, o efeito da ezetimiba mais estatina versus o da estatina isoladamente foi estudado em pacientes com síndrome coronariana aguda (SCA) prévia. A ezetimiba foi associada a uma redução de 8% no risco relativo de morte cardiovascular, eventos coronarianos maiores e AVC. O benefício foi consistente entre pacientes com doença polivascular, incluindo pacientes com DAP e doença cerebrovascular.

Os inibidores da pró-proteína convertase subtilisina/Kexin tipo 9 (PCSK9) são terapias eficazes para reduzir os níveis de LDL-C, inibindo a protease hepática que internaliza os receptores de LDL nos lisossomos para destruição, evitando assim a destruição dos receptores de LDL. O efeito do evolocumabe foi estudado em pacientes com doença cardiovascular aterosclerótica estável no estudo Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk (FOURIER)⁵⁷. Entre 3.642 pacientes com DAP, o evolocumabe reduziu o desfecho primário composto de morte cardiovascular, IM, AVC e hospitalização por angina instável ou revascularização coronariana em 15%, assim como risco de MALE em 37%. Foi observada uma relação linear entre a redução do risco e a redução do LDL-C até um nível de LDL-C <10 mg/dL.

No ensaio ODYSSEY Outcomes: Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome⁵⁸, o efeito do alirocumab foi avaliado em pacientes com SCA recente e mostrou uma redução de 15% no risco de morte relacionada com DAC, IM não fatal, AVC isquêmico ou hospitalização por angina instável, ao mesmo tempo que diminuiu o risco de eventos de DAP (isquemia crítica de membro, revascularização de membro e amputação por isquemia) em 31%. O benefício do alirocumab relacionado ao membro parece estar relacionado a reduções nos níveis de ambos lipoproteína(a) e LDL-C, apoiando um papel importante da lipoproteína(a). Embora tenha sido demonstrado que o inclisiran reduz o nível de LDL-C em quase 50%, além da terapia com estatinas em pacientes com doença

cardiovascular aterosclerótica (DCVA) ou fatores de risco cardiovascular, os dados sobre seus resultados ainda não estão disponíveis⁵⁹.

O icosapent ethyl é um éster etílico do ácido eicosapentaenoico que reduz os níveis de triglicérides. No estudo Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia (REDUCE-IT)⁶⁰, o efeito do vascepa (icosapent ethyl) foi estudado em pacientes com doença cardiovascular estabelecida ou diabetes e outros fatores de risco, assim como aqueles com níveis elevados de triglicérides em jejum durante a terapia com estatinas. Foi verificada uma redução significativa no risco de eventos cardiovasculares (25%), sem nenhum benefício descrito para os resultados dos membros. A eficácia foi consistente em um subgrupo de 688 pacientes com DAP⁶¹. Questões sobre o mecanismo e a magnitude do benefício do vascepa foram levantadas em uma análise post hoc que demonstrou diferenças mínimas nos biomarcadores lipídicos e inflamatórios entre os grupos de tratamento⁶².

Classes adicionais de terapias hipolipemiantes não demonstraram ser benéficas ou ainda não foram estudadas em pacientes com DAP. No estudo Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome with Low HDL/High Triglyceride: Impact on Global Health Outcomes (AIM-HIGH)⁶³, o efeito da niacina foi avaliado em pacientes tratados com estatinas com doença polivascular, incluindo DAP. Embora o tratamento com niacina tenha aumentado o nível de lipoproteína de alta densidade e diminuído os níveis de LDL ou triglicérides, não reduziu MACE, e MALE não foi relatado. Uma combinação de niacina e lovastatina versus uma intervenção dietética também não mostrou nenhum efeito na função de caminhada ou no tempo de início da claudicação em pacientes com DAP⁶⁴.

Os efeitos dos fibratos – que reduzem os níveis de LDL-C e triglicérides e aumentam os de lipoproteína de alta densidade-colesterol por meio da ativação da lipoproteína lipase – em eventos cardiovasculares e nos membros em pacientes com DAP, por sua vez, não foram bem estudados. Porém, foi observada uma redução de 36% no risco da primeira amputação com fenofibrato versus placebo em pacientes com diabetes no estudo Effect of Fenofibrate on Amputation Events in People With Type 2 Diabetes Mellitus (FIELD)⁶⁵.

4.4 TERAPIA PARA REDUÇÃO DA GLICOSE

O diabetes mellitus (DM) promove aterosclerose e disfunção endotelial, sendo um importante fator de risco para o desenvolvimento de DAP. Pacientes com diabetes têm um risco aumentado de MACE e, em relação à DAP isoladamente, a adição de diabetes à DAP está associada a um alto risco de amputação⁶⁶. A doença microvascular relacionada ao DM envolve comprometimento do tônus vascular e autorregulação do fluxo sanguíneo. A doença microvascular e seu papel nas complicações dos membros são frequentemente discutidos no contexto da cicatrização prejudicada de feridas e da neuropatia em pacientes com diabetes. No

entanto, uma análise demonstrou que a doença microvascular não só é um fator de risco independente para amputação, mas também potencializa o risco de amputação em pacientes com DAP⁶⁷.

No United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)⁶⁸, a redução da glicose com terapia médica versus restrições dietéticas mostrou benefícios para o tratamento da doença microvascular e benefícios a longo prazo para a redução da incidência de infarto do miocárdio em 10 anos. Outros estudos de redução intensiva da glicose não demonstraram benefício na redução de MACE em até 5 anos^{69,70}, enquanto um estudo relatou taxas de amputação mais baixas, mas mortalidade excessiva com controle intensivo da glicose⁶⁹.

4.4.1 Agonistas do receptor do peptídeo 1 semelhante ao glucagon

Os agonistas do receptor do peptídeo 1 semelhante ao glucagon (GLP1-RAs) exercem efeitos farmacológicos aumentando a secreção de insulina dependente de glicose das células beta pancreáticas, diminuindo a secreção de glucagon e retardando o esvaziamento gástrico. Os efeitos cardiovasculares benéficos desses medicamentos são estimulados pela perda de peso, melhora da pressão arterial, diminuição dos níveis de hemoglobina glicosilada e efeitos anti-inflamatórios, além da inibição da agregação plaquetária e da sinalização endotelial⁷¹.

