



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

TATIANE FERREIRA

*PREVALÊNCIA DE SÍNDROME PÓS-TROMBÓTICA DE MEMBROS INFERIORES
EM PACIENTES COM TROMBOSE VENOSA PROFUNDA TRATADOS COM
RIVAROXABANA OU VARFARINA*

*PREVALENCE OF POST-THROMBOTIC SYNDROME OF THE LOWER LIMBS IN
PATIENTS WITH DEEP VENOUS THROMBOSIS TREATED WITH RIVAROXABAN
OR WARFARIN*

CAMPINAS

2020

TATIANE FERREIRA

*PREVALÊNCIA DE SÍNDROME PÓS-TROMBÓTICA DE MEMBROS INFERIORES
EM PACIENTES COM TROMBOSE VENOSA PROFUNDA TRATADOS COM
RIVAROXABANA OU VARFARINA*

*PREVALENCE OF POST-THROMBOTIC SYNDROME OF THE LOWER LIMBS IN
PATIENTS WITH DEEP VENOUS THROMBOSIS TREATED WITH RIVAROXABAN
OR WARFARIN*

*Tese apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da Universidade
Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para a
obtenção do título de Doutora em Ciências.*

ORIENTADOR: JOYCE MARIA ANNICHINO BIZZACCHI

ESTE TRABALHO CORRESPONDE À VERSÃO
FINAL DA TESE DEFENDIDA PELA
ALUNA TATIANE FERREIRA, E ORIENTADA PELA
PROFA. DRA. JOYCE MARIA ANNICHINO BIZZACCHI.

CAMPINAS

2020

Agência(s) de fomento e nº(s) de processo(s): FAPESP (nº 2016/14172-6)

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

F413p Ferreira, Tatiane, 1983-
Prevalência de síndrome pós-trombótica de membros inferiores em pacientes com trombose venosa profunda tratados com rivaroxabana ou varfarina / Tatiane Ferreira. – Campinas, SP : [s.n.], 2020.

Orientador: Joyce Maria Annichino Bizzacchi.
Tese (doutorado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Tromboembolismo venoso. 2. Rivaroxabana. 3. Síndrome pós-trombótica. I. Annichino-Bizzacchi, Joyce Maria, 1957-. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Prevalence of post-thrombotic syndrome of the lower limbs in patients with deep venous thrombosis treated with rivaroxaban or warfarin

Palavras-chave em inglês:

Venous thromboembolism

Rivaroxaban

Post-thrombotic syndrome

Área de concentração: Fisiopatologia Médica

Titulação: Doutora em Ciências

Banca examinadora:

Joyce Maria Annichino Bizzacchi [Orientador]

Nelson Wolosker

Fabio Husemann Menezes

Mauricio Wesley Perroud Junior

Adilson Ferraz Paschôa

Data de defesa: 18-02-2020

Programa de Pós-Graduação: Fisiopatologia Médica

Identificação e informações acadêmicas do(a) aluno(a)

- ORCID do autor: <https://orcid.org/0000-0003-0266-4495>

- Currículo Lattes do autor: <http://lattes.cnpq.br/3286450074057865>

COMISSÃO EXAMINADORA DA DEFESA DE DOUTORADO

TATIANE FERREIRA

ORIENTADORA: PROFA. DRA. JOYCE MARIA ANNICHINO BIZZACCHI

MEMBROS:

1. PROFA. DRA. JOYCE MARIA ANNICHINO BIZZACCHI

2. PROF. DR. NELSON WOLOSKE

3. PROF. DR. FABIO HUSEMANN MENEZES

4. PROF. DR. MAURICIO WESLEY PERROUD JUNIOR

5. PROF. DR. ADILSON FERRAZ PASCHÔA

Programa de Pós-Graduação em Fisiopatologia Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros da banca examinadora encontra-se no SIGA/Sistema de Fluxo de Dissertação/Tese e na Secretaria do Programa da FCM.

Data da Defesa: 18/02/2020

Dedico este trabalho aos pacientes que participaram deste estudo.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pela oportunidade e sabedoria para a conclusão desta etapa.

À Professora Doutora Joyce Maria Annichino Bizzacchi por ter acreditado em mim e ter aceitado ser minha orientadora de doutorado mesmo ciente das minhas condições, em especial, a distância. Obrigada pela sua paciência, presença incondicional e otimismo em cada etapa. Minha imensa admiração, profissional e pessoal, e todo meu respeito.

Aos pacientes que participaram desse estudo, pois sem eles seria impossível a realização deste trabalho. Obrigada por compartilharem parte dos momentos difíceis vivenciados que me transmitiam força para continuar a execução deste projeto. Que esses resultados possam guiar outros estudos e trazer algum conhecimento adicional que futuramente possa beneficiar estes e outros pacientes.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), que através do Projeto Temático nº 2016/14172-6, financiou a pesquisa que deu origem ao trabalho.

À Professora Doutora Fernanda Orsi por sua colaboração imensurável neste trabalho, contribuindo com as análises estatísticas e sua visão científica e experiência.

Ao Doutor Arlindo Lemos Junior e Doutor Fabio H. Menezes pela realização cuidadosa dos exames ultrassonográficos e por compartilhar conhecimento.

À Stephany Huber, Luis Fernando Bittar, Sandra Martins Silva Soares e Beatriz Martinelli pela disposição e auxílio essenciais na coleta de dados deste estudo.

Ao Programa de Pós-Graduação em Fisiopatologia Médica pelo auxílio durante todo o processo de preparação para a defesa de tese.

Aos meus pais Eriete e José Antônio por todo apoio e incentivo durante essa jornada. Suas palavras de apoio foram essenciais a cada dificuldade.

Ao Pedro, meu marido, pelo apoio e ajuda durante esses anos. Seu otimismo a cada "*Tudo vai dar certo!*" dito me incentivou a seguir em frente e a continuar dando o melhor de mim.

À minha família e meus amigos queridos, vocês são essenciais em minha vida.

MUITO OBRIGADA!

RESUMO

A síndrome pós-trombótica (SPT) é uma complicação presente em 20%-50% dos pacientes com antecedente de trombose venosa profunda (TVP) de membros inferiores, e está associada a um risco aumentado de recorrência de TVP, baixa qualidade de vida e custo significativo para a Saúde Pública. Os anticoagulantes orais diretos (DOACs) demonstraram ser tão eficazes e mais seguros que a varfarina para o tratamento da TVP. Estudos mostraram que a rivaroxabana, um DOAC inibidor do fator X ativado (FXa), diminui a prevalência de SPT em comparação à varfarina. O objetivo deste estudo foi comparar a prevalência de SPT pela escala de Villalta, em pacientes com antecedente de TVP proximal de membros inferiores tratados com rivaroxabana ou varfarina. Como é descrita a associação entre inflamação, hipercoagulabilidade, presença de trombo venoso residual (TVR) e SPT, foram avaliados a presença de TVR e sua ecogenicidade (*grayscale median*; GSM), e os níveis dos marcadores interleucina (IL)-6, IL-8, fator de necrose tumoral- α (TNF- α), Dímero-D, e metaloprotease (MMP)-9 e 10. Entre 2013-2019 foram incluídos 129 pacientes (71 tratados com rivaroxabana/58 com varfarina), selecionados do Hemocentro de Campinas (UNICAMP) e de 2 clínicas privadas em Campinas e Sorocaba, São Paulo. O período médio de tratamento dos pacientes foi de 6 meses com rivaroxabana e de 7 meses com varfarina. A escala de Villalta foi realizada 15 (10-24) e 61 (34-86,5) meses após a TVP, e a avaliação do TVR em 38,9 (24,6-55) e 66,7 (44,4-95,7) meses após o evento, nos grupos rivaroxabana e varfarina, respectivamente. A duração média dos sintomas da TVP antes do tratamento foi de 7 dias em ambos os grupos. A prevalência da SPT foi significativamente menor no grupo rivaroxabana em relação ao grupo varfarina (50,7% *versus* 69,0%; $P=0,018$). O risco relativo de SPT foi 76,0% menor com o uso da rivaroxabana comparado à varfarina ($OR=0,24$). Até 72 meses do início do estudo, os resultados de 93 ultrassons revelaram a presença de TVR em 42 pacientes [11 (24,4%) para rivaroxabana e 31 (64,6%) para varfarina ($P<0,0001$)]. Contudo, o TVR não foi considerado um mediador entre o tratamento e a SPT [*odds ratio* (OR)=0,14; intervalo de confiança (IC) de 95%: 0,1-1,0; $P=0,051$]. Após 80 meses do início do estudo ($n=110$ ultrassons), a prevalência de TVR se manteve diminuída nos pacientes tratados com rivaroxabana (29,3%) em comparação à varfarina (63,5%). A análise do TVR pelo GSM mostrou

que a mediana foi menor nos pacientes tratados com varfarina (29), em comparação aos pacientes tratados com rivaroxabana (39), mas não significativa ($P=0,145$). O valor de corte de 25 para trombos hipoecóicos e hiperecóicos mostrou maior risco de trombo hipoecóico no grupo varfarina ($OR=19$; IC 95%: 2,2-164,1; $P=0,0097$). A análise dos marcadores não mostrou influência sobre a SPT, TVR e GSM. Nossos resultados indicam que o tratamento com a rivaroxabana esteve associado a menor prevalência de SPT e TVR em comparação à varfarina. Apesar da menor presença de TVR, este não se comportou como um mediador da SPT pelo tipo de tratamento; entretanto, outros impactos na evolução clínica não são descartados.

Palavras-chave: Tromboembolismo Venoso; Rivaroxabana; Síndrome Pós-trombótica.

ABSTRACT

Post-thrombotic syndrome (PTS) is a complication present in approximately 20%-50% of patients with a history of lower extremity deep vein thrombosis (DVT), and it is associated with an increased risk of DVT recurrence, low quality of life and significant cost to Public Health. Direct oral anticoagulants (DOACs) have been shown to be as effective and safer than warfarin for the treatment of DVT. Studies have shown that rivaroxaban, a DOAC inhibitor of activated factor X (FXa), decreases the prevalence of PTS compared to warfarin. The objective of this study was to compare the prevalence of PTS using Villalta scale in patients with a history of proximal DVT of the lower limbs treated with rivaroxaban or warfarin. As the association between inflammation, hypercoagulability, presence of residual venous thrombus (RVT) and PTS is described, the presence of RVT and its echogenicity (grayscale median; GSM), and the biomarkers interleukin (IL)-6, IL-8, tumor necrosis factor α (TNF- α), D-Dimer, and metalloprotease (MMP)-9 and 10, were evaluated. From 2013-2019, 129 patients (71 treated with rivaroxaban and 58 with warfarin) were included, and selected from the Hemocentro de Campinas (UNICAMP) and from 2 private clinics at Campinas and Sorocaba, São Paulo. The patients' treatment period was 6 months with rivaroxaban and 7 months with warfarin. The Villalta scale was performed 15 (10-24) and 61 (34-86.5) months after the DVT, and RVT assessment was performed 38.9 (24.6-55) and 66.7 (44.4-95.7) months after the event in patients treated with rivaroxaban and warfarin, respectively. The average duration of DVT symptoms before anticoagulation was 7 days in both groups. The prevalence of PTS was significantly lower in the rivaroxaban group compared to warfarin (50.7% versus 69.0%; $P=0.018$). The relative risk of PTS was 76.0% lower with the use of rivaroxaban compared to treatment with warfarin ($OR=0.24$). Up to 72 months from the beginning of the study, the results of 93 ultrasounds revealed the presence of RVT in 42 patients [11 (24.4%) for rivaroxaban and 31 (64.6%) for warfarin ($P<0.0001$)]. However, RVT was not considered a mediator between the type of treatment and PTS [odds ratio (OR)=0.14; 95% confidence interval (CI): 0.1-1.0; $P=0.051$]. Eighty months after the beginning of the study ($n=110$ ultrasounds), the prevalence of RVT remained reduced in patients treated with rivaroxaban (29.3%), compared to warfarin (63.5%). The analysis of RVT by GSM showed that the median was lower in patients treated with warfarin (29),

compared to patients treated with rivaroxaban (39), but not significantly ($P=0.145$). The cutoff value of 25 for hypoechoic and hyperechoic thrombus showed a higher risk of hypoechoic thrombus in the warfarin group ($OR=19$; 95% CI: 2.2-164.1; $P=0.0097$). The analysis of the biomarkers did not show any influence on PTS, RVT and GSM. Our results indicate that treatment with rivaroxaban was associated with a lower prevalence of PTS compared to treatment with warfarin. Despite the lower presence of RVT, it did not behave as a mediator of the occurrence of PTS by type of treatment; however, other impacts on clinical evolution are not ruled out.

Keywords: Venous thromboembolism; Rivaroxaban; Post-thrombotic syndrome.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 Cronologia do estudo.	38
Figura 2 A, Seleção e delimitação da região do trombo na primeira imagem obtida e cálculo GSM realizado por software. B, Seleção e delimitação da região do trombo na segunda imagem obtida e cálculo GSM realizado por software.....	43
Figura 3 Análise da ecogenicidade através do cálculo GSM do TVR, de acordo com o tipo de tratamento. Valores GSM ≤ 25 foram considerados hipoecóicos e valores de GSM > 25 foram considerados hiperecóicos.....	78
Figura 4 Distribuição dos valores GSM em intervalos de 2,5 em 2,5, de acordo com o tratamento.	79
Figura 5 Valores GSM e SPT, independente do tipo de tratamento.	80
Figura 6 Análise da ecogenicidade através do cálculo GSM do TVR, de acordo com a classificação da SPT. Valores GSM ≤ 25 foram considerados hipoecóicos e valores de GSM > 25 foram considerados hiperecóicos.....	80

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 Características basais dos pacientes com TVP prévia e tratados com rivaroxabana ou varfarina.....	69
Tabela 2 Quantificação dos marcadores inflamatórios, MMPs e Dímero-D nos pacientes com TVP prévia e tratados com rivaroxabana ou varfarina	70
Tabela 3 Taxa e gravidade da SPT avaliada através da escala de Villalta até 72 meses do início do estudo	71
Tabela 4 Avaliação da presença de TVR pelo ultrassom em pacientes tratados com rivaroxabana ou varfarina.....	72
Tabela 5 Avaliação do risco de persistência do TVR.....	73
Tabela 6 Avaliação da influência dos marcadores inflamatórios na SPT, de acordo com o tipo de tratamento.....	74
Tabela 7 Avaliação da influência do Dímero-D, MMP-9 e MMP-10 na SPT, de acordo com o tipo de tratamento.....	75
Tabela 8 Avaliação da influência dos marcadores inflamatórios na ocorrência de TVR	76
Tabela 9 Avaliação da influência do Dímero-D, MMP-9 e MMP-10 na ocorrência de TVR	77
Tabela 10 Valores GSM do TVR, de acordo com o tipo de tratamento	78
Tabela 11 Avaliação da influência do Dímero-D, MMP-9 e MMP-10 nos valores GSM do TVR	81
Tabela 12 Avaliação da influência dos marcadores inflamatórios nos valores GSM do TVR	82
Tabela 13 Prevalência de SPT em pacientes tratados com rivaroxabana observada em estudos clínicos recentes	84

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

df	<i>degrees of freedom</i>
DOAC	<i>direct oral anticoagulant</i>
DP	desvio padrão
EP	embolia pulmonar
GSM	<i>grayscale median</i>
HR	<i>hazard ratio</i>
IC	intervalo de confiança
IL	interleucina
IMC	índice de massa corporal
IQR	intervalo interquartil
ISTH	<i>International Society on Thrombosis and Haemostasis</i>
MCP-1	proteína quimiotática de monócitos
MMP	metaloprotease
OR	<i>odds ratio</i>
PCR	proteína C reativa
RNI	<i>International Normalized Ratio</i>
RR	risco relativo
S.E.	<i>standard error</i>
sICAM-1	molécula de adesão intercelular-1 solúvel
SPT	síndrome pós-trombótica
SUS	Sistema Único de Saúde
TAT	trombina-antitrombina
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TEV	tromboembolismo venoso
TNF- α	fator de necrose tumoral- α
TVP	trombose venosa profunda
TVR	trombo venoso residual
VKA	<i>vitamin K antagonist</i>

SÚMARIO

1. INTRODUÇÃO.....	18
1.1. Tromboembolismo Venoso	18
1.2. Síndrome Pós-Trombótica	21
1.2.1. Anticoagulação e a Síndrome Pós-trombótica.....	23
1.2.2. Papel da Inflamação, Coagulação e Metaloproteases na Síndrome Pós-trombótica	25
1.3. Trombo Venoso Residual.....	28
1.3.1. Trombo Venoso Residual e Síndrome Pós-trombótica.....	28
1.3.2. Métodos de Diagnóstico de Trombo Venoso Residual	29
1.3.3. Trombo Venoso Residual e <i>Grayscale Median</i>	31
2. JUSTIFICATIVA.....	34
3. HIPÓTESES	35
4. OBJETIVOS.....	36
4.1. Objetivo Geral	36
4.2. Objetivos Específicos	36
5. METODOLOGIA	37
5.1. Aspectos Éticos.....	37
5.2. Desenho Geral do Estudo	37
5.3. Inclusão de Pacientes	38
5.3.1. Critérios de Inclusão	38
5.3.2. Critérios de Exclusão	39
5.3.3. Entrevista dos Pacientes	39
5.4. Coleta e Processamento de Amostras	40
5.4.1. Dosagem de Dímero-D	40
5.4.2. Dosagem de Citocinas.....	40
5.4.3. Dosagem das Metaloproteases de Matriz	40
5.5. Determinação da Síndrome Pós-trombótica	40
5.6. Análise da Presença de Trombo Venoso Residual	41
5.7. Cálculo GSM	42
5.8. Cálculo do Tamanho Amostral	43
5.9. Análise Estatística	44

6. RESULTADOS	46
6.1. Artigo - <i>Low prevalence of Post-thrombotic syndrome in patients treated with rivaroxaban</i>	46
6.2. Avaliação até 80 meses do início do estudo, ao final do seguimento	68
6.3. Características Basais até 80 meses do início do estudo	68
6.4. Avaliação dos Níveis dos Marcadores Laboratoriais.....	70
6.5. Ocorrência de Síndrome Pós-trombótica	70
6.6. Presença de Trombo Venoso Residual.....	72
6.7. Síndrome Pós-trombótica e Presença Trombo Venoso Residual	73
6.8. Síndrome Pós-trombótica e Níveis dos Marcadores Inflamatórios de acordo com o Tipo de Tratamento	74
6.9. Síndrome Pós-trombótica e Níveis de Dímero-D e Metaloproteases de acordo com o Tipo de Tratamento	75
6.10. Trombo Venoso Residual e Marcadores Inflamatórios	76
6.11. Trombo Venoso Residual e Dímero-D e Metaloproteases.....	76
6.12. Análise do GSM	77
6.13. Análise do GSM e Síndrome Pós-trombótica independente do Tipo de Tratamento.....	79
6.14. Análise do GSM, Dímero-D e Metaloproteases independente do Tipo de Tratamento.....	81
6.15. Análise do GSM e Marcadores inflamatórios independente do Tipo de Tratamento.....	81
7. DISCUSSÃO GERAL.....	83
8. CONCLUSÃO	90
9. REFERÊNCIAS	91
10. ANEXOS	101
Anexo I – Parecer de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa.....	101
Anexo II – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	106
Anexo III – Questionário padrão utilizado na entrevista dos pacientes	109
Anexo IV – Permissão/autorização junto à editora para a inclusão do artigo na tese, em atendimento à legislação que rege o direito autoral.....	113

1. INTRODUÇÃO

1.1. Tromboembolismo Venoso

A trombose é um processo patológico proveniente da ativação e propagação inapropriada do sistema hemostático normal, tendo como resultado a formação de um trombo que pode acometer tanto o sistema arterial como o venoso (1–4).

O tromboembolismo venoso (TEV) é uma doença frequente, que pode ter uma evolução grave e fatal. A incidência aumenta nas faixas etárias avançadas e é rara antes do final da adolescência (5).