Uma análise de subgrupo do exenatida controlado por placebo, o Study of Cardiovascular Event Lowering (EXSCCEL)⁷² não demonstrou nenhum benefício na redução de MACE ou amputações em pacientes com DAP e diabetes tratados com exenatida. Porém, no estudo Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patient With Type 2 Diabetes (SUSTAIN-6)⁷³, foi identificado que pacientes com diabetes e DAP tratados com semaglutida versus aqueles tratados com placebo tiveram uma redução de 39% no risco de MACE. Além dos benefícios cardiovasculares, uma análise post hoc do efeito e ação da liraglutida no diabetes demonstrou uma redução significativa de 35% no risco de amputação em pacientes com diabetes tratados com liraglutida versus pacientes tratados com placebo. Dados observacionais relataram riscos diminuídos de MACE e MALE associados a GLP1-RAs quando comparados ao inibidor da dipeptidil peptidase-4 (DPP-4)⁷⁴.

4.4.2 Inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2

Os inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2 (SGLT2) comprometem a reabsorção tubular renal de glicose, levando à redução na concentração de glicose no sangue. O tratamento com inibidores do SGLT2 reduz MACE, hospitalizações por insuficiência cardíaca (IC) e progressão da doença renal⁷⁵. No entanto, foi observado um sinal para um risco aumentado de amputação com canagliflozina em pacientes com DM com alto risco cardiovascular⁷⁶. Esse achado não foi confirmado no estudo subsequente Evaluation of the Effects of Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy (CREDENCE)⁷⁷, que examinou o efeito da

canagliflozina versus aquele de um placebo em pacientes com DM e doença renal crônica.

O ensaio Dapagliflozina Effect on Cardiovascular Events–Thrombolysis in Myocardial Infarction 58 (DECLARE-TIMI 58)⁷⁸ demonstrou um amplo benefício da dapagliflozina em pacientes com DM com ou em risco de DCVA por redução de hospitalizações por IC e também de complicações renais. Um benefício na redução de MACE foi observado em pacientes com doença vascular estabelecida. Pacientes com DAP versus aqueles sem DAP inscritos no DECLARE-TIMI 58 tiveram um risco aumentado de eventos nos membros. O benefício da dapagliflozina na redução de mortes cardiovasculares ou hospitalizações por IC foi consistente entre os pacientes com DAP, embora os benefícios absolutos da dapagliflozina tenham sido maiores, dado o risco isquêmico aumentado no início do estudo na população com DAP. Não foi observado risco aumentado de amputação com dapagliflozina⁷⁹.

Outros dados de apoio sobre SGLT2i em pacientes com DAP foram obtidos do estudo Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patient (EMPA-REG OUTCOME)⁸⁰, que avaliou o efeito da empagliflozina versus o de um placebo em pacientes com diabetes e fatores de risco cardiovascular. Em pacientes com DAP, em comparação com o placebo, a empagliflozina reduziu as mortes cardiovasculares, as hospitalizações por IC e o agravamento da doença renal. A empagliflozina também foi associada a uma redução de 16% no risco de amputações de membros em pacientes com DAP. Resultados semelhantes foram observados no estudo Cardiovascular Outcomes Following Ertugliflozin Treatment in Type 2 Diabetes Mellitus Participants with Vascular Disease (VERTIS-CV)⁸¹, que avaliou o efeito de ertugliflozina versus placebo em pacientes com DM e DCVA. A ertugliflozina não foi inferior ao placebo na redução de MACE, com uma redução consistente nas hospitalizações por IC, sem qualquer aumento na taxa de amputação.

Uma meta-análise de 15 estudos randomizados com inibidores de SGLT2 e mais de 63 mil pacientes não confirmou nenhuma diferença significativa nos eventos de amputação⁸². Recentemente foi identificado que DM, doença polivascular e doença renal crônica são preditores independentes de hospitalização por IC em uma população com doença aterosclerótica estável⁸³.

5. TERAPIA ANTITROMBÓTICA

Em pacientes com DAP, a disfunção e a ruptura das plaquetas nas vias de coagulação contribuem para o risco cardiovascular e o MACE é impulsionado pela formação de trombos, mesmo na ausência de uma grande carga aterosclerótica. Poucos estudos estudaram o efeito da terapia antitrombótica em pacientes com DAP e uma população primária com DAP, sendo a maioria dos dados iniciais sobre a terapia antitrombótica derivados de uma análise de subgrupo de ensaios maiores de pacientes com DCVA,

incluindo DAP, nos quais foram estudadas terapias que visam a redução de MACE. O MALE é um desfecho mais comum em ensaios antitrombóticos contemporâneos, permitindo uma melhor compreensão dos benefícios terapêuticos na população com DAP^{84,85}.

5.1 ASPIRINA

O uso de aspirina no tratamento da DAP é baseado na meta-análise AntiThrombotic Trialists⁸⁶, que envolveu 22 estudos. A terapia antiplaquetária foi associada a uma redução de 22% em MACE, mas a um excesso relativo de 60% em sangramento extracraniano maior. Embora geralmente considerado como evidência do benefício da aspirina em baixas doses, o estudo incluiu múltiplas doses de aspirina, assim como agentes antiplaquetários não-aspirínicos, como a picotamida.

Dois estudos avaliaram o efeito da aspirina em pacientes com ITB anormal. No estudo Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes (POPADAD)⁶⁷, a aspirina não teve efeito em comparação com um placebo em termos de MACE ou amputação maior em pacientes diabéticos com um ITB <0,99, enquanto no estudo Aspirin for the Prevention of Cardiovascular Events in a General Population Screened for a Low Ankle Brachial Index (AAA)⁸⁸, os resultados cardiovasculares com aspirina foram examinados em pacientes com ITB anormal, mas sem evidência ou sintomas de aterosclerose. Não houve benefício relacionados a eventos coronarianos fatais, AVC ou revascularização e o sangramento maior aumentou com aspirina.

5.2 INIBIÇÃO DO RECEPTOR P2Y12

Dados do The Swedish Ticlopidine Multicenter Study (STIMS)⁸⁹, de 1990, já demonstrava uma mortalidade 29,1% menor, impulsionada principalmente pela redução da mortalidade por doença cardíaca isquêmica, com o uso da tienopiridina de primeira geração (ticlopidina) como monoterapia versus placebo (sem terapia antiplaquetária) em 687 pacientes com claudicação intermitente levando a um aumento de 2,5% no sangramento. No ensaio Clopidogrel Versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events (CAPRIE)⁹⁰, o efeito do tienopiridina de segunda geração (clopidogrel) versus aspirina em MACE foi avaliado em uma população de 19.185 pacientes com aterosclerose, incluindo 6.452 pacientes com DAP sintomática. No geral, os resultados mostraram que o clopidogrel foi superior à aspirina em monoterapia, embora a magnitude do benefício tenha sido considerada modesta e não tenha havido benefício em termos de amputação.

Em uma análise de subgrupo, foi sugerida uma alteração do efeito, com maior benefício naqueles com DAP versus outros. Porém, isso foi motivado por resultados aparentemente piores com o clopidogrel versus aqueles com aspirina em pacientes com infarto do miocárdio⁹⁰. Em estudos subsequentes que apresentaram resultados favoráveis na doença coronária

com monoterapia com P2Y12, a robustez da interação foi considerada incerta⁹¹.

O uso de ticagrelor, um inibidor do receptor P2Y12 de terceira geração, em pacientes com DAP foi examinado no EUCLID⁹², o primeiro grande ensaio de terapia antitrombótica com resultados cardiovasculares realizado em uma população primária com DAP. Nesse estudo, a monoterapia com ticagrelor não foi superior ao clopidogrel na redução de MACE, mas não houve aumento do sangramento. Resultados semelhantes foram observados em pacientes com revascularização prévia de membros inferiores. No entanto, uma interação favorecendo o ticagrelor para o desfecho primário de eficácia foi observada em um subgrupo de pacientes com revascularização coronária ou carótida prévia ou implante de stent coronário prévio⁹³.

5.3 TERAPIA ANTIPLAQUETÁRIA DUPLA

O uso de terapia antiplaquetária dupla com aspirina e clopidogrel em pacientes com aterosclerose estável foi avaliado no estudo Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance (CHARISMA)⁹⁴, que não encontrou nenhum benefício da terapia antiplaquetária dupla em comparação à aspirina para redução de MACE. Análises de subgrupos, no entanto, levantaram a hipótese de que pode haver um benefício da terapia antiplaquetária dupla em pacientes de alto risco com IM prévio, AVC isquêmico prévio e histórico de DAP⁹⁵.

O efeito da terapia antiplaquetária dupla mais intensiva usando aspirina e ticagrelor em pacientes com DAP foi avaliado no Prevention of Cardiovascular Events in Patients With Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin – Thrombolysis in Myocardial Infarction (PEGASUS--TIMI 54)⁹⁶, a eficácia de diferentes doses de ticagrelor ou um placebo mais aspirina foi avaliada para prevenção secundária após IM. Em pacientes com DAC e DAP concomitantes, o ticagrelor reduziu a mortalidade CV em 53% e no sexo masculino, caracterizado por isquemia crítica de membro ou revascularização periférica por isquemia de membro, em quase 40%. Porém, a dose combinada de ticagrelor aumentou o sangramento grave por trombólise no infarto do miocárdio (TIMI)⁹⁷.

O efeito da aspirina mais ticagrelor versus o da aspirina isoladamente em pacientes com diabetes e doença coronariana estável foi estudado no The Effect of Ticagrelor on Health Outcomes in Diabetes Mellitus Patient Intervention Study (THEMIS)⁹⁸, que encontrou menor risco de MACE, além de uma redução de 55% em MALE, com terapia antiplaquetária dupla, embora tenha havido aumento de trombólise no infarto do miocárdio, especialmente em hemorragia intracraniana. No estudo TRA 2P-TIMI 50⁹⁹, o efeito da aspirina e/ou clopidogrel mais vorapaxar, um antagonista competitivo e seletivo do receptor 1 ativado por protease do receptor de trombina (PAR-1), foi examinado em pacientes com histórico de IM, AVC ou

DAP. De forma geral, a coorte de vorapaxar teve uma redução de 12% na morte cardiovascular, IM, AVC ou isquemia recorrente levando à revascularização, mas uma taxa mais alta de uso global de estratégias para abrir artérias ocluídas moderada a grave em pacientes com AVC anterior.

Uma investigação subsequente de um subgrupo com DAP revelou uma redução de 42% nas hospitalizações por isquemia crítica de membro em indivíduos no braço do vorapaxar, sem evidência de aumento de sangramento moderado a grave de uso global de estratégias para abrir artérias ocluídas ou hemorragia intracraniana em pacientes com DAC ou DAP¹⁰⁰. Análises adicionais demonstraram maior redução absoluta do risco de MACE naqueles com DAP e DAC concomitantes em comparação com pacientes com DAP isoladamente e o benefício para a redução do sexo masculino foi mais favorável naqueles com revascularização de membros inferiores anterior¹⁰¹.

5.4 INIBIÇÃO POR VIA DUPLA

A inibição por via dupla é caracterizada pelo uso concomitante de terapia antiplaquetária mais um anticoagulante. No estudo Warfarin Antiplatelet Vascular Evaluation (WAVE)¹⁰², o efeito da combinação de varfarina terapêutica mais aspirina versus aspirina isoladamente foi avaliado em uma população com DAP. Não houve diferenças no MACE, e houve um aumento significativo na vida. A inibição da via dupla com o inibidor do fator Xa rivaroxabana mais aspirina foi estudada em pacientes com aterosclerose estável, incluindo DAP, no estudo Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies (COMPASS)¹⁰³. Em relação à aspirina isolada, 2,5 mg de rivaroxabana mais aspirina diminuíram MACE com maior risco de sangramento grave no braço da rivaroxabana, mas sem diferença significativa no sangramento intracraniano ou fatal entre os grupos. Esse benefício foi consistente no subgrupo com DAP¹⁰⁴.