As taxas de incidência anuais estimadas de TEV entre pessoas de ascendência europeia variam de 104 a 183 por 100.000 pessoas-ano (5–8), taxas semelhantes às de AVC. A incidência geral de TEV é maior nas populações afro-americanas e menor nas populações asiáticas, asiáticas americanas e americanas nativas, e pode variar na população afro-americana de acordo com a localização geográfica nos Estados Unidos (5–7,9).

As taxas de incidência de TEV aumentam acentuadamente com a idade tanto em homens como em mulheres. A taxa de incidência anual global ajustada à idade é mais alta para homens (130 por 100.000) do que para mulheres (110 por 100.000) (6,8). Entretanto, são um pouco mais altas em mulheres durante os anos férteis (16-44 anos) em comparação com homens em idade semelhante, enquanto que em indivíduos com idade superior a 45 anos são mais altas nos homens. Estudos demonstraram que a incidência de TEV no Brasil é semelhante a taxa observada em outros países. O Sistema Único de Saúde (SUS) registra 28.000 internações por ano em decorrência de TEV, sendo que 15% destes pacientes vão a óbito. Em Minas Gerais, o TEV é a quinta causa de internação por doenças cardiovasculares (10). O TEV é uma doença multifatorial e sua patogênese depende da interação entre fatores genéticos e adquiridos (11) e, apesar de vários fatores já identificados, 30% a 40% dos casos são considerados espontâneos ou idiopáticos (12). A fisiopatologia do TEV envolve os 3 mecanismos descritos classicamente pela Tríade de Virchow: lesão endotelial, estase venosa e hipercoagulabilidade sanguínea. Os 2 primeiros componentes da tríade geralmente estão relacionados a fatores adquiridos, e as causas genéticas desempenham um importante papel na geração da hipercoagulabilidade sanguínea (13).

Os fatores genéticos incluem a mutação G1691A no gene do fator V (fator V de Leiden), a mutação G20210A no gene da protrombina, a deficiência das proteínas C e S, e da antitrombina. Os fatores adquiridos incluem o câncer e terapias antineoplásicas, cirurgia, trauma, terapia estrogênica, gravidez/puerpério, hospitalização e imobilização, infecções e a presença de anticorpos antifosfolípidios (14). A interação entre fatores de risco adquiridos e genéticos promove um efeito sinérgico ou aditivo no potencial de ocorrência de trombose (15).

O TEV pode se manifestar como trombose venosa profunda (TVP), superficial e embolia pulmonar (EP) (16). A TVP afeta principalmente as veias profundas de membros inferiores, embora possa acometer outros sítios venosos, tais como os vasos dos membros superiores, abdominais, cerebrais e retina (17).

A TVP é um dos problemas mais importantes de Saúde Pública, e estima-se que a incidência anual de TVP seja de 1 a 2 casos para cada 1.000 indivíduos (8,18). Nos Estados Unidos a incidência de TVP é de 900.000 casos por ano (19). Na fase aguda os principais sintomas estão relacionados à obstrução venosa e ao processo inflamatório da parede do vaso, podendo ocorrer edema, eritema e aumento da temperatura do membro afetado. A principal complicação nesta fase é o possível desprendimento do trombo ou de parte dele, o qual pode migrar para os vasos pulmonares e provocar uma EP (16). No entanto, estima-se que 40% a 85% dos casos de EP sejam assintomáticos. As manifestações da EP são dispneia, dor torácica, tosse, síncope e hemoptise (10).

Após o diagnóstico do TEV, o tratamento baseia-se no uso de anticoagulantes de ação rápida, por no mínimo três meses, o qual tem o intuito de evitar a progressão e/ou a embolização do trombo (20). Além disso, como o paciente pode apresentar um estado de hipercoagulabilidade, a anticoagulação também tem um papel na prevenção do desenvolvimento de trombozes em outros sítios.

Não há relatos na literatura se o tempo entre o início dos sintomas e o início do tratamento pode ter algum impacto na evolução do tratamento e nas complicações da doença.

Após o período agudo do TEV e tratamento anticoagulante, o acompanhamento clínico do paciente é feito para detectar e tratar as possíveis sequelas do evento trombótico, e avaliar o risco de recorrência da doença. Um dos maiores desafios na prática clínica relacionado ao TEV é a definição do tempo de anticoagulação, pois a recorrência é uma complicação frequente, principalmente para pacientes que tiveram

um episódio espontâneo (21). Contudo, o tratamento anticoagulante aumenta o risco hemorrágico, e a definição da manutenção da anticoagulação dependerá da avaliação do risco/benefício entre a prevenção de novas trombozes e de sangramento.

Caso esse risco seja elevado, justifica-se o tratamento prolongado com anticoagulação para prevenção de novos episódios. Além da recorrência do TEV, complicações tardias incluem a síndrome pós-trombótica (SPT) e a hipertensão pulmonar crônica.

O tratamento convencional do TEV nos últimos 50 anos foi baseado no uso da heparina, principalmente a heparina de baixo peso molecular, e varfarina, um antagonista da vitamina K (VKA).

A varfarina ainda é o anticoagulante oral mais comumente prescrito no mundo (22) tanto para o tratamento do TEV como para prevenção de fenômenos tromboembólicos associados à fibrilação atrial. Contudo, existem várias limitações associadas ao uso da varfarina, como a estreita janela terapêutica, a meia-vida longa, a variabilidade relacionada a dose, e a interação medicamentosa e alimentar que exigem controle laboratorial. Esse controle é realizado através do tempo de protrombina corrigido pelo valor da razão normalizada internacional [PT-INR], o qual deve permanecer entre 2,0 e 3,0 para a maioria das indicações. O monitoramento frequente dos valores laboratoriais de PT-INR e ajustes de dose são necessários para o uso seguro e eficaz da varfarina (23).

A busca por um anticoagulante ideal, que apresentasse eficácia e segurança semelhantes, mas com maior facilidade de uso na prática clínica, levou ao desenvolvimento dos anticoagulantes orais diretos (DOACs). Assim, na última década foram introduzidos no mercado a dabigatrana, um inibidor direto da trombina, e a rivaroxabana, apixabana e edoxabana, inibidores diretos do FXa. Estes possuem efeito anticoagulante mais previsível e estável, e os estudos clínicos e de vida real mostraram uma eficácia semelhante com maior segurança em relação aos sangramentos graves ou risco de vida (22).

Várias características distinguem os DOACs dos VKAs, tais como: início de ação rápido (1-3 h), menor tempo de meia-vida, não necessidade de monitoramento da anticoagulação, e menor interação com alimentos e medicamentos (24). Por outro lado, devido ao curto tempo de meia-vida dos DOACs, a adesão ao tratamento é um ponto importante, e até o momento apenas a dabigatrana apresenta um antídoto liberado para uso em todos os países. Os inibidores do FXa, rivaroxabana, apixabana

e edoxabana, já possuem um inibidor, no entanto, ainda em fase de aprovação em vários países, incluindo o Brasil. Além disso, vale ressaltar que o custo dos DOACs dificulta que a maioria dos pacientes em ambientes com poucos recursos tenha acesso a essa opção de tratamento. Particularmente no Brasil, os DOACs ainda não estão disponíveis para uso no SUS.

1.2. Síndrome Pós-Trombótica

A SPT é uma sequela crônica da TVP de membros inferiores (25), e se desenvolve em aproximadamente 20% a 50% dos pacientes após a TVP de membros inferiores, variando de acordo com a população estudada e o método de diagnóstico utilizado (26).

A SPT, particularmente em seus graus mais avançados, é uma condição incapacitante associada à morbidade e a baixa qualidade de vida, e discute-se sua associação com aumento do risco de recorrência (26). A SPT apresenta consequências socioeconômicas consideráveis, tanto para os serviços de Saúde Pública, quanto para pacientes e profissionais da saúde (27).

A SPT é caracterizada por sintomas típicos como sensação de peso, inchaço, câimbras, prurido e formigamento no membro afetado. Os sintomas podem ser intermitentes ou persistentes, e podem ser agravados em posição supina ou em deambulação, com melhora com o repouso e elevação da perna. Os sinais clínicos incluem edema, telangiectasias, hiperpigmentação, varizes e eczema venoso. Em casos mais graves podem aparecer úlceras, e estas tendem a ser crônicas, dolorosas, e de difícil cura, e muitas vezes recidivantes (28,29). É descrito que mesmo em uso de terapia anticoagulante apropriada, ao menos um em cada 2 a 3 pacientes com TVP de membros inferiores desenvolverá esses sintomas.

Estudos recentes demonstraram que a maioria dos pacientes com SPT torna-se sintomática dentro de 2 anos após o episódio agudo de TVP (30–33).

A fisiopatogenia da SPT decorre da hipertensão venosa que é causada por 3 fatores: (i) obstrução do vaso por trombo residual, (ii) destruição de válvulas venosas pelo trombo, e (iii) processo inflamatório local agudo que danifica a parede do vaso e as válvulas venosas (34–36).

Na fase tardia após a TVP, a lesão valvular ou a obstrução venosa permanente, a qual raramente pode resultar em dor durante o exercício e mimetizar a claudicação arterial, pode levar a hipertensão venosa, ocasionando prejuízo do retorno venoso, diminuição

da perfusão do músculo da panturrilha e aumento da permeabilidade microvascular (29,37). Essas alterações fisiopatológicas em conjunto causam as manifestações clínicas da SPT (29,38).

Os fatores associados ao desenvolvimento da SPT são: idade avançada, índice de massa corporal (IMC) elevado, TVP idiopática, TVP de localização proximal, extensão do TVR, presença de refluxo valvular, função reduzida da bomba muscular da panturrilha e aumento da resistência à vazão venosa (39,40). Discute-se a associação com trombofilia hereditária.

O diagnóstico da SPT é confirmado pela presença de sintomas persistentes e sinais em um membro inferior previamente afetado pela TVP (27). Atualmente a classificação mais amplamente adotada para a SPT é a Escala de Villalta. O *Control of Anticoagulation Subcommittee of International Society on Thrombosis and Haemostasis* (ISTH) recomenda sua utilização para a padronização do diagnóstico e classificação da SPT nos estudos clínicos como ausente, leve, moderada ou grave (27). A Escala de Villalta baseia-se em achados clínicos, possui alta concordância entre os observadores, e boa capacidade de discriminar pacientes com SPT leve ou grave (28). Além disso, esta escala correlaciona-se bem com a percepção da interferência de sintomas diários nos membros inferiores relatados pelos pacientes (41). Contudo, uma vez que a especificidade das diferentes escalas permanece incerta quanto a falta de um padrão-ouro para avaliação da SPT, estudos sobre a prevalência, fatores de risco, profilaxia e tratamento da SPT devem considerar essas limitações (42).

Um estudo recentemente publicado avaliou a incidência de SPT, a evolução de sua classificação e o efeito de fatores de riscos clínicos e laboratoriais ao longo do tempo. Os pacientes incluídos foram entrevistados e responderam a escala de Villalta 1 ano após o primeiro diagnóstico de TVP e após 8 anos de seguimento. A incidência acumulada de SPT nos pacientes avaliados entre 0 a 1 ano foi de 21,8% [intervalo de confiança (IC) 95%: 19,9-23,8], dos quais 5,6% apresentavam SPT grave. Após 8 anos, mesmo os pacientes sem SPT prévia preencheram o segundo questionário. Entre os pacientes classificados com SPT, a incidência cumulativa de 1 a 8 anos foi de 7% (IC 95%: 5,2-9,2); destes 2,1% foram classificados como SPT grave. Durante o acompanhamento, as queixas de SPT melhoraram em 69% e pioraram em 7% dos pacientes. A curto e longo prazos, os fatores de risco foram sexo feminino [risco relativo (RR) = 1,5; IC 95%: 1,2-1,9] e obesidade (RR = 1,5; IC 95%: 1,2-7,9). A TVP

provocada/não provocada, localização do trombo, gravidez, uso de hormônios e vários parâmetros laboratoriais não afetaram o risco de desenvolvimento de SPT após 1 ou 8 anos. A incidência de SPT permaneceu substancial até 8 anos após a primeira TVP. Os sintomas melhoraram em grande parte dos casos (43).

Muito se tem discutido sobre o uso de meias elásticas de compressão venosa e a prevenção de SPT. Os primeiros estudos favoreciam o uso das meias, mas tinham como limitações um tamanho amostral reduzido, não serem randomizados, não incluírem um grupo placebo na maioria das vezes, serem unicêntricos e terem seguimento clínico inferior a 2 anos, período em que a SPT ainda pode se desenvolver (32,44–46). Esse cenário teve uma mudança após a publicação recente do estudo multicêntrico randomizado *SOX TRIAL*, que incluiu aproximadamente 800 pacientes e comparou o uso de meia elástica com ou sem compressão (grupo placebo) por um período de 2 anos. Apesar da aderência ao uso das meias ter sido reduzida no período final do estudo em ambos os grupos, os resultados mostraram que o uso de meias elásticas não previne o desenvolvimento de SPT (47).

1.2.1. Anticoagulação e a Síndrome Pós-trombótica

A anticoagulação tem um importante papel na prevenção da SPT, quando realizada em intensidade e duração adequadas, particularmente durante a primeira semana após a TVP (40,48–50). Alguns estudos que investigaram a relação entre a qualidade da terapia anticoagulante e o risco de SPT, mostraram um aumento do risco nos pacientes sob uso de varfarina com RNI (*International Normalized Ratio*) inferior a 2,0 por um período de tratamento superior a 20% (48,49). Portanto, uma atenção apropriada no monitoramento da terapia anticoagulante após o episódio de TVP tem um importante potencial na prevenção da SPT. Além disso, como a TVP recorrente é um importante fator de risco para a SPT, uma terapia anticoagulante oral otimizada tem o potencial adicional de reduzir o risco de SPT ao prevenir a recorrência da TVP. Embora as heparinas apresentem um efeito anti-inflamatório, a falha na estabilização da anticoagulação com a varfarina, incluindo o período inicial do tratamento, pode ter um impacto no desenvolvimento da SPT. Nesse sentido, o uso dos DOACs pode ser bastante interessante, pois tem um efeito imediato, sem o risco de períodos fora do alvo terapêutico, desde que haja adesão adequada ao tratamento.

A rivaroxabana, um DOACs, inibe o FXa, livre e ligado ao trombo (51). Foi um dos primeiros anticoagulantes dessa classe de medicamentos a ser aprovado para o

tratamento do TEV. Em comparação aos outros DOACs, apresenta um rápido início de ação com pico de inibição do FXa em 2 a 4 horas após a administração.

Alguns estudos investigaram se o uso da rivaroxabana para o tratamento da TVP de membros inferiores estaria associado a uma menor incidência de SPT. Uma análise *post-hoc* do estudo clínico *Einstein DVT* incluiu 336 pacientes, sendo 48% dos pacientes tratados com rivaroxabana e 52% com enoxaparina/varfarina. Após um período de 60 meses, a incidência cumulativa de SPT foi de 29% no grupo rivaroxabana e de 40% no grupo enoxaparina/varfarina. Após ajuste pelos fatores confundidores, a taxa de risco (*hazard ratio*; HR) de desenvolvimento de SPT para rivaroxabana foi de 0,76, sugerindo uma possível redução da incidência de SPT com a rivaroxabana em comparação ao tratamento com enoxaparina/varfarina (52).

Em um estudo observacional Jeraj *et al* (53) acompanharam 61 pacientes tratados com rivaroxabana e 39 com dalteparina/varfarina. A avaliação realizada 12 a 36 meses após o episódio agudo de TVP mostrou uma prevalência reduzida de SPT nos pacientes tratados com rivaroxabana (25% *versus* 49%, $P = 0,013$). O *odds ratio* (OR) para o desenvolvimento da SPT foi de 2,9 (IC 95%: 1,2-6,8; $P = 0,014$) no grupo dalteparina/varfarina em comparação ao grupo rivaroxabana.

Um estudo *cross-sectional* recente incluiu pacientes com TVP tratados com rivaroxabana ($n = 161$) e enoxaparina/varfarina ($n = 148$), que foram avaliados 24 (± 6) meses após o evento de TVP. O índice de risco para o desenvolvimento da SPT no grupo tratado com rivaroxabana foi 14% menor, associado a uma redução na gravidade da SPT, e melhora na qualidade de vida após 2 anos do evento (54).

Em uma avaliação retrospectiva, de pacientes tratados com rivaroxabana ($n = 10.463$) ou varfarina ($n = 26.494$) e acompanhados em média por 16 meses, foi demonstrado uma redução de 23% (IC 95%: 16-30) no risco de desenvolvimento da SPT e da ocorrência de úlceras venosas com o uso de DOACs (50).

A taxa de SPT em pacientes tratados com rivaroxabana foi comparada à de pacientes que receberam varfarina em um estudo de coorte que incluiu 19.939 pacientes em atendimento clínico de rotina com antecedente de TEV (TVP ou EP, TEV provocado ou espontâneo). Apesar dos resultados demonstrarem que a taxa de propensão de SPT após 3 anos de seguimento foi clinicamente menor nos pacientes tratados com rivaroxabana, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos de tratamentos e tipo de TEV: 0,53 incidentes por 100 pessoas-ano com rivaroxabana *versus* 0,55 por 100 pessoas-ano com varfarina, resultando em uma taxa

de risco (HR) de 0,88 (IC 95%: 0,66-1,17) (55). Os resultados, em parte contraditórios, sustentam que ainda se trata de um assunto que precisa ser muito estudado.

1.2.2. Papel da Inflamação, Coagulação e Metaloproteases na Síndrome Pós-trombótica

A relação entre os níveis de marcadores inflamatórios, de hipercoagulabilidade e metaloproteases (MMPs) com a SPT ainda não está bem definida.

Estudos clínicos demonstraram que, níveis elevados de marcadores inflamatórios (31,56) e Dímero-D (56,57), logo após ou alguns meses após o diagnóstico de TVP, estão associados ao desenvolvimento da SPT.

A inflamação e coagulação compartilham vias de ativação comuns e sistemas de regulação de *feedback*, e a primeira parece ter um papel etiopatogênico no TEV. Sabe-se que a trombina é capaz de estimular diversas vias de inflamação (estimulando células endoteliais a secretar citocinas inflamatórias), enquanto que várias citocinas inflamatórias, tais como a interleucina (IL)-6, IL-8, fator de necrose tumoral- α (TNF- α) e proteína quimiotática de monócitos (MCP-1), são capazes de ativar a coagulação ao induzir o aumento da expressão de fator tecidual por células endoteliais e monócitos (58,59).

A inflamação é capaz de atuar em diversas etapas da hemostasia, seja através da ativação da coagulação, do aumento da atividade plaquetária ou da inibição dos anticoagulantes naturais e da fibrinólise, resultando em um desequilíbrio da hemostasia a favor da geração de trombina, fibrina e trombose (60).

Embora a associação entre o TEV e a resposta inflamatória seja controversa (61), os níveis de alguns marcadores inflamatórios foram relacionados com a concentração de marcadores de ativação endotelial, como o fator de von Willebrand e P-Selectina, favorecendo a hipótese de que a inflamação poderia estar envolvida na fisiopatogenia da TVP (62).

Estudos clínicos mais recentes já mostraram haver estreita relação entre o TEV agudo e níveis plasmáticos elevados de marcadores inflamatórios, como proteína C reativa (PCR), IL-6 e IL-8, e TNF- α (63,64). O aumento das citocinas pode ser observado não apenas no evento agudo, mas de forma sustentada durante o seguimento dos pacientes após o TEV, sugerindo que a resposta inflamatória possa acompanhar o evento e não apenas ser uma consequência do mesmo (65).

Estudos recentes indicam que além das citocinas pró-inflamatórias, as citocinas anti-inflamatórias também participam na modulação da resposta inflamatória (regulação negativa) presente na parede do vaso. Tal como as citocinas pró-inflamatórias são capazes de ativar a coagulação, espera-se que as citocinas anti-inflamatórias sejam capazes de inibi-la. Já foi demonstrado que a IL-10 é capaz de diminuir a expressão de fator tecidual em células endoteliais e monócitos. A inflamação da parede venosa provavelmente é um mecanismo básico de iniciação de trombose venosa, e é mediada por um desequilíbrio destes mediadores pró-inflamatórios e anti-inflamatórios. Resultados preliminares também indicam que a inflamação não só promove a formação de trombos através da sua participação na cascata de coagulação, mas também devido a seu papel relacionado à disfunção endotelial (59,66).