Em pacientes com DAP, 2,5 mg de rivaroxabana duas vezes ao dia mais aspirina versus aspirina também reduziu o sexo masculino em 43%. Embora tenha havido uma redução significativa nas amputações maiores com doses baixas de rivaroxabana mais aspirina no COMPASS, as taxas de eventos foram baixas, com 13 eventos de amputação maiores no braço de tratamento combinado e 15 no braço de placebo¹⁰⁵.

5.5 TERAPIA ANTITROMBÓTICA APÓS REVASCULARIZAÇÃO DE MEMBROS INFERIORES

Os pacientes com DAP submetidos a revascularização de membros inferiores apresentam um risco aumentado de MALE, particularmente isquemia crítica de membro¹⁰⁶. Até pouco tempo, as terapias antitrombóticas não tinham demonstrado benefícios nesse cenário agudo. No estudo Dutch Bypass Oral Anticoagulants or Aspirin (Dutch BOA)¹⁰⁷, a varfarina versus aspirina em pacientes submetidos a enxerto infrainguinal não reduziu o resultado composto de mortalidade vascular, IM, AVC ou amputação, mas

aumentou o sangramento grave. Da mesma forma, aspirina e clopidogrel versus aspirina isoladamente em pacientes submetidos a bypass de membros inferiores não reduziram MACE ou MALE, mas aumentaram o sangramento no estudo Clopidogrel and Acetylsalicylic Acid in Bypass Surgery for Peripheral Arterial Disease (CASPAR)¹⁰⁸.

A terapia antitrombótica com aspirina mais clopidogrel versus aspirina após revascularização de membros inferiores endovascular foi avaliada no Management of Peripheral Arterial Interventions with Mono or Dual Antiplatelet Therapy (MIRROR)¹⁰⁹, com os desfechos primários como marcadores de ativação plaquetária e resistência ao clopidogrel. A revascularização da lesão-alvo, um desfecho secundário, foi reduzida com TAPD aos 6 meses, mas esse efeito não persistiu por 1 ano. No ensaio Oral anticoagulation with Edoxaban Plus Aspirin vs Dual Antiplatelet Therapy in Endovascular Treatment of Patient With Peripheral Artery Disease (ePAD)¹¹⁰, o efeito da edoxabana mais aspirina versus o da terapia antiplaquetária dupla com aspirina e clopidogrel após revascularização endovascular foi avaliado. Não houve diferenças na reestenose ou reoclusão de lesões-alvo femoropoplíteas ou sangramento grave foram observadas entre os grupos. No entanto, este estudo foi focado na segurança e não na eficácia.

No estudo Vascular Outcomes Study of Aspirin Along with Rivaroxaban in Endovascular or Surgical Limb Revascularizations for Peripheral Artery Disease (VOYAGER PAD)¹¹¹, os participantes submetidos à revascularização cirúrgica ou endovascular para DAP sintomática foram randomizados para receber 2,5 mg de rivaroxabana, 2 vezes ao dia, ou um placebo em um histórico de aspirina em baixas doses. Rivaroxabana mais aspirina reduziu o risco do desfecho primário composto de isquemia crítica de membro, amputação maior por etiologia vascular, IM, AVC isquêmico e morte cardiovascular em 15%. Houve mais sangramento grave com rivaroxabana, embora isso não tenha sido estatisticamente significativo. A relação benefício-risco global foi de 6:1 a favor do uso de rivaroxabana mais aspirina após revascularização de membros inferiores para diminuir eventos cardiovasculares graves e nos membros.

No VOYAGER PAD¹⁰², a rivaroxabana também reduziu o total de eventos de desfecho primário e os eventos vasculares totais. Análises secundárias do VOYAGER PAD confirmaram o benefício consistente e a segurança da rivaroxabana mais aspirina após revascularização de membros inferiores. O benefício da rivaroxabana foi particularmente robusto na prevenção de isquemia crítica de membro, independentemente da abordagem cirúrgica ou endovascular e do uso de clopidogrel. A eficácia e segurança consistentes da rivaroxabana também foram demonstradas em pacientes idosos com mais de 75 anos de idade¹⁰³. Entre os pacientes submetidos a revascularização de membros inferiores cirúrgica, a rivaroxabana diminuiu o risco do desfecho composto primário em 19%, sem aumentar significativamente os eventos hemorrágicos maiores¹⁰⁴.

Embora a terapia antiplaquetária dupla com clopidogrel e aspirina seja frequentemente usada após revascularização periférica, faltam dados randomizados robustos relacionados à DAP para apoiar essa prática¹⁰⁵. No VOYAGER PAD¹⁰², o benefício da rivaroxabana foi consistente, independentemente do uso concomitante de clopidogrel, e o aumento no sangramento observado com rivaroxabana em relação à aspirina foi semelhante independentemente do uso de clopidogrel. No entanto, a rivaroxabana foi associada a mais sangramentos graves da International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) em pacientes tratados com clopidogrel por mais de 30 dias do que naqueles tratados por períodos mais curtos¹⁰⁶.

5.6 TERAPIAS PARA MELHORAR A FUNÇÃO

Pacientes com DAP geralmente apresentam comprometimentos funcionais, incluindo diminuição da distância percorrida, velocidade e equilíbrio. Foi demonstrado que o cilostazol aumenta as distâncias de caminhada máxima e sem dor em aproximadamente 40 e 30 m, respectivamente. No entanto, o medicamento é contraindicado em pacientes com IC, devido à sua semelhança com outros inibidores da fosfodiesterase 3 que demonstraram aumentar a mortalidade nessa população de pacientes. A pentoxifilina, um derivado da teofilina, também foi aprovada para uso em pacientes com DAP e claudicação. Porém, pequenos estudos demonstraram que o benefício da pentoxifilina nessa população é pequeno ou inexistente^{107,108}.

5.7 TERAPIA POR EXERCÍCIO

A terapia por exercício supervisionado é uma estratégia eficaz para reduzir os sintomas de claudicação e melhorar os resultados funcionais, sendo recomendada para o tratamento de pacientes com DAP sintomática¹⁰⁹. Os potenciais mecanismos de benefício incluem vasodilatação e maior fluxo microvascular, melhora do metabolismo do músculo esquelético e capacidade oxidativa e redução da inflamação. A terapia por exercício supervisionado usando um regime estruturado é recomendado e foi comprovado que melhora o desempenho da caminhada¹¹⁰.