Acredita-se que interações entre diversos fatores ao nível vascular venoso levam à SPT. Tais fatores incluem o próprio trombo, os mediadores inflamatórios secretados pelas células sanguíneas e endoteliais, e o processo de degradação de fibrina e recanalização; e, todos podem contribuir para os danos à parede do vaso e às válvulas, levando à incompetência valvular e, conseqüentemente, ao refluxo, favorecendo o desenvolvimento da SPT (67).

No entanto, o possível papel de marcadores inflamatórios como biomarcadores da SPT ainda é controverso. Alguns estudos recentes mostraram uma relação entre níveis elevados de marcadores inflamatórios (PCR e IL-6) e SPT (31,56,58,68,69). Em contrapartida, um estudo realizado por nosso grupo de pesquisa, no qual foram avaliados os níveis séricos de 4 marcadores inflamatórios (PCR, IL-6, IL-8 e TNF- α) em pacientes com e sem SPT, foi observado apenas uma relação entre níveis elevados de IL-8 e a presença da síndrome (70).

Recentemente nosso grupo de pesquisa investigou os biomarcadores com potencial relevância para aprimorar o conhecimento da fisiopatologia da SPT. Mesmo após 24 meses do episódio agudo de TVP agudo, pacientes com SPT grave apresentaram níveis elevados de PCR, molécula de adesão intercelular-1 solúvel (sICAM-1), sE-selectina e diminuição dos níveis de MMP-9 e MCP-1, quando comparados aos pacientes com SPT ausente / leve. Os resultados demonstraram que pacientes com TVP apresentam estado inflamatório, disfunção endotelial e atividade alterada das MMPs de proteólise mais significativos na SPT grave, mesmo muito tempo após o episódio trombótico agudo (71).

Em um estudo de caso-controle avaliou o papel de diferentes mecanismos e biomarcadores no desenvolvimento da SPT em pacientes com TVP prévio. Pacientes com SPT apresentaram aumento da atividade de coagulação, padrão alterado da expressão do marcador fibrinolítico e aumento da ativação endotelial. No entanto, quando os níveis dos marcadores PCR, IL-6 e IL-8 foram avaliados e comparados, não foram encontradas evidências de inflamação sistêmica em pacientes com SPT após 63 meses da última TVP (72). Entretanto, sabe-se que a IL-6, uma citocina inflamatória prototípica, pode contribuir para a formação de trombos, ativando indiretamente a via extrínseca da coagulação, embora seu papel seja provavelmente multifatorial (69). Níveis elevados de IL-6 podem refletir na disfunção endotelial e se correlacionar com a gravidade da SPT. Dados experimentais mostraram a ocorrência de trombos menores e diminuição da fibrose da parede venosa em camundongos com neutralização da IL-6, sugerindo que a IL-6 possa ter um papel no mecanismo de desenvolvimento da SPT (73).

Com relação à hipercoagulabilidade, estudos recentes demonstraram que níveis elevados de Dímero-D, avaliados logo após ou alguns meses depois do diagnóstico de TVP, foram associados ao desenvolvimento da SPT (56,57,74,75).

O complexo trombina-antitrombina (TAT) e Dímero-D são biomarcadores de hipercoagulabilidade. Os níveis de TAT apresentam-se elevados devido a geração de trombina, e o Dímero-D é gerado a partir dos produtos provenientes da degradação da fibrina, e são marcadores da fibrinólise em resposta à ativação da coagulação. Entre estes marcadores de hipercoagulabilidade, de acordo com os fatores de risco apresentados pelos pacientes com TEV, o Dímero-D apresenta maior relevância como marcador do estado pró-trombótico que o TAT (76).

O papel das MMPs tem sido investigado na TVP, especialmente a MMP-2 e a MMP-9 que são proteinases comuns que ajudam a degradar e remodelar a matriz extracelular dos vasos. Essas proteinases são encontradas na parede da veia durante a resolução do trombo, provavelmente originadas dos monócitos e da parede da veia, com a atividade da MMP-9 chegando ao pico após a trombose e a MMP-2 ativa durante a resolução tardia do trombo (69). Entretanto, a MMP-9 foi avaliada em um ensaio clínico, mas os níveis não foram elevados após a TVP (77).

Dados de camundongos geneticamente deficientes em MMP-2 e MMP-9 mostraram diminuição da lesão na parede das veias e preservação da função dos vasos após a degradação do trombo (78).

Estudos anteriores sugeriram que as MMPs estão envolvidas na remodelação dos tecidos após a TVP, contribuindo também para o dano pós-trombótico da parede venosa (78,79).

Apesar da relevância da investigação de uma possível relação entre as vias que representam um papel importante no remodelamento tecidual e na SPT, com exceção da inflamação, poucos estudos foram realizados em pacientes com SPT.

1.3. Trombo Venoso Residual

O trombo venoso pode determinar uma obstrução venosa total ou parcial, que pode desaparecer completamente ou, permanecer; e, neste caso, constituir o trombo venoso residual (TVR).

1.3.1. Trombo Venoso Residual e Síndrome Pós-trombótica

Estudos recentes têm demonstrado que a presença de TVR entre 3 e 6 meses após a TVP aguda, aumenta o risco de desenvolvimento da SPT.

Em um estudo prospectivo, cego e randomizado foram incluídos pacientes com TVP tratados com rivaroxabana ou enoxaparina/varfarina. A incidência de SPT e a taxa de recanalização total do vaso foram avaliadas. Os resultados demonstraram que o tratamento com rivaroxabana resultou em uma menor incidência de SPT (8,7% *versus* 28,9%) e elevada taxa de recanalização total (76,1% *versus* 13,2%) observada 12 meses após o evento, quando comparado ao tratamento com enoxaparina/varfarina (80).

Uma meta-análise recentemente publicada que incluiu 12 estudos com um total de 2.684 pacientes, avaliou a relação entre a presença de TVR e refluxo venoso ao nível poplíteo e SPT. As avaliações foram realizadas entre 6 semanas, 3, 6 e 12 meses após o episódio agudo, durante ou após o tratamento da TVP de membro inferior, e esses parâmetros demonstraram ser preditores da SPT (81).

Jeraj *et al.* (53) avaliaram 100 pacientes após 12 a 36 meses do evento de TVP de membro inferior, e observaram que 34 desenvolveram SPT e apresentavam uma baixa taxa de recanalização detectada pelo ultrassom. Os pacientes com TVR demonstraram risco aumentado para desenvolvimento da SPT comparado aos pacientes com recanalização total. Não foi observada diferença na presença de refluxo. Estes resultados demonstraram que uma recanalização parcial ou ausência

de recanalização pode estar associada a uma maior incidência de SPT, a qual pode ser resultado da deterioração do fluxo sanguíneo e aumento da pressão venosa.

Em um estudo prospectivo que incluiu 180 pacientes, a presença de TVR e o desenvolvimento de incompetência valvular da veia poplítea foram avaliados 3 e 6 meses após a TVP e correlacionados ao desenvolvimento da SPT. Os resultados demonstraram que, independentemente do uso das meias elásticas, a recanalização ocorrida em pacientes logo após o episódio trombótico favorece o não desenvolvimento de sequelas pós-trombóticas tardias. Concluiu-se que, a não recanalização dentro dos primeiros 6 meses após o evento é um importante preditor da SPT; diferentemente do desenvolvimento do refluxo venoso. Entretanto, a combinação de ambos aumentou o risco de SPT (82).

Outro estudo avaliou os preditores da SPT em 111 pacientes após 6 semanas, 3 e 6 meses, e 1 e 2 anos do primeiro evento trombótico. A incidência cumulativa de SPT foi de 46% após 3 meses, sendo que a incidência e gravidade não aumentaram posteriormente. Dos 52 pacientes com TVR após 6 meses do diagnóstico da TVP, 32 (62%) desenvolveram a SPT, comparados a 17 (48%) de 45 pacientes sem TVR (risco 1,6 vezes maior). A presença de TVR logo após o evento parece ter sido um dos mais importantes preditores da SPT em pacientes após o primeiro episódio de TVP (39).

Foi descrito que a localização proximal da TVP e o tempo para recanalização estão associados à SPT, assim como o equilíbrio entre fatores pró-trombóticos e o sistema fibrinolítico (83). Parece claro que a recanalização precoce é benéfica em relação ao desenvolvimento da SPT (84).

Uma revisão identificou estudos que usaram anticoagulantes orais e avaliou suas propriedades para resolução de trombo e, conseqüentemente, prevenção da SPT. Foram encontradas evidências de que inibidores diretos da trombina e inibidores do FXa influenciam a lise do coágulo, favorecendo uma recanalização mais rápida em comparação à varfarina (85). Este mecanismo pode explicar em parte a redução da incidência de SPT nos pacientes tratados com rivaroxabana, quando comparado ao tratamento com varfarina.

1.3.2. Métodos de Diagnóstico de Trombo Venoso Residual

O ultrassom tornou-se o método de escolha para o diagnóstico e estudo da história natural da TVP. Atualmente, os achados de ultrassom podem ser classificados como

(a) trombose aguda (dias a semanas), (b) trombose subaguda (semanas a meses) ou (c) trombose ou obstrução crônica (meses a anos) (86).

A caracterização do trombo baseada em imagem bidimensional, modo-B, tem sido parte integrante da avaliação do ultrassom com doppler, em conjunto com a compressão venosa e a análise de fluxo por onda contínua (87,88).

A análise da imagem do ultrassom, no entanto, é um método subjetivo e dependente do operador, particularmente na avaliação da obstrução venosa crônica (89).

Estudos em animais e ex-vivo têm mostrado que, quando ocorre a organização do trombo, a sua imagem no ultrassom torna-se mais ecogênica (90). Uma imagem hipoeecóica ou ecolucente é interpretada como trombo agudo. Os ecos de imagem tornam-se mais brilhantes conforme o trombo evolui de agudo para subagudo até condições crônicas, tornando as imagens progressivamente hipereecóicas (91,92).

A análise de imagens de ultrassom assistidas em computador para obtenção de uma avaliação objetiva e quantitativa da ecogenicidade das placas ateroscleróticas de carótida e artérias periféricas tem sido amplamente utilizada (93–96).

A caracterização de pixel também tem sido aplicada para ultrassom das artérias carótidas, utilizando o sangue e a adventícia para determinar uma escala de eco. Faixas de eco têm sido associadas ao sangue (0-4), gordura (8-26), músculo (41-76), fibra (112-196) e cálcio (211-255), numa escala de 0 a 255 níveis de brilho.

Em um estudo os pacientes submetidos à endarterectomia carotídea tiveram suas placas analisadas e a distribuição do brilho do pixel foi comparada aos valores atingidos no tecido normal de voluntários e amostras histopatológicas. Os resultados demonstraram uma boa concordância dos valores da escala de cinza do ultrassom que predizem o tipo de tecido presente nas placas (cálcio, sangue, lipídios, tecido fibroso), com uma quantidade significativamente maior de sangue e lipídios associados às placas sintomáticas, em comparação às placas assintomáticas (93).

Até o momento não há uma metodologia padronizada para avaliação do TVR e, mesmo os grupos de pesquisa especializados no assunto não possuem total concordância quanto à definição de TVR através de parâmetros ultrassonográficos convencionais. Isto contribui para a grande variação de prevalência de TVR (de 15% a 50%) observada nos estudos publicados, e também com a discrepância de resultados sobre o efeito do TVR como fator de risco para recorrência de TEV (29,97–99). Além das dificuldades de padronização e definição de TVR, outro fator importante neste cenário é representado pela grande variabilidade inter-observador.

Atualmente existem alguns critérios de padronização e definição de TVR, e os dois mais comumente utilizados são os critérios de Prandoni (100) e de Piovella (101). Contudo, ainda não há uma definição clara e uniforme que seja amplamente aceita (99).

Os critérios de Piovella consideram uma trombose residual como presente se a proporção do diâmetro da veia durante a compressão multiplicado por 100, dividida pelo diâmetro da veia antes da compressão for superior a 40% (98,101).

O método proposto por Prandoni *et al* (99,100,102,103) define que veias são consideradas recanalizadas quando o diâmetro for $\leq 2,0$ mm em um único teste ou $\leq 3,0$ mm em dois testes consecutivos. Essa definição foi baseada em achados ultrassonográficos de 145 pacientes com TVP proximal acompanhados prospectivamente, em que menos de 2,0% apresentaram recorrência nos 2 anos subsequentes a recanalização venosa (104).

Recentemente, Prandoni *et al* (36) avaliaram o impacto do TVR a longo prazo em 869 pacientes com TVP e tratados com anticoagulante convencional. Neste estudo a persistência do material trombótico resultando em um diâmetro de 4 mm ou mais foi utilizado como critério de definição de TVR.

1.3.3. Trombo Venoso Residual e *Grayscale Median*

O cálculo da mediana de escala cinzenta ou *grayscale median* (GSM) é um método objetivo para avaliar a ecogenicidade de uma imagem de ultrassom, melhorando a sensibilidade e a especificidade do ultrassom para discriminar imagens hipoeecóicas e hipereecóicas. É um método independente do operador e representa uma condensação ou simplificação de todo o espectro de caracterização de pixel.

A mediana da escala de cinza tem o potencial de estar relacionada à idade ou organização do trombo, devido à intensidade ou cronicidade do trombo venoso ter uma correspondência com a ecogenicidade (90).

Além da possibilidade de identificação de lesões ateroscleróticas de alto risco, o GSM pode ser usado para determinar o grau de ecogenicidade de um trombo venoso (90).

A caracterização do trombo pode indicar facilidade de lise, graduar riscos de embolização e definir outros objetivos clínicos no tratamento da doença. Os resultados do cálculo GSM permitem também a análise da parede venosa, que por sua vez pode fornecer informações sobre as complicações da doença e seus efeitos sobre a insuficiência venosa crônica. Tais informações incluem a aderência do trombo ao

vaso, que pode minimizar o risco de embolização e determinar a evolução da TVP (89).

Steffel *et al* (105) avaliaram a sensibilidade do cálculo GSM em diferentes sistemas de ultrassom e os efeitos do ganho nos valores GSM. Imagens fictícias e de pacientes foram obtidas em várias configurações de ganho e submetidas ao cálculo GSM por leitores experientes e iniciantes. Um coeficiente de correlação avaliou a concordância dos valores GSM para cada sistema entre configurações de ganho e vasos, e entre os leitores. Os resultados demonstraram que as medianas do GSM foram altamente reproduzíveis quando obtidas no mesmo sistema, com configurações de ganho semelhantes. Contudo, esses valores diferem significativamente quando há comparação entre diferentes sistemas.

Na doença arterial, tem sido sugerido que o GSM do trombo pode traduzir seu grau de cronicidade e organização (93–96). Por exemplo, um baixo GSM (≤ 25) tem sido associado a um aumento do risco de embolização durante a colocação de um *stent* na artéria carótida (94,96).

Além da implementação do protocolo GSM no diagnóstico de doença arterial, o mesmo também foi aplicado à aterosclerose periférica. A reentrada durante a revascularização por dissecação intimal foi dirigida pela análise do GSM de placas ateroscleróticas de oclusão femoropoplíteia (96).

Recentemente, o cálculo GSM foi aplicado na determinação das características das placas carotídeas em relação aos marcadores histológicos para inflamação. Placas com maior GSM apresentaram maior porcentagem de calcificação ($P = 0,013$) na histopatologia. A presença de áreas brancas discretas foi associada a mais hemossiderina em placa ($P = 0,0005$) e inflamação ($P = 0,019$) no exame histopatológico. A porcentagem de área preta da placa foi associada a uma pontuação mais alta para ulceração macroscópica ($P = 0,028$). As características da placa de ultrassom (GSM, áreas brancas discretas e áreas pretas) representam marcadores histopatológicos associados à vulnerabilidade da placa (106).

Apesar de ter sido bem validado nos casos de trombose arterial, existem poucos estudos avaliando o cálculo GSM para doença venosa.

Recentemente, o protocolo GSM foi aplicado para comparar TVP femoral aguda e subaguda. Valores GSM de 13, 20 e 33 foram associados a um alto valor preditivo positivo, à acurácia e à sensibilidade para detecção de TVP aguda, respectivamente. O GSM das imagens de ultrassom que documentaram TVP femoropoplíteia foram

correlacionados com o tempo entre o início dos sintomas e a realização do ultrassom, e com a interpretação do ultrassonografista sobre o diagnóstico de trombose aguda *versus* subaguda (90).

Em estudo que avaliou a relação entre a ecogenicidade das placas de estenose da artéria carótida medida por computador e a incidência de infarto cerebral, um valor GSM > 32 (hiperecogênica) foi associado à incidência de 11% (7/64) de infarto. Por outro lado, placas com mediana GSM ≤ 32 (ecolúcida) foram associadas a 55% (46/84) de incidência de infarto (107).

Um estudo recentemente publicado por nosso grupo de pesquisa avaliou a associação entre a SPT e a ecogenicidade do TVR pelo cálculo GSM em 56 pacientes com antecedente de TVP e acompanhados por até 58 meses. Nesse grupo de pacientes, 41 (73%) apresentaram SPT e 35 (53,5%) TVR. Os valores GSM foram significativamente menores em pacientes com SPT grave em comparação aos pacientes com SPT leve a moderada ou sem SPT (mediana de 24, 35 e 41, respectivamente; $P = 0,04$). Um valor GSM < 25 (TVR hipoecóico) representou o melhor valor de corte para discriminar pacientes com SPT grave daqueles com SPT leve, moderada e sem SPT. Os resultados sugeriram que a SPT pode estar associada à persistência de trombos venosos não organizados (108).

Também foi demonstrado pelo nosso grupo de pesquisa que o risco de recorrência de TVP associado a um valor GSM abaixo de 24 foi de 7,62 (IC 95%: 2,60-21,5; $P < 0,0001$). Concluiu-se que a análise da ecogenicidade do TVR pelo GSM com valores abaixo de 24 pode contribuir como fator preditivo positivo de recorrência da TVP (109).

Estudos anteriores sugeriram que o trombo hipoecóico é compatível com trombo agudo e não organizado através de análise histológica (92,110). Portanto, parece apropriado considerar que a ecogenicidade do trombo pode traduzir o grau de organização do trombo (108).

2. JUSTIFICATIVA

Tendo em vista que:

- Poucos estudos avaliaram a prevalência de SPT em pacientes com TVP tratados com rivaroxabana;
- A relação entre TVR, incluindo sua análise pelo GSM, e SPT em pacientes com TVP tratados com rivaroxabana ou varfarina é desconhecida;
- Não há conhecimento se o tempo do início dos sintomas da TVP e o tratamento anticoagulante, tem alguma influência no desenvolvimento da SPT;
- Ainda não há conhecimento sobre o papel de marcadores inflamatórios, de hipercoagulabilidade e MMPs em pacientes com SPT tratados com rivaroxabana.

3. HIPÓTESES

- Pacientes tratados com rivaroxabana podem apresentar menor prevalência de SPT, em decorrência da instituição de uma terapia anticoagulante com maior rapidez e estável desde o início do tratamento, além do seu efeito pró-fibrinolítico;
- O tratamento com rivaroxabana pode estar associado a menor persistência de TVR e, conseqüentemente, a menor prevalência de SPT;
- A análise do TVR pelo GSM pode mostrar um padrão diferente de acordo com o tipo de tratamento, podendo influenciar no desenvolvimento e na gravidade da SPT;
- Marcadores circulantes inflamatórios, de hipercoagulabilidade e MMPs podem estar correlacionados à gravidade da SPT.

4. OBJETIVOS

4.1. Objetivo Geral

Investigar e comparar a prevalência da SPT em pacientes com antecedente de TVP proximal de membros inferiores e tratados com rivaroxabana ou varfarina.

4.2. Objetivos Específicos

- Determinar a prevalência da SPT e sua gravidade em pacientes com antecedente de TVP proximal de membros inferiores, tratados com rivaroxabana ou varfarina;
- Determinar a presença de TVR e sua ecogenicidade pela análise do GSM em pacientes com antecedente de TVP proximal de membros inferiores, tratados com rivaroxabana ou varfarina, e avaliar a relação com a SPT e sua gravidade;
- Determinar os níveis séricos dos marcadores inflamatórios IL-6, IL-8 e TNF- α , e das MMPs 9 e 10, e a relação com a SPT e sua gravidade;
- Determinar os níveis plasmáticos do marcador de hipercoagulabilidade Dímero-D, e a relação com a SPT e sua gravidade;
- Avaliar se o tempo entre o início dos sintomas e o início do tratamento anticoagulante tem relação com o desenvolvimento da SPT.

5. METODOLOGIA

5.1. Aspectos Éticos

Este estudo foi conduzido de acordo com os princípios enunciados na declaração revisada de Helsinque e na Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, segundo as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisa envolvendo seres humanos. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UNICAMP e registrado com o número 928.763 ([Anexo I](#)).

A inclusão dos pacientes foi realizada através do consentimento dos mesmos ou do seu responsável, por escrito, através do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) ([Anexo II](#)) datado e assinado.

5.2. Desenho Geral do Estudo

Este estudo foi do tipo exploratório e coorte longitudinal. A exposição foi representada pelo tratamento com a rivaroxabana comparado ao uso de varfarina, e o efeito foi a ocorrência da SPT.

O estudo incluiu dois momentos de avaliação. O primeiro avaliou a ocorrência de SPT e TVR até 72 meses do início do estudo (Janeiro 2013 a Janeiro 2019). O segundo momento do estudo representou uma atualização do número de ultrassons realizados para avaliação do TVR na quase totalidade de pacientes (Janeiro de 2019 a Setembro de 2019), incluindo a análise do GSM. A análise da correlação entre os marcadores inflamatórios, MMPs e Dímero-D com prevalência e gravidade da SPT também foi avaliada.

A duração total do estudo foi de 80 meses (Janeiro de 2013 a Setembro de 2019). A cronologia deste estudo está apresentada na **Figura 1**.



Figura 1 Cronologia do estudo.

GSM = *grayscale median*; SPT = síndrome pós-trombótica; TVP = trombose venosa profunda; US = ultrassom.

5.3. Inclusão de Pacientes

Cabe ressaltar que quando este estudo teve início, os pacientes com diagnóstico de TVP atendidos em hospitais públicos, não possuíam acesso ao tratamento com rivaroxabana. Assim, o tratamento com varfarina representava o padrão de atendimento para a maioria destes pacientes.

Também foram selecionados pacientes tratados com rivaroxabana de duas clínicas vasculares privadas da região metropolitana de Campinas (cidades de Campinas e Sorocaba), ambas no estado de São Paulo / Brasil, durante o período de 2015 a 2017. Os pacientes que aceitaram participar e se enquadraram dentro dos critérios do estudo (Seção 5.3) foram convidados a serem atendidos no Ambulatório de Hemocentro de Campinas, localizado na cidade de Campinas, no estado de São Paulo / Brasil.

Os pacientes tratados com varfarina foram selecionados do Ambulatório de Hemostasia do Hemocentro de Campinas, e estavam em seguimento entre 2006 e 2016. Os pacientes incluídos no estudo foram pareados por idade com os pacientes do grupo rivaroxabana.

5.3.1. Critérios de Inclusão

Os pacientes aptos a participar do estudo atenderam aos seguintes critérios:

- Aceitar todos os itens descritos no TCLE, assinando-o em duas vias;
- Sexo Feminino/Masculino;

- c) Idade ≥ 18 anos e ≤ 70 anos;
- d) Diagnóstico de TVP proximal de membros inferiores confirmado por método objetivo, o ultrassom com doppler, há no mínimo 3 meses;
- e) Ter realizado tratamento com rivaroxabana ou varfarina por no mínimo 3 meses após o diagnóstico da TVP.

5.3.2. Critérios de Exclusão

Os pacientes foram excluídos do estudo caso apresentassem algum dos seguintes critérios:

- a) Indicação de manutenção da anticoagulação;
- b) Trombose em sítio incomum;
- c) Presença de neoplasia ou história de câncer nos últimos 5 anos;
- d) Doenças inflamatórias ou infecciosas sistêmicas;
- e) Doenças renais, hepáticas ou reumatológicas;
- f) Uso de corticosteroides no momento da coleta de sangue;
- g) Gravidez ou puerpério.

5.3.3. Entrevista dos Pacientes

Todos os pacientes foram contatados por telefone e convidados para a primeira visita do estudo caso atendessem todos os critérios de inclusão e não se enquadrassem nos critérios de exclusão. Os pacientes foram entrevistados e examinados para confirmar as informações obtidas por telefone, e a coleta de uma amostra de sangue foi realizada para quantificação dos marcadores inflamatórios, MMPs e Dímero-D.

Um questionário específico foi desenvolvido para a coleta dos dados clínicos durante a entrevista com o paciente, o qual incluiu: tempo entre os primeiros sintomas e o tratamento, número de episódios de TVP, tipo e duração do tratamento anticoagulante, informações sobre localização de TVP, comorbidades, IMC, dados sociodemográficos e presença de fatores de risco para TVP ([Anexo III](#)). Os fatores desencadeantes ocorridos até 30 dias antes do evento incluíram: cirurgia, trauma do membro inferior acometido pela TVP, hospitalização, imobilização, viagem aérea com duração superior a 6 horas, gravidez/puerpério e uso de terapia hormonal estrogênica. Os episódios de TVP foram classificados como espontâneos ou não provocados, e provocados quando o episódio ocorreu na presença de algum dos fatores de risco descritos anteriormente.

5.4. Coleta e Processamento de Amostras

Após a assinatura do TCLE foram coletados aproximadamente 10 mL de sangue periférico de cada paciente. Dois tubos com citrato (0,11 mol/L), na proporção 9:1, foram utilizados para a obtenção do plasma. O sangue foi imediatamente centrifugado por 20 minutos a 2500 x g e o plasma estocado a - 80°C até sua utilização. Para a aquisição do soro, foram coletados 2 tubos secos, e dentro de um período máximo de 30 minutos após a coleta, o sangue foi centrifugado por 15 minutos a 2000 x g, e o soro separado em alíquotas e congelado a - 80°C para ensaio posterior.

5.4.1. Dosagem de Dímero-D

A quantificação do Dímero-D foi realizada através de análise imunoturbidimétrica potenciada por partículas de poliestireno revestidas covalentemente com anticorpo monoclonal específico, realizada em coagulômetro automatizado BCS-XP (Siemens Healthcare, Marburg, Alemanha). Valores até 0,55 mg/L foram considerados normais.

5.4.2. Dosagem de Citocinas

A determinação dos níveis plasmáticos de IL-6, IL-8 e TNF- α foi realizada pelo método de ELISA. A IL-8 foi dosada utilizando-se kit comercial da BD OptEIA (BD Biosciences, San Diego, Califórnia, USA). Os níveis de IL-6 e TNF- α foram obtidos através de kits de alta sensibilidade (Quantikine® HS, R&D Systems, Minneapolis, USA).

5.4.3. Dosagem das Metaloproteases

A quantificação dos níveis da MMP-9 e MMP-10 foi realizada pelo método de *Milliplex Multiplex Assay*, utilizando o kit comercial *MILLIPLEX MAP Human MMP Magnetic Bead Panel 2 - Immunology Multiplex Assay* (MilliporeSigma®).

5.5. Determinação da Síndrome Pós-trombótica

No momento da coleta de sangue, a aluna, após treinamento, avaliou os membros inferiores dos pacientes utilizando a escala de Villalta (27).

Os parâmetros incluídos na escala de Villalta foram a presença de 5 sintomas (dor, câimbra, sensação de peso, prurido e parestesia) reportados pelo paciente, e 6 sinais clínicos (edema, endurecimento da pele, dor durante à compressão da panturrilha, hiperpigmentação, vermelhidão e ectasia venosa), avaliados e classificados pelo pesquisador. Para cada sintoma ou sinal clínico, a gravidade foi classificada de 0 a

3 pontos: ausente, leve, moderada e grave, respectivamente. Após a soma do total de pontos obtidos, os pacientes com uma pontuação < 5 foram considerados com ausência de SPT, aqueles com pontuação entre 5 a 9 pontos foram classificados como SPT leve, aqueles com 10 a 14 pontos foram classificados como SPT moderada, e aqueles com uma pontuação ≥ 14 ou que apresentassem úlceras venosas foram classificados como SPT grave (27).

5.6. Análise da Presença de Trombo Venoso Residual

O ultrassom com doppler da perna afetada foi realizado entre 2016 a 2019, no Hospital de Clínicas e no Hemocentro da UNICAMP, de acordo com o procedimento padronizado.

O estudo ultrassonográfico foi realizado por um único médico, com ampla experiência e com certificado na área de atuação em ecografia vascular pela Sociedade de Angiologia e Cirurgia Vascular e pelo Colégio Brasileiro de Radiologia. Os detalhes clínicos dos pacientes e os achados ultrassonográficos prévios eram desconhecidos pelo médico avaliador.

O aparelho utilizado foi um SIEMENS SONOLINE G40 (Siemens Healthcare, Mountain View, Calif), com transdutores convexos de 3-5 MHz e linear de 5-10 MHz. O exame foi realizado com o paciente em decúbito dorsal para a avaliação da imagem bidimensional, por doppler pulsado e fluxo colorido. As imagens foram obtidas em corte transversal da porção distal da veia ilíaca externa, das veias femorais comum e superficial e da veia poplítea na fossa popliteal.

Os segmentos venosos foram considerados normais quando compressíveis, apresentassem fluxo fásico com a respiração, e aumentassem com a compressão distal. A manobra de compressibilidade foi realizada com o transdutor, no sentido transversal da veia. Em secção longitudinal da veia, obteve-se o espectro do fluxo venoso com o doppler pulsado, e o fluxo em cores espontâneo e com compressão distal. O segmento venoso incompressível e sem fluxo no estudo em cores foi considerado ocluído. Os segmentos semi-compressíveis e com fluxo parcial foram considerados semi-ocluídos, ou parcialmente recanalizados. Foram realizadas medidas dos diâmetros transversos das veias aplicando-se compressão máxima, e a extensão longitudinal das alterações encontradas (111).

A ocorrência de TVR foi determinada pela presença de trombo antigo em veia previamente trombosada, que à manobra de compressão pelo transdutor apresentasse diâmetro > 2 mm em exame único ou > 3 mm em exames seriados.

5.7. Cálculo GSM

Um método padrão desenvolvido para utilização em placa aterosclerótica e baseado na escala de cinza, definida de acordo com o brilho do sangue arterial e o brilho da parede arterial, foi adaptado para avaliação do TVR neste estudo.

Desta forma, o sangue foi selecionado e o seu valor definido como 0 (zero); a parede do vaso foi escolhida, e seu valor definido como 200. Estes valores foram selecionados para representar regiões de sangue, lipídio, músculo, fibrina e cálcio, dentro de um intervalo de 256 pixels de uma imagem de ultrassom. Regiões calcificadas do corpo têm ecos numa faixa de 200-256 desta escala. Todos os outros tecidos mencionados têm ecos em intervalos menores que 200.

Após a realização da calibração da imagem de 0 a 200, a região contendo somente o trombo foi delimitada manualmente ponto a ponto, traçando uma linha em volta do trombo em cada imagem de ultrassom selecionada para a análise (**Figura 2**). A análise do GSM foi então realizada por um software específico (94).

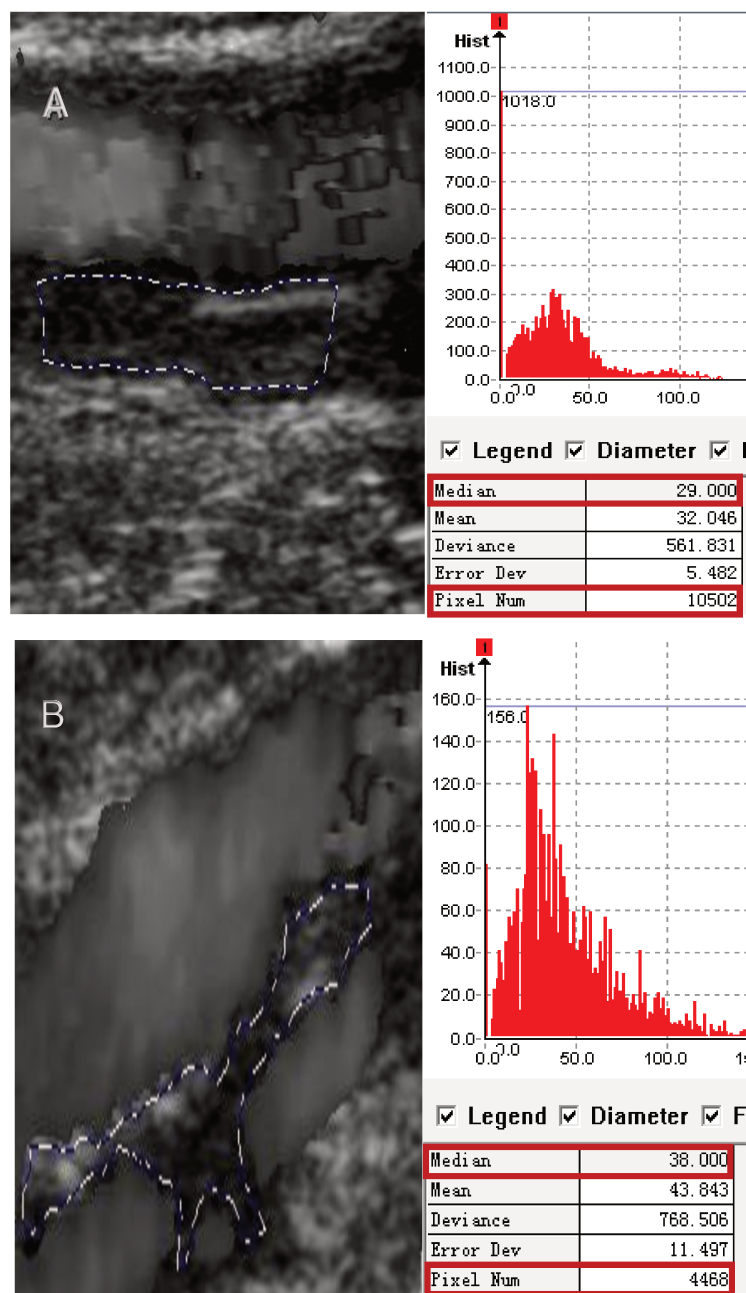


Figura 2 A, Seleção e delimitação da região do trombo na primeira imagem obtida e cálculo GSM realizado por software. B, Seleção e delimitação da região do trombo na segunda imagem obtida e cálculo GSM realizado por software.

5.8. Cálculo do Tamanho Amostral

Ao início do estudo optamos pela inclusão de 140 pacientes, sendo 70 em cada grupo. Durante a inclusão de pacientes, com a publicação do artigo *Comparison of the recanalization rate and postthrombotic syndrome in patients with deep venous thrombosis treated with rivaroxaban* (80), o cálculo do tamanho amostral foi realizado.

O cálculo utilizou como parâmetro as classificações de SPT ausente / leve e SPT moderada / grave. Considerando que a frequência de SPT apresentada no estudo escolhido para o cálculo foi de 28,9%, para alcançar um poder de teste de 80% e um nível de significância de 5%, o tamanho da amostra deveria ser de 73 pacientes para o grupo rivaroxabana e de 66 pacientes para o grupo varfarina.

5.9. Análise Estatística

As características iniciais dos pacientes foram apresentadas como contagens e porcentagens para variáveis categóricas ou média $\pm$ desvio padrão (DP) em caso de variáveis contínuas com distribuição normal.

As variáveis contínuas foram descritas como mediana e intervalo interquartil (IQR) em caso de distribuição não normal. As diferenças nas variáveis categóricas entre os grupos de tratamento foram avaliadas pelo teste de Qui-quadrado, e nas variáveis contínuas pelo teste U de Mann-Whitney, em caso de distribuição não normal.

A associação entre a rivaroxabana e o risco de desenvolvimento da SPT foi avaliada por análise de regressão logística. Foram utilizados 3 modelos de regressão logística ajustados: 1) modelo bruto; 2) modelo ajustado para idade, sexo e IMC; 3) modelo ajustado para idade, sexo, IMC, tempo entre os primeiros sintomas e o tratamento, tempo entre o diagnóstico da TVP até a inclusão no estudo (tempo de seguimento) e duração da anticoagulação. Em cada modelo de regressão logística, o OR e o IC 95% foram utilizados para estimar a associação da SPT com o tratamento com rivaroxabana e varfarina.

Devido a possível associação entre tratamento com a rivaroxabana e a SPT, foi realizada uma análise de mediação para avaliar se essa associação poderia ser explicada pela presença de TVR. Portanto, a análise de regressão logística foi repetida, incluindo-se o TVR.

Para a análise após 80 meses do início do estudo a associação entre os grupos SPT ausente / leve e SPT moderada / grave e TVR, e a possível influência dos marcadores inflamatórios (IL-6, IL-8 e TNF- α), Dímero-D, MMP-9 e MMP-10 foram avaliadas por método de regressão logística. Foram utilizados 3 modelos de regressão logística ajustados: 1) modelo ajustado para sexo, idade, IMC e tratamento; 2) modelo ajustado para sexo, idade, IMC, tratamento, IL6, IL8 e TNF- α ; 3) modelo ajustado para sexo, idade, IMC, tratamento, Dímero-D, MMP-9 e MMP-10. Em cada modelo de regressão logística, o OR e o IC 95% foram utilizados para estimar a associação.

Uma análise multivariada com regressão linear foi realizada para a avaliação dos valores GSM. Os modelos ajustados pelos mesmos fatores (sexo, idade, IMC, tratamento, IL-6, IL-8, TNF- α , Dímero-D, MMP-9 e MMP-10) foram aplicados.

Todas as análises estatísticas foram realizadas com o *SPSS* versão 23.0 para *Windows* (SPSS Inc, IBM, Armonk, NY, EUA). Os gráficos foram plotados usando o *GraphPad Prism* versão 6.0 para MAC (GraphPad Software Inc., La Jolla, CA, EUA). $P < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

6. RESULTADOS

6.1. Artigo - *Low prevalence of Post-thrombotic syndrome in patients treated with rivaroxaban*

Vascul Pharmacol. 2020 Jan;124:106608. doi: 10.1016/j.vph.2019.106608. Epub 2019 Oct 31

Tatiane Ferreira^a, Stephany Cares Huber^a, Beatriz de Moraes Martinelli^a, Arlindo Lemos Junior^b, Fabio Husemann Menezes^c, Fernanda Andrade Orsi^d, Luis Fernando Bittar^d, Luiz Frederico Gerbase de Oliveira^e, Leonardo Ragazzi Sodre^f, Tayana Teixeira Mello^g, Glauber Rielli^h, Marina Pereira Colella^a, Erich Vinicius de Paula^a, Gabriela G Yamaguti-Hayakawa^a, Silmara Montalvão^a, Joyce M. Annichino-Bizzacchi^a

^a Hematology and Hemotherapy Center, University of Campinas, Campinas, São Paulo, Brazil

^b Department of Radiology, University of Campinas, Campinas, São Paulo, Brazil

^c Department of Surgery, University of Campinas, Campinas, São Paulo, Brazil

^d Department of Clinical Pathology, University of Campinas, Campinas, São Paulo, Brazil

^e Department of Angiology and Vascular Surgery TE SBACV, Santa Casa de Misericórdia de Sorocaba, Sorocaba, São Paulo, Brazil

^f Department of Vascular Surgery, Hospital Madre Theodora, Campinas, São Paulo, Brazil

^g Hematology, Hemostasis and Thrombosis Institute, Campinas, São Paulo, Brazil

^h Department of Angiology and Vascular Surgery, Pontifical Catholic University of Campinas, Campinas, São Paulo, Brazil

Abbreviations: BMI, Body mass index; DOACs, Direct oral anticoagulants; DVT, Deep vein thrombosis; HRQoL, Health-related quality of life; INR, International Normalized Ratio; ISTH; International Society on Thrombosis and Haemostasis; PTS, Post-thrombotic syndrome; RCT, Randomized controlled trial; RVT, Residual vein thrombus; TTR, Therapeutic range.