Por outro lado, os dados para o treinamento em casa são variados. Uma meta-análise não encontrou aumento na distância a pé entre exercícios estruturados em casa e conselhos sobre caminhada¹¹¹. Mas, o estudo Low-Intensity Exercise Intervention in PAD (LITE)¹¹² relatou um benefício da terapia de exercícios domiciliares de alta intensidade versus baixa intensidade para aumentar a distância percorrida. Comparações mais recentes incluíram terapia por exercício supervisionado combinado com revascularização de membros inferiores e observaram que a combinação é superior a qualquer um dos tratamentos isoladamente¹¹³.

O estudo Claudication: Exercise Versus Endoluminal Revascularization (CLEVER)¹¹⁴ verificou que a terapia por exercício

supervisionado e a revascularização de membros inferiores melhoraram o tempo máximo de caminhada (4,7 e 3,0 minutos, respectivamente) em comparação com a terapia médica ideal isoladamente. Dados do estudo Endovascular Revascularization and Supervised Exercise for Peripheral Artery Disease and Intermittent Claudication (ERASE)¹¹⁵, por sua vez, indicaram aumento da distância máxima de caminhada, distância de caminhada sem dor e melhor qualidade de vida com terapia por exercício supervisionado mais revascularização em pacientes com DAP aortoilíaca ou femoropoplíteia em comparação com aqueles com SET isoladamente, reforçando a importância da terapia por exercício supervisionado em pacientes com DAP mesmo após revascularização.

REFERÊNCIAS

1. Sampson UK, Fowkes FGR, McDermott MM, Criqui MH, Aboyans V, Norman PE, Forouzanfar MH, Naghavi M, Song Y, Harrell FE Jr, et al. Global and regional burden of death and disability from peripheral artery disease: 21 World Regions, 1990 to 2010. *Glob Heart*. 2014;9:145–158.
2. Vos T, Abajobir AA, Abate KH, Abbafati C, Abbas KM, Abd-Allah F, Abdulkader RS, Abdulle AM, Abebo TA, Abera SF, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017;390:1211–1259.
3. Meijer WT, Hoes AW, Rutgers D, Bots ML, Hofman A, Grobbee DE. Peripheral arterial disease in the elderly: The Rotterdam Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1998;18:185–192.
4. Aboyans V, Ricco J-B, Bartelink M-LEL, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, Collet J-P, Czerny M, De Carlo M, Debus S, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J*. 2017;39:763–816.
5. Sartipy F, Pereira Filho AJG, Lundin F, Wahlberg E, Sigvant B. Presence of asymptomatic Peripheral Arterial Disease in combination with risk factors elevates the cardiovascular risk substantially. *Int J Cardiol Cardiovasc Risk Prev*. 2022;23:200130.
6. Kolls BJ, Sapp S, Rockhold FW, Jordan D, Dombrowski KE, Fowkes FGR, Mahaffey KW, Berger J, Katona BG, Blomster JI, et al. Stroke in patients with peripheral artery disease. *Stroke*. 2019;50:1356–1363.
7. Hong Y, Sebastianski M, Makowsky M, Tsuyuki R, McMurtry MS. Administrative data are not sensitive enough for the detection of peripheral artery disease in the community. *Vasc Med*. 2016;21:331–336.

8. Song P, Rudan D, Zhu Y, Fowkes FJI, Rahimi K, Fowkes FGR, Rudan I. Global, regional, and national prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2015: An updated systematic review and analysis. *Lancet Glob Health*. 2019;7:e1020–e1030.
9. Anand SS, Caron F, Eikelboom JW, Bosch J, Dyal L, Aboyans V, Abola MT, Branch KR, Keltai K, Bhatt DL, et al. Major adverse limb events and mortality in patients with peripheral artery disease. The COMPASS Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:2306–2315.
10. Abaraogu UO, Ezenwankwo EF, Dall P, Seenan CA. Living a burdensome and demanding life: A qualitative systematic review of the patients experiences of peripheral arterial disease. *PLoS ONE*. 2018;13:e0207456.
11. Hirsch AT, Allison MA, Gomes AS, Corriere MA, Duval S, Ershow AG, Hiatt WR, Karas RH, Lovell MB, McDermott MM, et al. A call to action: women and peripheral artery disease, a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2012;125:1449–1472.
12. Hirsch AT, Murphy TP, Lovell MB, Twillman G, Treat-Jacobson D, Harwood EM, Mohler ER, Creager MA, Hobson RW, Robertson RM, et al. Gaps in public knowledge of peripheral arterial disease. the first national pad public awareness survey. *Circulation*. 2007;116:2086–2094.
13. Tóth-Vajna G, Tóth-Vajna Z, Balog P, Thege BK. Depressive symptomatology and personality traits in patients with symptomatic and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMC Cardiovasc Disord*. 2020;20:304.
14. Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, Barshes NR, Corriere MA, Drachman DE, Fleisher LA, Fowkes FGR, Hamburg N, Kinlay S, et al. 2016 AHA/ACC guideline on the management of patients with lower extremity peripheral artery disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2017;135:e686–e725.
15. Treat-Jacobson D, McDermott MM, Beckman JA, Burt MA, Creager MA, Ehrman JK, Gardner AW, Mays RJ, Regensteiner JG, Salisbury DL, et al. Implementation of supervised exercise therapy for patients with symptomatic peripheral artery disease: a science advisory from the American Heart Association. *Circulation*. 2019;140:e700–e710.
16. Vrsalovic M, Aboyans V. Antithrombotic therapy in lower extremity artery disease. *Curr Vasc Pharmacol*. 2020;18:215–222.
17. Yusuf S, Reddy S, Ôunpuu S, Anand S. Global Burden of Cardiovascular Diseases: Part I: General considerations, the epidemiologic transition, risk factors, and impact of urbanization. *Circulation*. 2001;104:2746–2753.
18. Fowkes FGR, Rudan D, Rudan I, Aboyans V, Denenberg JO, McDermott MM, et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for

peripheral artery disease in 2000 and 2010: A systematic review and analysis. *Lancet*. 2013;382:1329–1340.

19. Song P, Rudan D, Zhu Y, Fowkes FJI, Rahimi K, Fowkes FGR, et al. Global, regional, and national prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2015: An updated systematic review and analysis. *Lancet Glob Health*. 2019;7:e1020–e1030.

20. Nehler MR, Duval S, Diao L, Annex BH, Hiatt WR, Rogers K, et al. Epidemiology of peripheral arterial disease and critical limb ischaemia in an insured national population. *J Vasc Surg*. 2014;60:686–695.

21. Kalbaugh CA, Kucharska-Newton A, Wruck L, Lund JL, Selvin E, Matsushita K, et al. Peripheral artery disease prevalence and incidence estimated from both outpatient and inpatient settings among medicare fee-for-service beneficiaries in the Atherosclerosis Risk in Communities (AIRC) Study. *J Am Heart Assoc*. 2017;6:e003796.

22. Vitalis A, Lip GYH, Kay M, Vohra RK, Shantsila A. Ethnic differences in the prevalence of peripheral arterial disease: A systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2017;4:327–338.

23. Olinic DM, Spinu M, Olinic M, Homorodean C, Tataru DA, Liew A, et al. Epidemiology of peripheral artery disease in Europe: VAS Educational Paper. *Int Angiol*. 2018;37:327–334.

24. Cimminiello C, Kownator S, Wautrecht JC, Carvounis CP, Kranendonk SE, Kindler B, et al. The PANDORA study: Peripheral arterial disease in patients with non-high cardiovascular risk. *Intern Emerg Med*. 2011;6:509–519.

25. Alagha M, Aherne TM, Hassanin A, Zafar AS, Joyce DP, Mahmood W, et al. Diagnostic performance of ankle-brachial pressure index in lower extremity arterial disease. *Surg J*. 2021;7:e132–e137.

26. Sigvant B, Wiberg-Hedman K, Bergqvist D, Rolandsson O, Andersson B, Persson E, et al. A population-based study of peripheral arterial disease prevalence with special focus on critical limb ischemia and sex differences. *J Vasc Surg*. 2007;45:1185–1191.

27. Clair DG, Beach JM. Mesenteric ischemia. *N Engl J Med* 2016;374:959–68.

28. Cudnik MT, Darbha S, Jones J, et al. The diagnosis of acute mesenteric ischemia: a systematic review and meta-analysis. *Acad Emerg Med* 2013;20:1087–100.

29. Prince M, Tafur JD, White CJ. When and how should we revascularize patients with atherosclerotic renal artery stenosis? *JACC Cardiovasc Interv* 2019;12:505–17.

30. Kithcart AP, Beckman JA. ACC/AHA Versus ESC Guidelines for Diagnosis and Management of Peripheral Artery Disease: JACC Guideline Comparison. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:2789–801.
31. Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, et al. 2016 AHA/ACC guideline on the management of patients with lower extremity peripheral artery disease: a report of the American College of Cardiology/American heart association Task force on clinical practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:e71–126.
32. Sharafuddin MJ, Marjan AE. Current status of carbon dioxide angiography. *J Vasc Surg* 2017;66:618–37.
33. Lloyd-Jones DM, Allen NB, Anderson CA, et al. Life's Essential 8: updating and enhancing the American Heart Association's construct of cardiovascular health: a presidential advisory from the American Heart Association. *Circulation*. 2022; 146(5):e18–e43.
34. Lopez-Laguna N, Martínez-Gonzalez MA, Toledo E, et al. Risk of peripheral artery disease according to a healthy lifestyle score: the PREDIMED study. *Atherosclerosis*. 2018;275:133–140.
35. du Mont LS, Leclerc B, Morgant MC, et al. Impact of nutritional state on critical limb ischemia early outcomes (DENUCRITICC study). *Ann Vasc Surg*. 2017;45:10–15.
36. Nosova EV, Conte MS, Grenon SM. Advancing beyond the 'heart-healthy diet' for peripheral arterial disease. *J Vasc Surg*. 2015;61(1):265–274.
37. Tibuakuu M, Kamimura D, Kianoush S, et al. The association between cigarette smoking and inflammation: The Genetic Epidemiology Network of Arteriopathy (GENOA) study. *PLoS One*. 2017;12(9):e0184914–e0184915.
38. Clark III D, Cain LR, Blaha MJ, et al. Cigarette smoking and subclinical peripheral arterial disease in blacks of the Jackson Heart Study. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(3): e010674–e010675.
39. Willigendael EM, Teijink JA, Bartelink ML, Peters RJ, Büller HR, Prins MH. Smoking and the patency of lower extremity bypass grafts: a meta-analysis. *J Vasc Surg*. 2005;42(1):67–74.
40. Heeschen C, Jang JJ, Weis M, et al. Nicotine stimulates angiogenesis and promotes tumor growth and atherosclerosis. *Nat Med*. 2001;7(7):833–839.
41. Wheat LA, Haberzettl P, Hellmann J, et al. Acrolein inhalation prevents vascular endothelial growth factor-induced mobilization of Flk-1 β /Sca-1 β cells in mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011;31(7):1598–1606.

42. Subramaniam VN, Menezes AR, DeSchutter A, Lavie CJ. The cardiovascular effects of marijuana: are the potential adverse effects worth the high? *Mo Med*. 2019; 116(2):146–153.
43. Fetterman JL, Keith RJ, Palmisano JN, et al. Alterations in vascular function associated with the use of combustible and electronic cigarettes. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(9):e014570–e014571.
44. Moreno Jr H, Chalon S, Urae A, et al. Endothelial dysfunction in human hand veins is rapidly reversible after smoking cessation. *Am J Physiol*. 1998;275(3): H1040–H1045.
45. Armstrong EJ, Wu J, Singh GD, et al. Smoking cessation is associated with decreased mortality and improved amputation-free survival among patients with symptomatic peripheral artery disease. *J Vasc Surg*. 2014;60(6):1565–1571.
46. Quick CR, Cotton LT. The measured effect of stopping smoking on intermittent claudication. *Br J Surg*. 1982;69(suppl 6):S24–S26.
47. Tønnesen P, Lawrence D, Tonstad S. Medication-assisted quit rates in participants with smoking-related diseases in EAGLES: post hoc analyses of a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Tob Induc Dis*. 2022; 20:46–47.
48. Youssef F, Seifalian AM, Jagroop IA, et al. The early effect of lipid-lowering treatment on carotid and femoral intima media thickness (IMT). *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2002;23(4):358–364.
49. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation*. 2004;110(2):227–239.
50. Reiner Z, Catapano AL, De Becker G, et al. ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2011;32(14):1769–1818.
51. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002;360(9326):7–22.
52. Steg PG, Bhatt DL, Wilson PW, et al. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. *JAMA*. 2007;297(11):1197–1206.
53. Arya S, Khakharia A, Binney ZO, et al. Association of statin dose with amputation and survival in patients with peripheral artery disease. *Circulation*. 2018;137(14): 1435–1446.