* Corresponding author at: Molecular Biology and Hemostasis Laboratory, Hematology and Hemotherapy Center, University of Campinas (Hemocentro-UNICAMP), Campinas, São Paulo, Brazil.

Phone: + 55 19 3521 8755.

E-mail address: tatiferreirabio@gmail.com (T. Ferreira).

ABSTRACT

Post-thrombotic syndrome (PTS) is a complication of deep vein thrombosis (DVT). Residual vein thrombus (RVT) on Doppler Ultrasound can be associated with PTS. Limited data are available on the effect of direct oral anticoagulants (DOACs) on the long-term outcome of PTS. This study aimed to compare the prevalence of PTS and RVT, in patients with previous DVT treated with rivaroxaban or enoxaparin/warfarin. A total of 129 patients with previous proximal lower limb DVT and treated with rivaroxaban (n = 71) or enoxaparin/warfarin (n = 58) for at least 3 months were included. The Villalta scale for PTS was performed after treatment. The median duration of the DVT symptoms before anticoagulation was 7 days for both groups. The rate of PTS was 50.7% in the patients treated with rivaroxaban and 69% in the enoxaparin/warfarin group. Enoxaparin/warfarin showed an increased prevalence of PTS (P = 0.018). An analysis in 3 different models showed that the relative risk of PTS decreased by 76% with rivaroxaban use when compared with enoxaparin/warfarin treatment. In addition, 93 of the 129 patients were evaluated regarding the presence of RVT, of which, 11 (24.4%) and 31 (64.6%) presented with RVT for rivaroxaban and enoxaparin/warfarin, respectively (P<0.0001). The RVT analysis excluded the possibility of RVT as a mediator of the association between type of treatment and PTS

when comparing rivaroxaban with enoxaparin/warfarin (odds ratio (OR) = 0.14; 95% confidence interval (CI): 0.1-1.0, $P = 0.051$) with rivaroxaban compared with enoxaparin/warfarin. Rivaroxaban treatment was associated with a lower risk of PTS when compared to enoxaparin/warfarin; RVT however, was not a mediator in the association between PTS and type of treatment.

Keywords: Venous thromboembolism, Post-thrombotic syndrome, Rivaroxaban, Vitamin K antagonists, Residual vein thrombus

1. Introduction

A high number of patients can develop post-thrombotic syndrome (PTS). Approximately 8% to 70% of patients develop PTS after a deep vein thrombosis (DVT), a range that reflects a diverse study population and the diagnostic method used for its detection (112,113). PTS is a chronic complication characterized by a number of typical symptoms, such as venous claudication, heaviness/tiredness, and chronic pain or cramping in the extremities, and clinical signs, such as edema, discoloration of the skin, and venous ectasia. PTS significantly impairs health-related quality of life and causes substantial costs when compared to the patients without this condition.

Since the symptoms and signs of PTS may be similar to those observed during acute and sub-acute DVT, the majority of patients with PTS become symptomatic within a minimum of 6 months to 2 years after the acute DVT episode (30–33,47,49,114). The actual clinical diagnosis of PTS is confirmed by development of a new onset of persistent symptoms and signs in a leg previously affected by DVT (115).

The Villalta scale was recommended by the Control of Anticoagulation Subcommittee of International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) to be used in clinical studies to standardize the diagnosis and grading of PTS as negative, mild, moderate, or severe (115). However, since the specificity, and the sensitivity of

the Villalta scale is unclear, studies on the prevalence, risk factors, prophylaxis, and treatment of PTS must consider these limitations (42).

The pathophysiology of PTS is not fully understood. It has been thought that the vessel obstruction by residual vein thrombus (RVT), the destruction of venous valves by the thrombus and acute local inflammatory processes damage the vessel wall and venous valves are believed to cause venous hypertension which contributes to PTS development (36).

Factors associated with the development of the PTS are older age, obesity, a history of previous ipsilateral DVT, iliac-femoral location of the current thrombosis, delayed recovery from the acute symptoms and low quality of warfarin therapy.

Anticoagulation provided at an appropriate intensity and duration, particularly during the first week after a DVT, has been suggested to represent an important means of preventing PTS (40,48–50). In the last 50 years, DVT treatment has been based on anticoagulation with low molecular weight heparin and vitamin K antagonists, especially warfarin. Although heparins present an anti-inflammatory effect, failure of prompt stabilization of anticoagulation with warfarin may have an impact on the development of PTS.

Because of the drawbacks of the subcutaneous use of heparins and inherent limitations and broad therapeutic window of warfarin, new therapies have recently been introduced, such as direct oral anticoagulants (DOACs). Rivaroxaban, one of the first DOACs approved for the treatment of DVT, presents a rapid onset of action with a peak of factor Xa inhibition occurring within 2 to 4 hours after oral administration.

Recently some studies investigated the hypothesis of a lower prevalence of PTS in patients treated with rivaroxaban. A *post-hoc* analysis of the Einstein DVT trial included 336 patients, comparing 48% treated with rivaroxaban and 52% with

enoxaparin/warfarin. After a period of 60 months, the cumulative incidence of PTS was 29% in the rivaroxaban group and 40% in the enoxaparin/warfarin group, and after adjusting for confounders the hazard ratio (HR) of PTS development for rivaroxaban was 0.76 (95% CI: 0.51-1.13), suggesting a possible reduction of PTS with rivaroxaban compared with warfarin treatment (52).

In an observational study Jeraj et al. (2017) followed 61 patients treated with rivaroxaban and 39 treated with dalteparin/warfarin. Examination 12 to 36 months after the acute DVT episode showed a lower prevalence of PTS in those treated with rivaroxaban than those administered dalteparin/warfarin (25% *versus* 49%, $P = 0.013$). The odds ratio (OR) for PTS development was 2.9 (95% CI: 1.2-6.8, $P = 0.014$) in the warfarin group compared with the rivaroxaban group (53).

A recent cross-sectional study, which included DVT patients treated with rivaroxaban ($n = 161$) or enoxaparin/warfarin ($n = 148$), analyzed 24 (± 6) months after the index episode, showed a 14% lower risk of developing PTS in the former, a reduction in the severity of PTS, and an improvement in the health-related quality of life (HRQoL) after 2 years (54).

In a retrospective database analysis, patients treated with rivaroxaban ($n = 10463$) or warfarin ($n = 26494$), and followed for a mean of 16 months, were evaluated regarding the risk of developing PTS. The results showed that patients treated with rivaroxaban was associated with a 23% (95% CI: 16.0-30.0, $P < 0.0001$) reduced hazard of PTS *versus* warfarin and a significant reduction of venous ulcers (95% CI: 0.70-0.94, $P < 0.006$), when compared with patients treated with warfarin (50). The analysis was based on an algorithm developed by MacDougall and colleagues (2006) (116).

Despite advances in anticoagulation, PTS remains a common complication of DVT, which highlight the need to search for other factors involved in the etiopathogenesis of the disease.

Therefore, besides comparing the prevalence of PTS in patients with proximal DVT of lower limbs treated with rivaroxaban or enoxaparin/warfarin, we investigated whether the time elapsed between the first symptoms of DVT and the treatment could impact the development of PTS. We also evaluated RVT as a mediator in the association between type of treatment and presence of PTS.

2. Material and Methods

Patients with a diagnosis of DVT assisted at public health hospitals had no access to rivaroxaban treatment when this study was performed, and enoxaparin/warfarin were the standards of care. Therefore, we selected patients for the study that were treated with rivaroxaban from 2 private vascular clinics at the metropolitan region of Campinas (cities of Campinas and Sorocaba), both in the state of São Paulo/Brazil, from 2015 to 2017. If the patients accepted to participate, they were invited to be assisted at the Outpatient Clinic of Hemocentro de Campinas located at the city of Campinas in the state of São Paulo/Brazil. Patients treated with enoxaparin/warfarin from the Outpatient Clinic of Hemocentro de Campinas were invited to participate from 2006 to 2016. If they accepted to participate, they were matched to rivaroxaban group by age.

Inclusion criteria were age ≥ 18 years, objectively confirmed proximal lower limb DVT by compression ultrasonography and patients who had received at least 3 months of anticoagulation with either rivaroxaban or enoxaparin/warfarin.

Exclusion criteria included indeterminate time of the anticoagulation therapy, other treatment than enoxaparin/warfarin or rivaroxaban, current use of anticoagulants

or corticosteroids, infectious or inflammatory disease, pregnancy or puerperium, active or diagnosis of cancer in the previous 6 months and unwillingness or inability to provide informed consent.

2.1. Study Design

This is a cross-sectional study in which patients with DVT anticoagulated with either rivaroxaban or enoxaparin/warfarin were evaluated after 15 months (10-24) and after 61 months (34-86.5) following finalization of treatment for DVT, respectively.

Patients selected for the study were contacted by telephone and were invited for the first study visit at the Outpatient Clinic of Hemocentro de Campinas after they complied with all inclusion and exclusion criteria. During this initial visit, patients were interviewed and examined to confirm the information obtained over the phone and the provided clinical information.

A specific questionnaire was developed for the collection of clinical data during the patient interview, which included: time elapsed between the first symptoms and the treatment, number of episodes, type of and duration of anticoagulant treatment, information on localization of DVT, comorbidities, body mass index (BMI), sociodemographic data, and presence of provoking factors. Provoking factors were defined as those occurring < 30 days prior to the index event: orthopedic surgery or other extensive surgery, trauma of lower limbs, hospitalization with immobilization, long-haul flight for over 6 hours, immobilization, pregnancy/puerperium, or use of hormonal contraceptives. DVT episodes were classified as unprovoked or provoked when the episode occurred in the presence of provoking factors.

Time in therapeutic range (TTR) was calculated considering International Normalized Ratio (INR) values in each blood control to assess warfarin control. After DVT diagnosis, the patients initiated the control of anticoagulation at the Outpatient

Clinic of Hemocentro de Campinas; prothrombin time test was performed 30 to 45 days apart if the INR value was between 2.0 to 3.0. In the case of values not in the therapeutic range, a new dose was calculated according to the total weekly dose of warfarin. In this case a more closely test was performed until a stable anticoagulation was achieved. The study was conducted according to the revised declaration of Helsinki. Consent was acquired from participating patients. The study was approved by the Research Ethics Committee of the School of Medical Sciences of the University of Campinas (UNICAMP) and was registered with the number 928.763.

2.2. Assessment of Outcomes

2.2.1. Post-thrombotic Syndrome

PTS was assessed after 15 months (range: 10-24) of the finalization of the DVT treatment for patients treated with rivaroxaban and 61 months (range: 34-86.5) for those treated with enoxaparin/warfarin, and classification was performed in accordance with the Villalta scale (115). The parameters included in the Villalta scale were the presence of 5 symptoms (pain, cramp, sensation of weight, pruritus, and paresthesia), and 6 clinical signs (edema, hardening of the skin, pain during compression of the calf, hyperpigmentation, redness, and venous ectasia). For each symptom or clinical sign, severity was classified as 0 to 3 points (no, mild, moderate and severe, respectively). Patients with a score of < 5 were considered as not having PTS, those with scores between 5 to 9 points were classified as having mild PTS, those with a score from 10 to 14 were classified as having moderate PTS, and those with a score ≥ 14 or presenting with venous ulcers were classified as having severe PTS.

2.2.2. Residual Vein Thrombus Analysis

During the period of 2016-2019 Doppler Ultrasound of the affected leg was performed according to the standardized procedure by an independent expert who was unaware of the patients' clinical details or of previous ultrasonographic findings. Images were obtained in transverse section from the distal portion of external iliac vein, common and superficial femoral veins and the popliteal vein at the midpopliteal fossa. Veins were identified and compressed with the Ultrasound transducer. Patients were considered as having RVT when a persisting thrombus was shown to be present in at least 1 of the examined vein segments. RVT was defined according to Prandoni et al. (2015) (36).

2.3. Statistical Analysis

Baseline characteristics are presented as counts and percentages if they are categorical variables or mean $\pm$ standard deviation (SD) if they are normally distributed continuous variables.

Continuous variables were described as median and interquartile range (IQR) if the distribution is skewed.

The differences in categorical variables between treatment groups were assessed by Chi-square test and in continuous variables by Mann-Whitney U test if they were non-normally distributed.

The association between rivaroxaban and PTS risk was assessed by logistic regression analysis. Three adjusted logistic regression models were used: 1) crude model; 2) age, gender, and BMI-adjusted model; 3) adjusted for age, gender, BMI, time elapsed between the first symptoms and the treatment, time elapsed from DVT diagnosis to inclusion in the study (time of follow-up), and duration of anticoagulation

treatment. In each logistic regression model, OR and the 95% CI were used to estimate the association of PTS with rivaroxaban treatment.

A mediation analysis was performed to assess whether the association between rivaroxaban and PTS could be explained by the presence of RVT. Therefore, we repeated the logistic regression analysis performed previously but now including RVT.

All statistical analyses were performed with SPSS version 23.0 for Windows (SPSS Inc, IBM, Armonk, NY, USA). Graphs were plotted using GraphPad Prism version 6.0 for MAC (GraphPad Software Inc., La Jolla, CA, USA).

3. Results

3.1. Patients

This retrospective, cross-sectional and multicenter cohort study included 129 patients with previous proximal lower limb DVT, treated either with rivaroxaban (n = 71) or enoxaparin/warfarin (n = 58).

The baseline characteristics of the 129 patients are shown in Table 1. There was no significant difference between the groups related to age, BMI, and etiology of DVT. The 2 groups were well balanced for most characteristics. However, it was noticed that the distribution of gender was different between the groups, and a priori the adjustment of the analysis for this potential confounding factor was performed. This adjustment did not influence our results.

DVT was idiopathic in 47.9% and 37.9% and provoked for 52.1% and 62.1% of the patients treated with rivaroxaban or enoxaparin/warfarin, respectively. Importantly, only 22/129 (17.0%) of DVT patients had a history of prior DVT episodes (recurrent DVT).

The time elapsed between the first symptoms and the treatment was similar between the 2 groups: 7 days (3.0-23.5) for rivaroxaban and 7 days (2.0-25.0) for enoxaparin/warfarin.

The anticoagulation with warfarin was well-controlled, and the TTR was 57%.

Five (7.04%) and four (6.89%) patients with provoked DVT used rivaroxaban or enoxaparin/warfarin, respectively, for a period longer than 6 months (7 to 12 months). The four patients under warfarin were referred to the Outpatient Clinic of Hemocentro de Campinas to decide the time to stop anticoagulation, and for three of them there was no indication to maintain the anticoagulation and warfarin was withdrawn. Only one patient was maintained warfarin for 12 months due to obesity. When the five patients using rivaroxaban for more than 6 months were selected to our study there was no indication to maintain the medication, which was withdrawn.

Fifty (70.4%) patients of rivaroxaban and 23 (39.6%) of enoxaparin/warfarin groups were using compression stockings when included in our study. This difference is probably related to the long time between DVT episode and inclusion in the study of the patients treated with enoxaparin/warfarin.

Ten (14.08%) and 8 (13.79%) patients were using statin in rivaroxaban and enoxaparin/warfarin groups, respectively. Thirteen (18.3%) and 12 (20.6%) patients of rivaroxaban and enoxaparin/warfarin groups, respectively, were under aspirin use.

Table 1 Baseline Characteristics of DVT patients treated with rivaroxaban and enoxaparin/warfarin

Baseline Characteristic	Rivaroxaban (n = 71)	Enoxaparin/Warfarin (n = 58)	P value
Age [years], median (IQR) ^a	42 (33-56)	44 (29.5-52)	0.215
Gender, n (%) ^b			< 0.0001
Female	39 (54.9)	49 (84.5)	
Male	32 (45.1)	9 (15.5)	
BMI [kg/m ²], median (IQR) ^a	27.3 (23.8-31.5)	29.3 (25.6-34.5)	0.073
Etiology of DVT, n (%) ^b			0.256
Idiopathic	34 (47.9)	22 (37.1)	
Provoked	37 (52.1)	36 (62.1)	
Duration of anticoagulant treatment [months], median (IQR) ^a	6 (4-7)	7 (6-12)	0.000
Time of follow-up [months], median (IQR) ^a	15 (10-24)	61 (34-86.5)	0.000
Recurrent DVT, n (%) ^b	10 (14.1)	12 (20.7)	0.321
Time elapsed between the first symptoms and the treatment [days], median (IQR) ^a	7 (3-23.5)	7 (2-25)	0.925

BMI = body mass index; DVT = deep vein thrombosis; IQR = interquartile range; PTS = post-thrombotic syndrome.

^a P values were calculated using the Mann-Whitney U test; Median (IQR).

^b P values were calculated using the Chi-square test.

3.2. Occurrence of Post-thrombotic Syndrome

Seventy-six patients (58.9%) were diagnosed with PTS. The rate of PTS was 50.7% in the patients treated with rivaroxaban and 69% in the enoxaparin/warfarin group. Enoxaparin/warfarin showed an increased prevalence of PTS ($P = 0.018$) (Table 2).

In the rivaroxaban group, 29 (40.8%) were diagnosed with mild PTS, 3 (4.2%) with moderate, and 4 (5.6%) with severe classification. In the enoxaparin/warfarin group, 22 (37.9%) were diagnosed with mild PTS, 8 (13.7%) with moderate, and 10 (17.2%) with severe PTS. Only one patient in enoxaparin/warfarin group presented venous ulcer. Due to clinical similarity between the groups with no and mild PTS, a subclassification was evaluated as a categorical analysis of the rate and severity

(no/mild PTS and moderate/severe PTS). The results showed a significant increase in the rate of PTS, when comparing patients treated with enoxaparin/warfarin with those treated with rivaroxaban according to this subclassification ($P = 0.002$) (Table 2).

Table 2 Rate and Severity of PTS assessed using the patient-reported Villalta Scale.

PTS ^a	Rivaroxaban (n = 71) n (%)	Enoxaparin/Warfarin (n = 58) n (%)	P value
No	35 (49.3)	18 (31.0)	0.018
Mild	29 (40.8)	22 (37.9)	
Moderate	3 (4.2)	8 (13.7)	
Severe	4 (5.6)	10 (17.2)	
No/Mild PTS	64 (90.1)	40 (68.9)	0.002
Moderate/Severe PTS	7 (9.8)	18 (31.0)	

PTS = post-thrombotic syndrome.

P values were calculated using the Chi-square test.

^a PTS was graded as negative (0-4 points), mild (5-9 points), moderate (10-14), severe (> 15 points or presence of venous ulcer).

The relative risk of PTS with rivaroxaban use, as compared with enoxaparin/warfarin use, was analyzed in 3 different models (Table 3): crude analysis (model 1), adjusted for age, gender, and BMI (model 2), and adjusted for age, gender, BMI, duration of anticoagulant treatment, time of follow-up, and time elapsed between the first symptoms and the treatment (model 3). The relative risk of PTS decreased by 76% with rivaroxaban use when compared with enoxaparin/warfarin treatment. This risk estimate did not change substantially after adjustments for potential confounders.

Table 3 Relative risk of PTS in patient treated with rivaroxaban compared with patients treated with enoxaparin/warfarin.

	Model 1^a			Model 2^b			Model 3^c		
PTS	OR	(95% CI)	<i>P value</i>	OR	(95% CI)	<i>P value</i>	OR	(95% CI)	<i>P value</i>
	0.24	(0.09-0.63)	0.004	0.29	(0.10-0.80)	0.018	0.14	(0.19-1.01)	0.051

BMI = body mass index; CI = confidence interval; OR = odd ratio; PTS = post-thrombotic syndrome.

P values were calculated using logistic regression.

^a Without adjustments.

^b Adjusted for age, gender, and BMI.

^c Adjusted for age, gender, BMI, duration of anticoagulant treatment, time of follow-up, and time elapsed between the first symptoms and the treatment.

3.3. Presence of Residual Vein Thrombus is not a Mediator in the Association of Rivaroxaban Treatment and PTS

Ninety-three of the 129 patients included in our study were evaluated by Doppler Ultrasound regarding the presence of RVT. Forty-two (45.1%) presented RVT, being 11 (24.4%) in the group of rivaroxaban and 31 (64.6%) in the group treated with enoxaparin/warfarin (Table 4). The results demonstrated that patients treated with rivaroxaban presented a significant lower prevalence of RVT when compared to those with enoxaparin/warfarin ($P < 0.0001$).

Six patients (2 rivaroxaban / 4 enoxaparin/warfarin) presented RVT in the ileo-femoral vein, 17 patients (3 rivaroxaban / 14 enoxaparin/warfarin) only in femoral vein, 9 patients (3 rivaroxaban / 6 enoxaparin/warfarin) in femoral-popliteal, and 10 (3 rivaroxaban / 7 enoxaparin/warfarin) only in popliteal vein.

Table 4 Doppler Ultrasound evaluation of the RVT presence in patients treated with rivaroxaban or enoxaparin/warfarin

RVT^a	Rivaroxaban (n = 45) n (%)	Enoxaparin/Warfarin (n = 48) n (%)	<i>P value</i>
No	34 (75.6)	17 (35.4)	< 0.0001
Yes	11 (24.4)	31 (64.6)	

RVT = residual vein thrombus.

P values were calculated using the Chi-square test.

^a Analysis of RVT not available for some patients.

The hypothesis of RVT as a mediator in the association between type of treatment and presence of PTS was evaluated in a mediation model analysis. After adjusting for age, gender, BMI, duration of anticoagulant treatment, time of follow-up, and time elapsed between the first symptoms and the treatment, we excluded the possibility of RVT as a mediator of the association between type of treatment and PTS (Table 5).

Table 5 Analysis of RVT as a possible risk mediator of the association between type of treatment and PTS

	OR	(95% CI)	P value
PTS	0.14	(0.1-1.0)	0.051

BMI = body mass index; CI = confidence interval; OR = odd ratio; PTS = post-thrombotic syndrome. P values were calculated using logistic regression adjusted for age, gender, BMI, duration of anticoagulant treatment, time of follow-up, and time elapsed between the first symptoms and the treatment.

4. Discussion

PTS is a common complication of DVT with a considerable socioeconomic burden for patients and health services (117), with high average annual cost (118).

The aim of this study was to determine the rates of PTS in Brazilian patients diagnosed with proximal DVT of lower limbs treated with rivaroxaban or enoxaparin/warfarin, classified according to the Villalta scale (119).

Although a randomized controlled trial (RCT) design assessing the effect of rivaroxaban on the rate of PTS would have been preferable, when we started the study only a few number of patients were treated with rivaroxaban in Brazil, therefore a RCT was unfeasible even within the 3 years of selection in our metropolitan area. Therefore, we chose a cross-sectional study to address this research question. The design of the study allowed us to select patients from 3 centers, to be examined by the same Investigator and Doppler Ultrasound expert.

We showed that the relative risk of PTS decreased by 76% with rivaroxaban use when compared with enoxaparin/warfarin treatment, and the PTS rate remained lower when adjusted for other variables (OR = 0.24). Our results corroborate previous studies designed to investigate the prevalence of PTS in patients treated with rivaroxaban or warfarin. One of them included a similar number of patients (53), and the other included 309 patients, but with a short time of anticoagulation (54). The *post-hoc* analysis of Einstein DVT trial also suggested a reduction of PTS prevalence (52).

Overestimation of the PTS diagnosis can be observed, especially in patients with mild PTS, as the Villalta score can be unstable (38). In cases in which little or no irreversible skin changes, the total scores become more dependent on complaints. Our PTS diagnosis was based on just one assessment, and most of these patients were classified as having mild PTS. For the classification of moderate and severe PTS the Villalta scores are based on observed symptoms and signs and are less likely to be reversible. As suggested in a previous study, it might be better to select patients with moderate to severe PTS based on the Villalta score and observe the effect of a treatment in a less heterogeneous population (120).

In this setting we showed that patients treated with rivaroxaban developed lower rates of moderate or severe PTS (9.8%) when compared with enoxaparin/warfarin treatment (31.0%) (Table 2). Severe PTS was present in 17.2% of patients treated with enoxaparin/warfarin and in 5.6% of those with rivaroxaban. In a retrospective claims database study, a significant risk reduction in the association of PTS with venous ulcer was described, a criteria of severe PTS (50). We observed that only one patient presented venous ulcer, but in the group treated with enoxaparin/warfarin.

It is important to note that we only included patients with proximal DVT, which is associated with higher prevalence of PTS, and even so rivaroxaban demonstrated a better profile when compared to warfarin.

One of the problems in clinical practice is the non-suspicion of a venous thrombosis, or the patient's delay to seek clinical evaluation. This is particularly important in our country, as the access to a prompt diagnosis is not always available in public health. This could affect the time to initiate anticoagulation, and consequently the complications of DVT, particularly PTS. This hypothesis was never investigated in other studies and this was the reason to search for any difference in the time elapsed between the first symptoms and the treatment in both groups. Our results showed a very similar time of 7 days from appearance of symptoms to diagnosis with no significant difference between the groups. Therefore, we can rule out any impact of difference in delay to start anticoagulation as a factor contributing to PTS in these patients.

The exact mechanism underlying the effect of rivaroxaban in reducing PTS is unknown, but it has been suggested that the rapid onset, stable pharmacokinetics and profibrinolytic action can play a role in this setting (121).

The lack of vein recanalization within the first 6 months following initial diagnosis of DVT is a potential factor related to the development of PTS. There are evidences that earlier and more complete recanalization correlates with less PTS (50,122). In alignment with these results, Kuznetsov et al. (2016) showed significant vein reopening detected by duplex scanning in the group treated with rivaroxaban when compared with patients treated with enoxaparin followed by warfarin (123).

Therefore, we showed a significant low rate of RVT in patients treated with rivaroxaban (24.4%) when compared to enoxaparin/warfarin (64.6%). These results

are in alignment with previous studies in which RVT was detected in 41% and 21% of patients treated with DOACs after 3 and 6 months respectively, and in 52.3% and 54.5% in those with warfarin, respectively (124).

Our analysis also showed that RVT was not a mediator of the association between type of treatment and PTS. However, the Doppler Ultrasound to detect RVT was performed with a minimum of 18 months after the diagnosis, and the influence of RVT right after DVT and during follow-up is unknown. Another interesting point is the protocol used to detect RVT, which included analysis of distal portion of external iliac vein. Approximately 15% of our patients presented RVT on iliac vein. It is known that ileo-femoral vein thrombosis represents 20% to 25% of total cases of lower limb thrombosis, and is associated with an increased risk of PTS. Many protocols previously described only included femoral and popliteal vein analysis, and our results emphasize that external iliac vein should be included.

Limitations of this study include the design of a cross-sectional study, the diverse time of follow-up between groups and PTS classification based in only one assessment. To account for this limitation, we adjusted for variables that differed between the groups. In addition, a possible misclassification between negative and mild PTS might have occurred as both classifications are very similar.

Thus far, strengths of the present study include patients from 3 different centers, the balance for the most characteristics in the groups, the adequate sample size calculated to assess the PTS frequency, Doppler Ultrasound performed by an independent expert who was unaware of the patients' clinical details or of previous ultrasonographic findings. Furthermore, the investigation of the time elapsed from appearance of DVT symptoms to treatment.

5. Conclusions

Rivaroxaban treatment is associated with a lower rate of PTS, particularly moderate or severe, compared to enoxaparin/warfarin, which might provide another advantage of this DOAC in DVT treatment.

Although rivaroxaban treatment was associated with a lower presence of RVT, it was not a mediator in the association between PTS and type of treatment.

Declaration of Conflicting Interests

The author(s) declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this study.

Acknowledgements

The authors would like to thank Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) for the financial support (Tematic Project number 2016/14172-6).

References

1. Kahn SR, Desmarais S, Ducruet T, Arsenault L, Ginsberg JS. Comparison of the Villalta and Ginsberg clinical scales to diagnose the post-thrombotic syndrome: Correlation with patient-reported disease burden and venous valvular reflux [9]. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2006 Apr;4(4):907–8. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1538-7836.2006.01824.x>
2. Haig Y, Enden T, Grotta O, Klow N-E, Slagsvold CE, Ghanima W, et al. Additional catheter-directed thrombolysis for high proximal deep vein thrombosis; 5 year results of a randomized controlled trial (the CaVenT study). *J Thromb Haemost*. 2015;13:1–997.
3. Kahn SR, Shapiro S, Wells PS, Rodger MA, Kovacs MJ, Anderson DR, et al. Compression stockings to prevent post-thrombotic syndrome: A randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2014;383(9920):880–8.
4. Enden T, Haig Y, Kløw NE, Slagsvold CE, Sandvik L, Ghanima W, et al. Long-term outcome after additional catheter-directed thrombolysis versus standard treatment for acute iliofemoral deep vein thrombosis (the CaVenT study): A randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;379(9810):31–8.

5. Chitsike RS, Rodger MA, Kovacs MJ, Betancourt MT, Wells PS, Anderson DR, et al. Risk of post-thrombotic syndrome after subtherapeutic warfarin anticoagulation for a first unprovoked deep vein thrombosis: Results from the REVERSE study. *J Thromb Haemost.* 2012;10(10):2039–44.
6. Kahn SR, Shrier I, Julian JA, Ducruet T, Arsenault L, Miron MJ, et al. Determinants and time course of the postthrombotic syndrome after acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med.* 2008;
7. Aschwanden M, Jeanneret C, Koller MT, Thalhammer C, Bucher HC, Jaeger KA. Effect of prolonged treatment with compression stockings to prevent post-thrombotic sequelae: A randomized controlled trial. *J Vasc Surg.* 2008;
8. González-Fajardo JA, Martín-Pedrosa M, Castrodeza J, Tamames S, Vaquero-Puerta C. Effect of the anticoagulant therapy in the incidence of post-thrombotic syndrome and recurrent thromboembolism: Comparative study of enoxaparin versus coumarin. *J Vasc Surg.* 2008;
9. Roumen-Klappe EM, Janssen MCH, Van Rossum J, Holewijn S, Van Bokhoven MMJA, Kaasjager K, et al. Inflammation in deep vein thrombosis and the development of post-thrombotic syndrome: A prospective study. *J Thromb Haemost.* 2009;
10. Kahn SR, Partsch H, Vedantham S, Prandoni P, Kearon C. Definition of post-thrombotic syndrome of the leg for use in clinical investigations: A recommendation for standardization. *J Thromb Haemost.* 2009;7(5):879–83.
11. Wik HS, Enden TR, Ghanima W, Engeseth M, Kahn SR, Sandset PM. Diagnostic scales for the post-thrombotic syndrome. *Thromb Res.* 2018;164:110–5.
12. Prandoni P, Lensing AWA, Prins MH, Pesavento R, Piccioli A, Sartori MT, et al. The impact of residual thrombosis on the long-term outcome of patients with deep venous thrombosis treated with conventional anticoagulation. *Semin Thromb Hemost.* 2015;41(2):133–40.
13. Kahn SR, Comerota AJ, Cushman M, Evans NS, Ginsberg JS, Goldenberg NA, et al. The postthrombotic syndrome: Evidence-based prevention, diagnosis, and treatment strategies: A scientific statement from the American heart association. *Circulation.* 2014;130(18):1636–61.
14. Van Dongen CJJ, Prandoni P, Frulla M, Marchiori A, Prins MH, Hutten BA. Relation between quality of anticoagulant treatment and the development of the postthrombotic syndrome. *J Thromb Haemost.* 2005;3(5):939–42.
15. Coleman CI, Beyer-Westendorf J, Bunz TJ, Mahan CE, Spyropoulos AC. Postthrombotic Syndrome in Patients Treated With Rivaroxaban or Warfarin for Venous Thromboembolism. *Clin Appl Thromb.* 2018 May 1;24(4):575–82.
16. Cheung YW, Middeldorp S, Prins MH, Pap AF, Lensing AWA, ten Cate-Hoek AJ, et al. Post-thrombotic syndrome in patients treated with rivaroxaban or enoxaparin/vitamin K antagonists for acute deep-vein thrombosis. *Thromb*

- Haemost [Internet]. 2016 Dec 2;116(10):733–8. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1160/TH16-01-0041>
17. Jeraj L, Jezovnik MK, Poredos P. Insufficient Recanalization of Thrombotic Venous Occlusion — Risk for Postthrombotic Syndrome. *J Vasc Interv Radiol* [Internet]. (8). Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jvir.2017.03.031>
 18. Utne KK, Dahm A, Wik HS, Jelsness-Jørgensen LP, Sandset PM, Ghanima W. Rivaroxaban versus warfarin for the prevention of post-thrombotic syndrome. *Thromb Res* [Internet]. 2018 Mar 1;163:6–11. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0049384818300136>
 19. MacDougall DA, Feliu AL, Boccuzzi SJ, Lin J. Economic burden of deep-vein thrombosis, pulmonary embolism, and post-thrombotic syndrome. *Am J Heal Pharm*. 2006;63(20 SUPPL.).
 20. Ashrani AA, Heit JA. Incidence and cost burden of post-thrombotic syndrome. Vol. 28, *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2009. p. 465–76.
 21. Ramacciotti E, Gomes M, de Aguiar ET, Caiafa JS, de Moura LK, Araújo GR, et al. A cost analysis of the treatment of patients with post-thrombotic syndrome in Brazil. *Thromb Res*. 2006;118(6):699–704.
 22. Rodger MA, Kahn SR, Le Gal G, Solymoss S, Chagnon I, Anderson DR, et al. Inter-observer reliability of measures to assess the post-thrombotic syndrome. Vol. 100, *Thrombosis and Haemostasis*. 2008. p. 164–6.
 23. Kahn SR, Shbaklo H, Lamping DL, Holcroft CA, Shrier I, Miron MJ, et al. Determinants of health-related quality of life during the 2 years following deep vein thrombosis. *J Thromb Haemost*. 2008;6(7):1105–12.
 24. ten Cate-Hoek AJ, Serné EH, Mostard G, Meijer K, Middeldorp S, ten Cate H, et al. Reduced incidence of vein occlusion and postthrombotic syndrome after immediate compression for deep vein thrombosis [Internet]. Vol. 132, *Blood*. 2018. Available from: www.bloodjournal.org
 25. Haas S, Cate H Ten, Accetta G, Angchaisuksiri P, Bassand JP, John Camm A, et al. Quality of vitamin k antagonist control and 1-year outcomes in patients with atrial fibrillation: A global perspective from the GARFIELD-AF registry. *PLoS One*. 2016;
 26. Ramacciotti E, Volpiani GG, Dávila R, Resende Aguiar VC, Silveira Magella FM, Fareed J. Early recanalization of veins in patients with DVT treated with rivaroxaban: Do we need to move from bedside to bench again? Vol. 37, *International Angiology*. Edizioni Minerva Medica; 2018. p. 1–3.
 27. Kuznetsov MR, Sapelkin S V, Boldin B V, Leont'ev SG, Neskhodimov LA. [Recanalization of lower-limb deep veins as an index of efficacy of treatment for acute venous thrombosis]. *Angiol Sosud Khir*. 2016;

28. Prandoni P, Ageno W, Mumoli N, Zanatta N, Imberti D, Visonà A, et al. Recanalization rate in patients with proximal vein thrombosis treated with the direct oral anticoagulants. *Thromb Res.* 2017;

6.2. Avaliação até 80 meses do início do estudo, ao final do seguimento

Como apenas 93 pacientes haviam realizado o exame de ultrassom na primeira avaliação do estudo (até 72 meses do início do estudo), os pacientes que não realizaram o exame foram convidados a comparecer ao Hemocentro de Campinas para a realização do mesmo.

Durante um período adicional de 8 meses, foram realizados mais 17 exames de ultrassom, totalizando 110 exames. Todos os exames foram avaliados quanto a presença do TVR pelo GSM, e sua correlação com a SPT. Também foi realizada a dosagem dos marcadores inflamatórios, Dímero-D, MMP-9 e MMP-10 e avaliada a relação com a presença e gravidade da SPT.

6.3. Características Basais até 80 meses do início do estudo

As características basais dos 129 pacientes avaliados (71 pacientes tratados com rivaroxabana e 58 pacientes tratados com varfarina) até 80 meses do início do estudo estão demonstradas na **Tabela 1**.

Conforme descrito no artigo anteriormente publicado (Seção 6.1), não houve diferença significativa entre os grupos em relação à idade, IMC e TVP espontânea ou provocada. Os 2 grupos apresentaram-se equilibrados para a maioria das características. A diferença observada entre a distribuição de sexo entre os grupos foi ajustada e não influenciou nos resultados. Não foi possível ajustar os resultados pelo grau de escolaridade de cada grupo devido à alta variabilidade das populações.

Como esperado, o tempo de seguimento entre a inclusão no estudo e a realização do ultrassom para avaliação do TVR e GSM, foi diferente da primeira avaliação realizada, e estão apresentados na **Tabela 1**.

Tabela 1 Características basais dos pacientes com TVP prévia e tratados com rivaroxabana ou varfarina

Características Basais	Rivaroxabana (n = 71)	Varfarina (n = 58)	P valor
Idade (anos, mediana, IQR) ^a	42 (33-56)	44 (29,5-52)	0,215
Sexo (n, %) ^b			< 0,001
Feminino	39 (54,9)	49 (84,5)	
Masculino	32 (45,1)	9 (15,5)	
IMC (kg/m ² , mediana, IQR) ^a	27,3 (23,8-31,5)	29,3 (25,6-34,5)	0,073
Etiologia da TVP (n, %) ^b			0,292
Idiopática	34 (47,9)	22 (37,1)	
Provocada	37 (52,1)	36 (62,1)	
Grau de escolaridade (n, %) ^{b, c}			< 0,001
Fundamental	13 (18,8)	23 (42,6)	
Médio	20 (29,0)	25 (46,3)	
Superior	36 (52,2)	6 (11,1)	
Duração da anticoagulação (meses, mediana, IQR) ^a	6 (4-7)	7 (6-12)	0,000
Tempo de seguimento do diagnóstico da última TVP até a avaliação da SPT/inclusão (meses, mediana, IQR) ^a	15 (10-24)	61 (34-86,5)	0,000
Tempo de seguimento do diagnóstico de TVP até a avaliação do TVR/ultrassom (meses, mediana, IQR) ^{a, c}	38,9 (24,6-55)	66,7 (44,4-95,7)	0,000
Tempo entre o início dos sintomas e o tratamento (dias, mediana, IQR) ^a	7 (3-23,5)	7 (2-25)	0,925

IMC = índice de massa corporal; IQR = intervalo interquartil; SPT = síndrome pós-trombótica; TVP = trombose venosa profunda; TVR = trombo venoso residual.

^a P valor calculado através do teste U de Mann-Whitney; Mediana (IQR).

^b P valor calculado através do teste de Qui-quadrado.

^c Dados não disponíveis para alguns pacientes.

6.4. Avaliação dos Níveis dos Marcadores Laboratoriais

A amostra de sangue coletada no momento da inclusão no estudo foi utilizada para a dosagem dos marcadores inflamatórios, MMP-9, MMP-10 e Dímero-D. Os resultados dos marcadores laboratoriais estão apresentados na **Tabela 2**.

Conforme observado, não houve nenhuma diferença significativa em nenhum dos marcadores laboratoriais avaliados, de acordo com o tipo de tratamento.

Tabela 2 Quantificação dos marcadores inflamatórios, MMPs e Dímero-D nos pacientes com TVP prévia e tratados com rivaroxabana ou varfarina

Marcador ^c	Rivaroxabana (n = 71)	Varfarina (n = 58)	P valor
IL-6 (fg/mL, mediana, IQR) ^a	0 (0-16,0)	0 (0-13,6)	0,833
IL-8 (fg/mL, mediana, IQR) ^a	430,3 (164,4-703,0)	466,2 (207,8-796,3)	0,651
TNF- α (fg/mL, mediana, IQR) ^{a,b}	0 (0-0)	0 (0-0)	0,248
Dímero-D (ng/mL, mediana, IQR) ^a	196 (0-476,2)	294 (9-474,5)	0,286
MMP-9 (pg/mL, mediana, IQR) ^a	42145,1 (4429,9-82362,3)	62812,6 (19604,6-96007,6)	0,148
MMP-10 (pg/mL, mediana, IQR) ^a	61,1 (0-173,0)	102,2 (20,5-204,3)	0,305

IL = interleucina; IQR = intervalo interquartil; MMP = metaloprotease; TNF- α = fator de necrose tumoral alfa.