54. Kumbhani DJ, Steg PG, Cannon CP, et al. Statin therapy and long-term adverse limb outcomes in patients with peripheral artery disease: insights from the REACH registry. *Eur Heart J*. 2014;35(41):2864–2872.
55. Gilchrist Jr IC, Morrow DA, Creager MA, et al. Efficacy and safety of vorapaxar by intensity of background lipid-lowering therapy in patients with peripheral artery disease: insights from the TRA2P-TIMI 50 trial. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(20): e021412–e021413.
56. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2015;372(25):2387–2397.
57. Bonaca MP, Nault P, Giugliano RP, et al. Low-density lipoprotein cholesterol lowering with evolocumab and outcomes in patients with peripheral artery disease: insights from the FOURIER trial (further cardiovascular outcomes research with PCSK9 inhibition in subjects with elevated risk). *Circulation*. 2018; 137(4):338–350.
58. Jukema JW, Szarek M, Zijlstra LE, et al. Alirocumab in patients with polyvascular disease and recent acute coronary syndrome: Odyssey OUTCOMES trial. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(9):1167–1176.
59. Ray KK, Wright RS, Kallend D, et al. Two phase 3 trials of inclisiran in patients with elevated LDL cholesterol. *N Engl J Med*. 2020;382(16):1507–1519.
60. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*. 2019;380(1):11–22.
61. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al. Benefits of icosapent ethyl in patients with prior peripheral artery disease: REDUCE-IT PAD. *Circulation*. 2021;144(1):A10627.
62. Ridker PM, Rifai N, MacFadyen J, et al. Effects of randomized treatment with icosapent ethyl and a mineral oil comparator on interleukin-1 β , interleukin-6, C-reactive protein, oxidized low-density lipoprotein cholesterol, homocysteine, lipoprotein (a), and lipoprotein-associated phospholipase A2: a REDUCE-IT biomarker substudy. *Circulation*. 2022;146(5):372–379.
63. Aim-High Investigators. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med*. 2011;365(24):2255–2267.
64. Hiatt WR, Hirsch AT, Creager MA, et al. Effect of niacin ER/lovastatin on claudication symptoms in patients with peripheral artery disease. *Vasc Med*. 2010; 15(3):171–179.
65. Rajamani K, Colman PG, Li LP, et al. Effect of fenofibrate on amputation events in people with type 2 diabetes mellitus (FIELD study): a prespecified analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;373(9677):1780–1788.

66. Bonaca MP, Hamburg NM, Creager MA. Contemporary medical management of peripheral artery disease. *Circ Res.* 2021;128(12):1868–1884.
67. Behroozian A, Beckman JA. Microvascular disease increases amputation in patients with peripheral artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2020;40(3):534–540.
68. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;359(15):1577–1589.
69. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358(24):2545–2559.
70. ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358(24): 2560–2572.
71. Das SR, Everett BM, Birtcher KK, et al. 2020 expert consensus decision pathway on novel therapies for cardiovascular risk reduction in patients with type 2 diabetes: a report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(9):1117–1145.
72. Badjatiya A, Merrill P, Buse JB, et al. Clinical outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and peripheral artery disease: results from the EXSCEL trial. *Circ Cardiovasc Interv.* 2019;12(12):e008018–e008019.
73. Verma S, Al-Omran M, Leiter LA, et al. Cardiovascular efficacy of liraglutide and semaglutide in individuals with diabetes and peripheral artery disease. *Diabetes Obes Metab.* 2022;24(7):1288–1299.
74. Lin DS, Lee JK, Chen WJ. Major adverse cardiovascular and limb events in patients with diabetes treated with GLP-1 receptor agonists vs DPP-4 inhibitors. *Diabetologia.* 2021;64(9):1949–1962.
75. Paul SK, Bhatt DL, Montvida O. The association of amputations and peripheral artery disease in patients with type 2 diabetes mellitus receiving sodium-glucose cotransporter type-2 inhibitors: real-world study. *Eur Heart J.* 2021;42(18): 1728–1738.
76. Matthews DR, Li Q, Perkovic V, et al. Effects of canagliflozin on amputation risk in type 2 diabetes: the CANVAS Program. *Diabetologia.* 2019;62(6):926–938.
77. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2019;380(24):2295–2306.
78. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2019;380(4):347–357.

79. Bonaca MP, Wiviott SD, Zelniker TA, et al. Dapagliflozin and cardiac, kidney, and limb outcomes in patients with and without peripheral artery disease in DECLARETIMI 58. *Circulation*. 2020;142(8):734–747.
80. Verma S, Mazer CD, Al-Omran M, et al. Cardiovascular outcomes and safety of empagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus and peripheral artery disease: a subanalysis of EMPA-REG OUTCOME. *Circulation*. 2018;137(4):405–407.
81. Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, et al. Cardiovascular outcomes with ertugliflozin in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1425–1435.
82. See RM, Teo YN, Teo YH, et al. Effects of sodium-glucose cotransporter 2 on amputation events: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacology*. 2022;107(3-4):123–130.
83. Freedman BL, Berg DD, Scirica BM, et al. Epidemiology of heart failure hospitalization in patients with stable atherothrombotic disease: insights from the TRA 2P-TIMI 50 trial. *Clin Cardiol*. 2022;45(8):831–838.
84. Grant PJ, Cosentino F. The 2019 ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: new features and the ‘Ten Commandments’ of the 2019 guidelines are discussed by Professor Peter J. Grant and Professor Francesco Cosentino, the Task Force chairmen. *Eur Heart J*. 2019;40(39):3215–3217.
85. Armstrong EJ, Chen DC, Westin GG, et al. Adherence to guideline-recommended therapy is associated with decreased major adverse cardiovascular events and major adverse limb events among patients with peripheral arterial disease. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(2):e000697.
86. Baigent C, Blackwell L, Collins R, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2009;373(9678):1849–1860.
87. Belch J, MacCuish A, Campbell I, et al. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ*. 2008;337(7677):a1840.
88. Fowkes FG, Price JF, Stewart MC, et al. Aspirin for prevention of cardiovascular events in a general population screened for a low ankle brachial index: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010;303(9):841–848.
89. Janzon L, Bergqvist D, Boberg J, et al. Prevention of myocardial infarction and stroke in patients with intermittent claudication; effects of ticlopidine. Results from STIMS, the Swedish Ticlopidine Multicentre Study. *J Intern Med*. 1990;227(5): 301–308.