^a P valor calculado através do teste U de Mann-Whitney; Mediana (IQR).

^b Valores abaixo do detectável.

^c Dados não disponíveis para alguns pacientes.

6.5. Ocorrência de Síndrome Pós-trombótica

É importante ressaltar que, apesar de discutível o papel da meia elástica na prevenção de SPT, todos os pacientes foram orientados a manter o uso da meia elástica de média compressão (20/30 mmHg) por um mínimo de 3 meses após o diagnóstico da TVP. Dos 129 pacientes incluídos, foi possível obter informações sobre este dado de 113 pacientes, sendo 69 (61,0%) tratados com rivaroxabana e 44 (39,0%) com varfarina. Os resultados mostraram que houve uma adesão maior no grupo de

pacientes tratados com rivaroxabana, quando comparados aos pacientes tratados com varfarina.

Os 17 pacientes que realizaram o ultrassom após a primeira avaliação foram reavaliados quanto a SPT, mas não houve mudança quanto a presença ou ausência ou classificação da gravidade da SPT.

Portanto, 76 pacientes (58,9%) foram diagnosticados com SPT, sendo significativamente menos prevalente naqueles tratados com rivaroxabana (50,7%), quando comparados aos pacientes tratados com varfarina (69%) ($P = 0,018$) (**Tabela 3**).

No grupo da rivaroxabana 29 (40,8%) foram classificados como leve, 3 (4,2%) como moderada e 4 (5,6%) como grave. No grupo da varfarina, 22 (37,9%) foram diagnosticados como leve, 8 (13,7%) como moderado, e 10 (17,2%) como grave, e um destes apresentou úlcera venosa.

Como a classificação da SPT leve depende em grande parte de informações subjetivas e possui muita similaridade clínica com a ausência de SPT, e as SPT moderada e grave são de tem maior relevância na prática clínica, as análises estatísticas foram realizadas considerando 2 grupos: SPT ausente / leve e SPT moderada / grave.

Assim, dos 129 pacientes, 25 (19,37%) foram classificados com SPT moderada / grave, sendo 7 (9,8%) no grupo rivaroxabana e 18 (31,0%) no grupo varfarina. Portanto, houve um aumento significativo da SPT moderada / grave no grupo tratado com varfarina ($P = 0,002$) (**Tabela 3**).

Tabela 3 Taxa e gravidade da SPT avaliada através da escala de Villalta até 72 meses do início do estudo

SPT ^a	Rivaroxabana (n = 71) n (%)	Varfarina (n = 58) n (%)	P valor
Ausente	35 (49,3)	18 (31,0)	0,018
Leve	29 (40,8)	22 (37,9)	
Moderada	3 (4,2)	8 (13,7)	
Grave	4 (5,6)	10 (17,2)	
Ausente / Leve	64 (90,1)	40 (68,9)	0,002
Moderada / Grave	7 (9,8)	18 (31,0)	

SPT = síndrome pós-trombótica.

P valor calculado através do teste de Qui-quadrado.

^a SPT classificada como ausente (0-4 pontos), leve (5-9), moderada (10-14) e grave (> 15 pontos ou presença de úlcera venosa).

6.6. Presença de Trombo Venoso Residual

Com a realização de mais 17 exames de ultrassom para avaliação da presença do TVR, 110 (85,27%) pacientes dos 129 incluídos neste estudo puderam ser avaliados. O tempo entre a TVP e a realização do ultrassom foi de 38,9 e 66,7 meses (mediana) para rivaroxabana e varfarina, respectivamente (**Tabela 1**).

Dentre os 110 pacientes que realizaram o ultrassom, 58 foram tratados com rivaroxabana e 52 com varfarina. O TVR foi diagnosticado em 17 (29,3%) dos 58 pacientes tratados com rivaroxabana, e em 33 (63,5%) dos 52 pacientes tratados com varfarina (**Tabela 4**).

Esses dados corroboram os achados iniciais (93 pacientes avaliados, sendo TVR presente em 24,4% dos pacientes tratados com rivaroxabana e 64,6% dos pacientes tratados com varfarina; Seção 6.1), de prevalência significativamente diminuída de TVR nos pacientes tratados com rivaroxabana (29,3%), em comparação à varfarina (63,5%) ($P < 0,001$) (**Tabela 4**).

Tabela 4 Avaliação da presença de TVR pelo ultrassom em pacientes tratados com rivaroxabana ou varfarina

TVR	Rivaroxabana (n = 58) n (%)	Varfarina (n = 52) n (%)	P valor
Não	41 (70,7)	19 (36,5)	< 0,001
Sim	17 (29,3)	33 (63,5)	

TVR = trombo venoso residual.

P valor calculado através do teste Qui-quadrado.

A avaliação do risco de persistência do TVR foi realizada através de um modelo ajustado para sexo, idade, IMC e tratamento. O tratamento com varfarina demonstrou estar associado a um maior risco de persistência do TVR quando comparado ao tratamento com rivaroxabana (OR = 5,347; IC 95%: 2,051-13,942; $P = 0,001$) (**Tabela 5**).

Tabela 5 Avaliação do risco de persistência do TVR

	B	S.E.	Wald	df	P valor	Exp(B)	IC 95% para EXP(B)	
							Lower	Upper
Sexo (1)	0,653	0,508	1,652	1	0,199	1,921	0,710	5,200
Idade	0,033	0,016	4,311	1	0,038	1,033	1,002	1,066
IMC	0,025	0,033	0,567	1	0,451	1,025	0,961	1,093
Tratamento (1)	1,677	0,489	11,759	1	0,001	5,347	2,051	13,942
Constante	-3,552	1,320	7,244	1	0,007	0,029		

df = *degrees of freedom*; IC = intervalo de confiança; S.E. = *standard error*.

P valor calculado através de modelo de regressão logística.

Variável dependente: Presença ou não de TVR.

Variáveis independentes (preditoras): sexo, idade, IMC e tratamento.

Em relação a localização do TVR, 22 pacientes (5 rivaroxabana / 17 varfarina) apresentaram TVR na veia femoral, 3 (3 varfarina) na iliofemoral, 11 (5 rivaroxabana / 6 varfarina) na femoropoplíteal, 7 (2 rivaroxabana / 5 varfarina) na poplítea, 1 (rivaroxabana) na fibular, 2 (1 rivaroxabana / 1 varfarina) na gastrocnêmia, e 4 sítios não foram reportados.

6.7. Síndrome Pós-trombótica e Presença Trombo Venoso Residual

Dos 25 pacientes classificados como SPT moderada / grave, 23 (92%) realizaram ultrassom para avaliação do TVR: 11 (47,8%) apresentavam TVR e 12 (52,2%) não apresentavam. Dos 104 pacientes classificados como SPT ausente / leve, 87 (83,6%) realizaram a avaliação do TVR pelo ultrassom. Dentre os 87 pacientes, 39 (44,8%) apresentavam TVR e 48 (55,2%) não apresentavam.

Portanto, os dados não sugerem uma associação entre a presença de TVR e SPT, pois a ocorrência de TVR foi muito semelhante entre pacientes com e sem SPT, independente da classificação da gravidade.

6.8. Síndrome Pós-trombótica e Níveis dos Marcadores Inflamatórios de acordo com o Tipo de Tratamento

A análise da associação dos marcadores inflamatórios IL-6, IL-8 e TNF- α e a SPT foi realizada em grupos considerando o tratamento com rivaroxabana ou varfarina. A análise de regressão logística foi ajustada por sexo, idade, IMC, IL-6, IL-8 e TNF- α . Os resultados demonstraram que não houve qualquer associação entre os níveis desses marcadores inflamatórios e a SPT, de acordo com o tipo de tratamento (**Tabela 6**).

Tabela 6 Avaliação da influência dos marcadores inflamatórios na SPT, de acordo com o tipo de tratamento

Tratamento		B	S.E.	Wald	df	P valor	Exp(B)	IC 95% para EXP(B)	
								Lower	Upper
Varfarina	Sexo (1)	-1,510	1,149	1,727	1	0,189	0,221	0,023	2,101
	Idade	0,029	0,023	1,643	1	0,200	1,030	0,985	1,077
	IMC	0,017	0,039	0,192	1	0,661	1,017	0,943	1,097
	IL-6	-0,003	0,005	0,294	1	0,588	0,997	0,988	1,007
	IL-8	0,000	0,000	0,007	1	0,932	1,000	1,000	1,001
	TNF- α	-0,022	46,585	0,000	1	1,000	0,979	0,000	4,403E+39
	Constante	-2,333	1,679	1,930	1	0,165	0,097		
Rivaroxabana	Sexo (1)	-1,475	1,239	1,418	1	0,234	0,229	0,020	2,594
	Idade	0,074	0,049	2,325	1	0,127	1,077	0,979	1,186
	IMC	-0,088	0,116	0,585	1	0,444	0,915	0,730	1,148
	IL-6	-0,040	0,067	0,348	1	0,555	0,961	0,842	1,097
	IL-8	-0,006	0,003	4,337	1	0,037	0,994	0,988	1,000
	TNF- α	-0,037	6,824	0,000	1	0,996	0,964	0,000	620527,613
	Constante	-1,400	3,765	0,138	1	0,710	0,247		

df = *degrees of freedom*; IC = intervalo de confiança; S.E. = *standard error*.

P valor calculado por modelo de regressão logística.

Variável dependente: SPT ausente / leve ou SPT moderada / grave.

Variáveis independentes (preditoras): sexo, idade, IMC, IL-6, IL-8 e TNF- α .

6.9. Síndrome Pós-trombótica e Níveis de Dímero-D e Metaloproteases de acordo com o Tipo de Tratamento

A avaliação da influência do marcador Dímero-D e das MMP-9 e MMP-10 sobre a SPT, foi realizada considerando o tratamento com rivaroxabana ou varfarina. Uma análise de regressão logística ajustada por sexo, idade, IMC, Dímero-D, MMP-9 e MMP-10 foi empregada. Os resultados demonstraram que não houve associação de nenhum desses parâmetros com a SPT, em ambos os tratamentos (**Tabela 7**).

Tabela 7 Avaliação da influência do Dímero-D, MMP-9 e MMP-10 na SPT, de acordo com o tipo de tratamento

Tratamento		B	S.E.	Wald	df	P valor	Exp(B)	IC 95% para EXP(B)	
								Lower	Upper
Varfarina	Sexo (1)	-1,653	1,165	2,016	1	0,156	0,191	0,020	1,876
	Idade	0,039	0,027	2,160	1	0,142	1,040	0,987	1,097
	IMC	0,015	0,041	0,131	1	0,717	1,015	0,937	1,100
	Dímero-D	-0,001	0,001	2,144	1	0,143	0,999	0,997	1,000
	MMP-9	0,000	0,000	1,423	1	0,233	1,000	1,000	1,000
	MMP-10	0,001	0,003	0,101	1	0,751	1,001	0,996	1,006
	Constante	-1,932	1,921	1,012	1	0,314	0,145		
Rivaroxabana	Sexo (1)	-1,204	1,277	0,889	1	0,346	0,300	0,025	3,664
	Idade	0,086	0,049	3,116	1	0,078	1,090	0,990	1,200
	IMC	-0,047	0,101	0,214	1	0,643	0,954	0,783	1,163
	Dímero-D	-0,002	0,002	1,001	1	0,317	0,998	0,995	1,002
	MMP-9	0,000	0,000	2,472	1	0,116	1,000	1,000	1,000
	MMP-10	0,000	0,003	0,000	1	0,992	1,000	0,994	1,006
	Constante	-3,486	3,554	0,962	1	0,327	0,031		

df = *degrees of freedom*; IC = intervalo de confiança; S.E. = *standard error*.
P valor calculado por modelo de regressão logística.

Variável dependente: SPT ausente / leve ou SPT moderada / grave.

Variáveis independentes (preditoras): sexo, idade, IMC, Dímero-D, MMP-9 e MMP-10.

6.10. Trombo Venoso Residual e Marcadores Inflamatórios

A avaliação da influência dos níveis dos marcadores inflamatórios IL-6, IL-8 e TNF- α sobre a ocorrência de TVR foi avaliada no grupo de 110 pacientes que realizaram o ultrassom.

Em modelo de regressão logística ajustado por sexo, idade, IMC, tipo de tratamento, IL-6, IL-8 e TNF- α , observou-se que nenhum dos marcadores influenciou no risco de TVR. O tratamento com rivaroxabana mostrou estar associado a um menor risco (84%) de TVR (OR = 0,166; IC 95%: 0,056-0,490; P = 0,001) (**Tabela 8**), corroborando nosso resultado preliminar com menor número de pacientes (n = 93).

Tabela 8 Avaliação da influência dos marcadores inflamatórios na ocorrência de TVR

	B	S.E.	Wald	df	P valor	Exp(B)	IC 95% para EXP(B)	
							Lower	Upper
Sexo (1)	0,826	0,562	2,159	1	0,142	2,285	0,759	6,878
Idade	0,032	0,017	3,655	1	0,056	1,032	0,999	1,067
IMC	0,017	0,035	0,244	1	0,621	1,017	0,950	1,089
IL-6	0,000	0,000	0,017	1	0,897	1,000	0,999	1,001
IL-8	0,000	0,000	0,441	1	0,507	1,000	1,000	1,000
TNF α	0,001	0,001	0,319	1	0,572	1,001	0,999	1,002
Tratamento	-1,798	0,554	10,546	1	0,001	0,166	0,056	0,490
Constante	-0,006	1,666	0,000	1	0,997	0,994		

df = *degrees of freedom*; IC = intervalo de confiança; S.E. = *standard error*.

P valor calculado por modelo de regressão logística.

Variável dependente: Presença ou não de TVR.

Variáveis independentes (preditoras): sexo, idade, tratamento, IMC, IL-6, IL-8 e TNF- α .

6.11. Trombo Venoso Residual e Dímero-D e Metaloproteases

A avaliação da influência dos níveis dos marcadores Dímero-D, MMP-9 e MMP-10 sobre a ocorrência de TVR foi avaliada no grupo de 110 pacientes que realizaram o ultrassom: 50 pacientes com TVR e 60 sem TVR.

Em modelo de regressão logística ajustado por sexo, idade, IMC, tratamento, Dímero-D e MMP-9 e MMP-10, os resultados demonstraram que nenhum dos

marcadores influenciou no risco da persistência de TVR. O tratamento com rivaroxabana foi o único fator associado a menor presença de TVR (OR = 0,182; IC 95%: 0,064-0,519; P = 0,001) (**Tabela 9**).

Tabela 9 Avaliação da influência do Dímero-D, MMP-9 e MMP-10 na ocorrência de TVR

	B	S.E.	Wald	df	P valor	Exp(B)	IC 95% para EXP(B)	
							Lower	Upper
Sexo (1)	0,605	0,560	1,170	1	0,279	1,832	0,612	5,486
Idade	0,039	0,018	4,917	1	0,027	1,040	1,005	1,077
IMC	0,017	0,033	0,260	1	0,610	1,017	0,953	1,086
Dímero-D	-0,001	0,001	1,434	1	0,231	0,999	0,998	1,000
MMP-9	0,000	0,000	0,036	1	0,849	1,000	1,000	1,000
MMP-10	0,000	0,001	0,116	1	0,734	1,000	0,998	1,003
Tratamento	-1,703	0,535	10,147	1	0,001	0,182	0,064	0,519
Constante	-0,197	1,663	0,014	1	0,906	0,821		

df = *degrees of freedom*; IC = intervalo de confiança; S.E. = *standard error*.

P valor calculado por modelo de regressão logística.

Variável dependente: Presença ou não de TVR.

Variáveis independentes (preditoras): sexo, idade, IMC, tratamento, MMP-9, MMP-10 e Dímero-D.

6.12. Análise do GSM

Do total de 50 pacientes que apresentavam TVR, 17 (34%) haviam sido tratados com rivaroxabana e 33 (66%) com varfarina.

O TVR foi avaliado através do cálculo GSM, e apesar da mediana ter sido menor nos pacientes tratados com varfarina (mediana de 29), quando comparado aos pacientes tratados com rivaroxabana (mediana de 39), não foi uma diferença significativa (P = 0,145) (**Tabela 10**).

Tabela 10 Valores GSM do TVR, de acordo com o tipo de tratamento

	Rivaroxabana (n = 17)^b	Varfarina (n = 33)	P valor
GSM (mediana, IQR) ^a	39 (29-47)	29 (15,5-47,5)	0,145

GSM = *grayscale median*; IQR = intervalo interquartil.

^a P valor calculado através do teste U de Mann-Whitney; Mediana (IQR).

^b Valor GSM não disponível para um paciente tratado com rivaroxabana.

Como na literatura o valor GSM de 25 tem sido utilizado para a caracterização de trombo hipoeecóico e hipereecóico, e em nossos estudos prévios com TVP, esse valor foi um valor de corte utilizado para a presença de SPT grave e recorrência, procedemos com uma análise semelhante nesta casuística. Quando avaliamos os pacientes de acordo com o tipo de tratamento e o TVR pelos valores de GSM ≤ 25 e > 25 , foi observado que 15 (45,5%) pacientes tratados com varfarina apresentavam trombo hipoeecóico, significativamente mais elevado que 2 (12,5%) tratados com rivaroxabana ($P < 0,001$) (**Figura 3**). Esses dados demonstram que o uso de varfarina esteve associado a um maior risco de trombo hipoeecóico (OR = 19; IC 95%: 2,2-164,1; $P = 0,0097$).

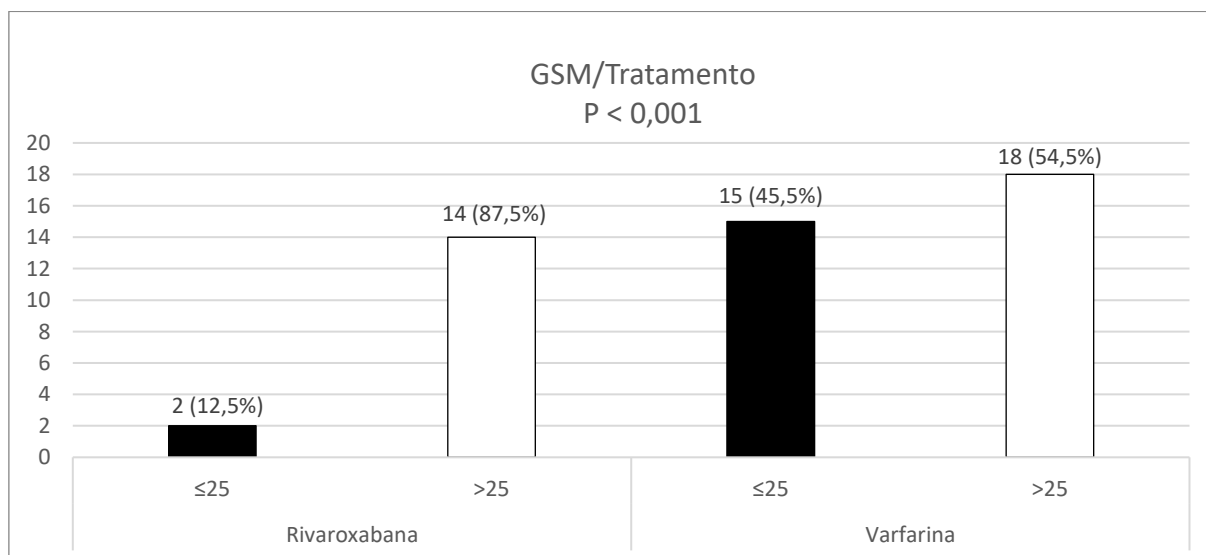


Figura 3 Análise da ecogenicidade através do cálculo GSM do TVR, de acordo com o tipo de tratamento. Valores GSM ≤ 25 foram considerados hipoeecóicos e valores de GSM > 25 foram considerados hipereecóicos.

GSM = *grayscale median*.