90. Dennis M, CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet*. 1996;348(9038):1329–1339.
91. Mehran R, Baber U, Sharma SK, et al. Ticagrelor with or without aspirin in high-risk patients after PCI. *N Engl J Med*. 2019;381(21):2032–2042.
92. Berger JS, Abramson BL, Lopes RD, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with symptomatic peripheral artery disease and prior coronary artery disease: insights from the Euclid trial. *Vasc Med*. 2018;23(6):523–530.
93. Jones WS, Baumgartner I, Hiatt WR, et al. Ticagrelor compared with clopidogrel in patients with prior lower extremity revascularization for peripheral artery disease. *Circulation*. 2017;135(3):241–250.
94. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*. 2006;354(16): 1706–1717.
95. Bhatt DL, Flather MD, Hacke W, et al. Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(19):1982–1988.
96. Marciniak TA. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2015;373(13):1272–1273.
97. Bonaca MP, Bhatt DL, Storey RF, et al. Ticagrelor for prevention of ischemic events after myocardial infarction in patients with peripheral artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(23):2719–2728.
98. Steg PG, Bhatt DL, Simon T, et al. Ticagrelor in patients with stable coronary disease and diabetes. *N Engl J Med*. 2019;381(14):1309–1320.
99. Morrow DA, Braunwald E, Bonaca MP, et al. Vorapaxar in the secondary prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*. 2012;366(15):1404–1413.
100. Bonaca MP, Scirica BM, Creager MA, et al. Vorapaxar in patients with peripheral artery disease: results from TRA2P-TIMI 50. *Circulation*. 2013;127(14): 1522–1529.
101. Qamar A, Morrow DA, Creager MA, et al. Effect of vorapaxar on cardiovascular and limb outcomes in patients with peripheral artery disease with and without coronary artery disease: analysis from the TRA 2 P-TIMI 50 trial. *Vasc Med*. 2020;25(2): 124–132.
102. Warfarin Antiplatelet Vascular Evaluation Trial Investigators. Oral anticoagulant and antiplatelet therapy and peripheral arterial disease. *N Engl J Med*. 2007;357(3): 217–227.

103. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2017;377(14):1319–1330.
104. Kaplovitch E, Eikelboom JW, Dyal L, et al. Rivaroxaban and aspirin in patients with symptomatic lower extremity peripheral artery disease: a subanalysis of the COMPASS randomized clinical trial. *JAMA Cardiol.* 2021;6(1):21–29.
105. Anand SS, Caron F, Eikelboom JW, et al. Major adverse limb events and mortality in patients with peripheral artery disease: the COMPASS trial. *J Am Coll Cardiol.* 2018; 71(20):2306–2315.
106. Hess CN, Wang TY, Weleski Fu J, et al. Long-term outcomes and associations with major adverse limb events after peripheral artery revascularization. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(5):498–508.
107. Dutch Bypass Oral Anticoagulants or Aspirin (BOA) Study Group. Efficacy of oral anticoagulants compared with aspirin after infrainguinal bypass surgery (The Dutch Bypass Oral anticoagulants or Aspirin study): a randomised trial. *Lancet.* 2000; 355(9201):346–351.
108. Belch JJ, Dormandy J, CASPAR Writing Committee. Results of the randomized, placebo-controlled clopidogrel and acetylsalicylic acid in bypass surgery for peripheral arterial disease (CASPAR) trial. *J Vasc Surg.* 2011;53(2):564–564.
109. Tepe G, Bantleon R, Brechtel K, et al. Management of peripheral arterial interventions with mono or dual antiplatelet therapy—the MIRROR study: a randomised and double-blinded clinical trial. *Eur Radiol.* 2012;22(9): 1998–2006.
110. Moll F, Baumgartner I, Jaff M, et al. Edoxaban plus aspirin vs dual antiplatelet therapy in endovascular treatment of patients with peripheral artery disease: results of the ePAD trial. *J Endovasc Ther.* 2018;25(2):158–168.
111. Bonaca MP, Bauersachs RM, Anand SS, et al. Rivaroxaban in peripheral artery disease after revascularization. *N Engl J Med.* 2020;382(21):1994–2004.
112. Bauersachs RM, Szarek M, Brodmann M, et al. Total ischemic event reduction with Rivaroxaban after peripheral arterial revascularization in the VOYAGER PAD trial. *J Am Coll Cardiol.* 2021;78(4):317–326.
113. Krantz MJ, Debus SE, Hsia J, et al. Low-dose rivaroxaban plus aspirin in older patients with peripheral artery disease undergoing acute limb revascularization: insights from the VOYAGER PAD trial. *Eur Heart J.* 2021;42(39):4040–4048.

114. Debus ES, Nehler MR, Govsyeyev N, et al. Effect of rivaroxaban and aspirin in patients with peripheral artery disease undergoing surgical revascularization: insights from the VOYAGER PAD trial. *Circulation*. 2021;144(14):1104–1116.

115. Jones WS, Mi X, Qualls LG, et al. Significant variation in P2Y12 inhibitor use after peripheral vascular intervention in Medicare beneficiaries. *AmHeart J*. 2016;179:10–18.