P valor calculado por regressão logística

Valor GSM não disponível para um paciente tratado com rivaroxabana.

Procedemos com uma análise do GSM, através de uma distribuição de frações de 2,5 em 2,5, apresentada na **Figura 4**. Fica evidente que além do maior número de pacientes tratados com varfarina apresentar $\text{GSM} \leq 25$, mais de 50% destes tiveram valores de GSM abaixo de 16. O valor mais baixo de GSM em pacientes tratados com rivaroxabana foi 17.

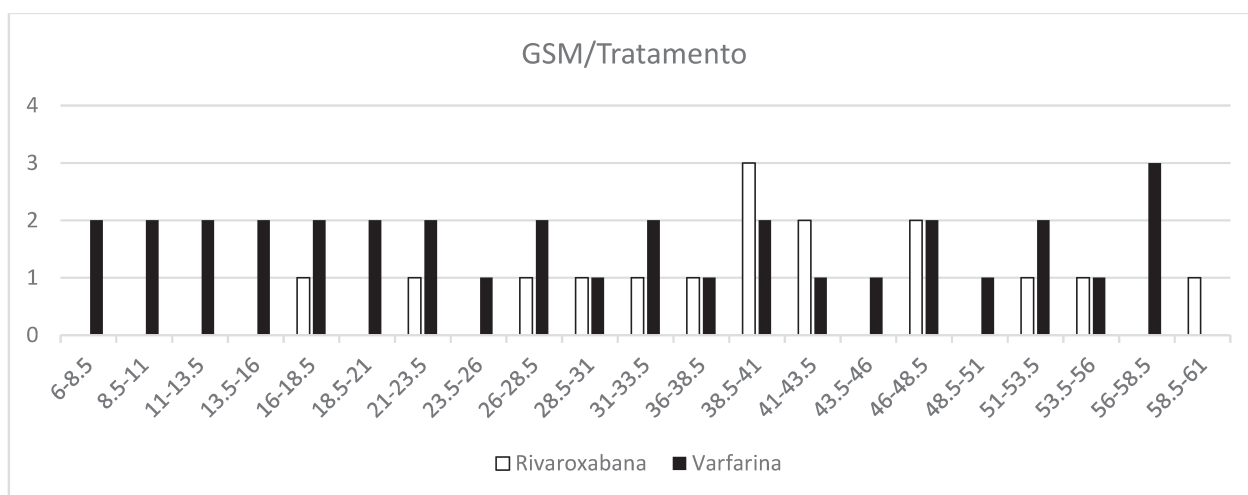


Figura 4 Distribuição dos valores GSM em intervalos de 2,5 em 2,5, de acordo com o tratamento.

GSM = *grayscale median*.

Valor GSM não disponível para um paciente tratado com rivaroxabana.

6.13. Análise do GSM e Síndrome Pós-trombótica independente do Tipo de Tratamento

A avaliação da SPT de acordo com $\text{GSM} \leq 25$ e > 25 , independente do tipo de tratamento, não mostrou nenhuma diferença estatística. Assim, dos 16 pacientes com $\text{GSM} \leq 25$, 4 (25,0%) foram classificados como SPT moderada / grave, e 12 (75,0%) como SPT ausente / leve. Dos 33 pacientes com $\text{GSM} > 25$, 8 (24,2%) foram classificados como SPT moderada / grave, e 25 (75,8%) como SPT ausente / leve (**Figura 5**).

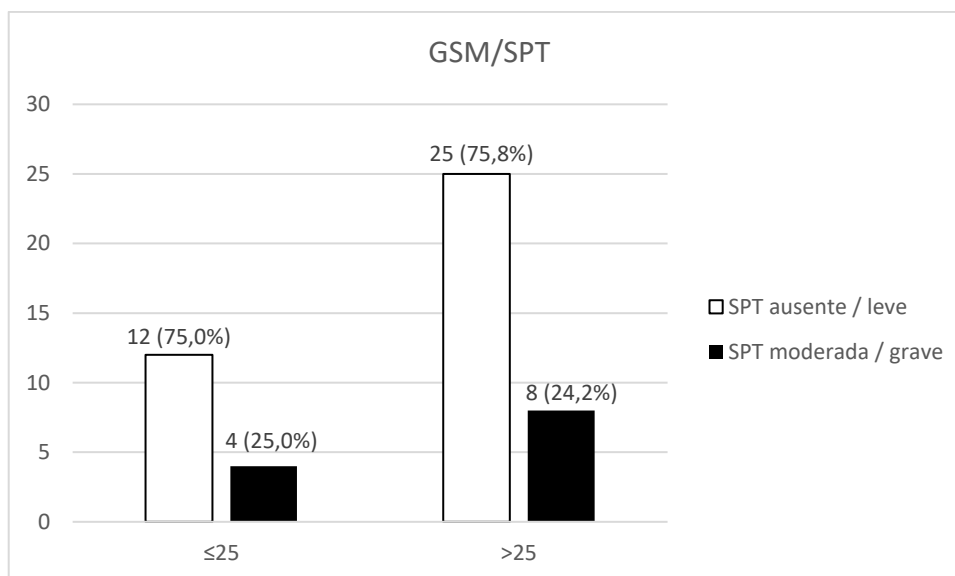


Figura 5 Valores GSM e SPT, independente do tipo de tratamento.

GSM = *grayscale median*; SPT = síndrome pós-trombótica.

Valor GSM não disponível para um paciente tratado com rivaroxabana.

Também avaliamos a SPT de acordo com GSM ≤ 25 e > 25 e tipo de tratamento. No entanto, não houve a possibilidade de realizar uma análise estatística devido ao número restrito de pacientes no grupo da rivaroxabana, particularmente com GSM ≤ 25 (**Figura 6**).

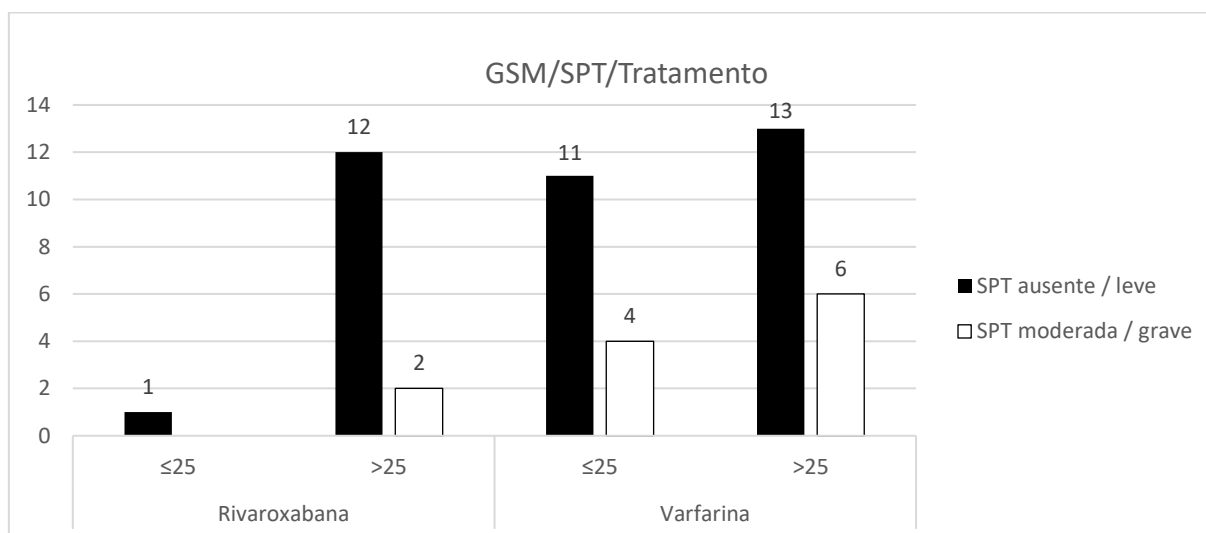


Figura 6 Análise da ecogenicidade através do cálculo GSM do TVR, de acordo com a classificação da SPT. Valores GSM ≤ 25 foram considerados hipocóicos e valores de GSM > 25 foram considerados hiperecóticos.

GSM = *grayscale median*; SPT = síndrome pós-trombótica.

Valor GSM não disponível para um paciente tratado com rivaroxabana.

6.14. Análise do GSM, Dímero-D e Metaloproteases independente do Tipo de Tratamento

A avaliação da influência do Dímero-D, MMP-9 e MMP-10 sobre os valores GSM foi avaliada em modelo ajustado por sexo, idade, IMC, tratamento, Dímero-D, MMP-9 e MMP-10. A análise multivariada com regressão linear demonstrou que nenhum dos marcadores esteve associado com alterações dos valores GSM (**Tabela 11**).

Tabela 11 Avaliação da influência do Dímero-D, MMP-9 e MMP-10 nos valores GSM do TVR

Modelo	Coeficientes não Padronizados		Coeficientes Padronizados	t	P Valor	IC 95% para B	
	B	S.E.	Beta			Lower Bound	Upper Bound
Constante	-7,027	17,442		-0,403	0,689	-42,402	28,347
Sexo	-4,453	6,528	-0,131	-0,682	0,500	-17,693	8,787
Idade	0,229	0,222	0,189	1,029	0,310	-0,222	0,680
IMC	0,667	0,310	0,351	2,151	0,038	0,038	1,296
Dímero-D	-0,003	0,007	-0,076	-0,416	0,680	-0,016	0,011
MMP-9	3,212E-5	0,000	0,116	0,706	0,484	0,000	0,000
MMP-10	0,008	0,017	0,074	0,446	0,658	-0,027	0,042
Tratamento	9,052	6,040	0,267	1,499	0,143	-3,198	21,303

IC = intervalo de confiança; S.E. = *standard error*.

P valor calculado por modelo de regressão linear.

Variável dependente: GSM.

Variáveis independentes (preditoras): sexo, idade, IMC, Dímero-D, MMP-9, MMP-10 e tratamento.

6.15. Análise do GSM e Marcadores inflamatórios independente do Tipo de Tratamento

A avaliação da influência dos níveis de IL-6, IL-8 e TNF- α sobre os valores GSM foi avaliada em modelo ajustado por sexo, idade, IMC, tratamento, IL-6, IL-8 e TNF- α . A análise multivariada com regressão linear demonstrou que nenhum dos marcadores esteve associado com alterações dos valores GSM (**Tabela 12**).

Tabela 12 Avaliação da influência dos marcadores inflamatórios nos valores GSM do TVR

Modelo	Coeficientes não Padronizados		Coeficientes Padronizados	t	P valor	IC 95% para B	
	B	S.E.	Beta			Lower Bound	Upper Bound
(Constante)	1,434	18,226		0,079	0,938	-35,531	38,399
Sexo	-2,244	6,209	-0,066	-0,361	0,720	-14,836	10,348
Idade	0,169	0,207	0,139	0,816	0,420	-0,251	0,589
IMC	0,547	0,329	0,288	1,664	0,105	-0,120	1,213
IL-6	0,001	0,013	0,071	0,091	0,928	-0,024	0,027
IL-8	-0,001	0,001	-0,094	-0,520	0,606	-0,003	0,002
TNF- α	8,190E-5	0,027	0,002	0,003	0,998	-0,055	0,055
Tratamento	7,458	6,380	0,220	1,169	0,250	-5,480	20,397

IC = intervalo de confiança; S.E. = *standard error*.

P valor calculado por modelo de regressão linear.

Variável dependente: GSM.

Variáveis independentes (preditoras): sexo, idade, IMC, IL-6, IL-8, TNF- α e tratamento.

7. DISCUSSÃO GERAL

Após um episódio de TVP de membros inferiores, o comprometimento da qualidade de vida está muito relacionado ao desenvolvimento da SPT (38).

A SPT é uma complicação comum da TVP que afeta aproximadamente metade dos pacientes com TVP e, cerca de 5% a 10% podem apresentar manifestações graves da doença (80). Ainda não há uma definição exata da incidência da SPT devido a fatores como a apresentação clínica inespecífica, a falta de critérios diagnósticos simples e menos subjetivos, e diferenças nas definições de SPT. Um dos problemas mais sérios da SPT grave é o desenvolvimento de úlceras venosas, e estima-se que 2 milhões de dias úteis são perdidos nos EUA por essa complicação (125).

A SPT contribui com mais de 70% do custo total do tratamento da TVP (117), e dados de uma revisão sistemática recente sobre seu ônus econômico mostraram um impacto econômico substancial nos EUA e na Europa, quando comparado aos pacientes sem essa complicação (126). No Brasil os custos para o tratamento da SPT também são significativos e devem ser considerados, favorecendo medidas preventivas quando possível (118).

A melhor forma de prevenção da SPT é a prevenção da TVP e sua recorrência. Além disso, o controle da obesidade também é muito relevante. Após o episódio trombótico do membro inferior, o uso de compressão elástica como prevenção de SPT é questionável. Apesar da extensão do trombo venoso ser um fator de risco para a SPT, a trombólise direcionada por cateter fica restrita a tromboes proximais extensas, com história recente e sem risco hemorrágico pelo procedimento.

Nesse sentido, o tipo de tratamento anticoagulante pode ser um fator que contribua para a menor incidência de SPT, ao atingir uma anticoagulação plena e estável rapidamente, e talvez por uma ação diretamente sobre o trombo venoso.

Quando iniciamos este projeto, alguns estudos sugeriram que a rivaroxabana estava associada a uma menor incidência de SPT, em comparação ao tratamento com varfarina, e esse foi o foco central do nosso estudo.

Também havia a hipótese de um efeito pró-fibrinolítico da rivaroxabana, e uma de nossas hipóteses, foi de que o seu uso poderia estar associado a menor prevalência de TVR.

A análise do TVR pelo GSM ainda tem sido pouco explorada na TVP, e também incluímos essa avaliação neste estudo, além da investigação de marcadores inflamatórios, de hipercoagulabilidade e MMPs.

Realizamos um estudo de coorte que incluiu 129 pacientes brasileiros com antecedente de TVP proximal de membros inferiores tratados com rivaroxabana ou varfarina.

A escala de Villalta foi escolhida como a escala padronizada para classificação da SPT, pois essa ferramenta foi validada em vários estudos, possui propriedades discriminativas entre os diferentes grupos de gravidade da SPT, e é a indicada pelo ISTH (119).

Os nossos resultados demonstraram uma menor prevalência de SPT em pacientes tratados com rivaroxabana, sendo 50,7% no grupo rivaroxabana e de 69,0% no grupo varfarina. O risco relativo de SPT foi 76,0% menor com o uso de rivaroxabana quando comparado ao tratamento com varfarina.

Após o ajuste por variáveis como idade, sexo, IMC, duração da anticoagulação, tempo de seguimento e tempo entre os primeiros sintomas e o início do tratamento, a menor prevalência de SPT no grupo tratado com rivaroxabana ainda se manteve significativa. (OR = 0,14; CI 95%: 0,19-1,01, P = 0,051).

Além das primeiras publicações, durante o desenvolvimento do nosso projeto, foram publicados outros artigos nessa área, e todos corroboram esse mesmo achado (ver **Tabela 13**).

Tabela 13 Prevalência de SPT em pacientes tratados com rivaroxabana observada em estudos clínicos recentes

Autor/Ano	N	n rivaroxabana	n comparador	Prevalência de SPT (%) (rivaroxabana vs. comparador)	Tempo de seguimento (meses)
Cheung <i>et al.</i> , 2016	336	162	174 (enoxaparina/ VKA)	29,0% vs. 40,0%	60
Jeraj <i>et al.</i> , 2017	100	61	39 (daltaparina/varfarina)	25,0% vs. 49,0%	12 a 36
Utne <i>et al.</i> , 2018	309	161	148 (enoxaparina/varfarina)	45,0% vs. 59,0%	24
Soares <i>et al.</i> , 2019	84	46	38 (enoxaparina/varfarina)	8,7% vs. 28,9%	12

SPT = síndrome pós-trombótica; VKA = *vitamin K antagonist*.

A publicação de um estudo brasileiro (80) foi de grande relevância para este estudo, pois permitiu a validação do nosso cálculo amostral, mais fidedigno em relação a uma população etnicamente semelhante.

Um dado a pontuar é que avaliamos a prevalência de SPT em um longo período após a TVP. Exceto pela análise *post hoc* do estudo EINSTEIN (52), todos os outros estudos avaliaram a prevalência da SPT em até 3 anos do evento trombótico (**Tabela 13**). Um estudo recentemente publicado mostrou melhora da classificação da gravidade da SPT ao longo dos anos (até 8 anos após a TVP) (43). Nesse sentido, os pacientes tratados com varfarina apresentavam maior tempo de evolução entre o diagnóstico da TVP e a inclusão no estudo em relação a rivaroxabana (61 *versus* 15 meses, respectivamente). Contudo, mesmo com um tempo de análise que poderia favorecer a varfarina, nossos resultados mostraram maior prevalência de SPT nesse grupo de pacientes.

Além disso, nossos resultados demonstraram que os pacientes tratados com rivaroxabana desenvolveram taxas mais baixas de SPT moderada ou grave (9,8%) quando comparados ao tratamento com varfarina (31,0%) ($P = 0,002$). A SPT grave esteve presente em 5,6% daqueles que receberam rivaroxabana e em 17,2% dos pacientes tratados com varfarina.

É importante ressaltar que incluímos apenas pacientes com TVP proximal, a qual está associado a maior prevalência de SPT, e mesmo neste cenário a rivaroxabana demonstrou um perfil melhor quando comparado ao tratamento com varfarina.

Considerando a limitação das opções de tratamento da SPT uma vez instalada, esses resultados favorecem ainda mais o efeito benéfico da rivaroxabana na prática clínica para o tratamento da TVP, prevenindo seu aparecimento e estando associada a uma menor gravidade.

Sabe-se que um dos problemas na prática clínica é a não suspeita de TVP ou o atraso do paciente em procurar avaliação clínica. Esses fatos são particularmente importantes no Brasil, pois o acesso a um diagnóstico imediato nem sempre está disponível na Saúde Pública. Isso pode afetar o tempo para iniciar a anticoagulação e, conseqüentemente, as complicações da TVP, principalmente a SPT. Essa hipótese nunca foi investigada em outros estudos e, como dado original do nosso estudo, o tempo decorrido entre os primeiros sintomas e o início do tratamento anticoagulante foi investigado. Nossos resultados mostraram um tempo muito semelhante nos 2 grupos de tratamento, sem diferença significativa entre ambos (mediana de 7 dias

nos 2 grupos; $P = 0,925$). Portanto, com esse achado, podemos descartar qualquer impacto da diferença no tempo de início da anticoagulação com os 2 tratamentos como um fator que contribui para a SPT nos pacientes avaliados.

Com relação ao uso da meia elástica, apesar de discutível seu papel na prevenção de SPT, observamos uma adesão maior no grupo de pacientes tratados com rivaroxabana (61,0%), em comparação aos tratados com varfarina (39,0%). Este resultado sugere que, pacientes tratados com rivaroxabana podem apresentar condição financeira maior que possa estar relacionada também a aquisição da meia elástica.

Uma base potencial para o desenvolvimento da SPT é a dissolução ineficaz do coágulo com cicatrização do TVR, levando a inflamação crônica localizada (56).

O mecanismo subjacente ao efeito da rivaroxabana na redução da SPT pode ter inúmeros pontos a considerar. Um dos sugeridos é o início rápido de ação e a farmacocinética estável dos DOACs em comparação ao tratamento com a varfarina. Além disso, a inibição tanto do FXa livre como o ligado ao trombo pela rivaroxabana, podem contribuir para que não haja aumento do trombo já formado. Esse efeito ocorre não apenas no trombo recente, mas também no trombo organizado, que favorece uma recanalização das veias afetadas (127).

Uma redução na produção de trombina e menor geração de inibidor da fibrinólise ativado pela trombina, tornando o trombo mais susceptível à fibrinólise, foi um mecanismo descrito (128).

Um efeito pró-fibrinolítico independente da geração de trombina também pode ter um papel importante. Um estudo recente demonstrou que a rivaroxabana e a apixabana aumentam a fibrinólise no plasma prevenindo a clivagem do FXa β ao FXa33/13. Apesar do FXa33/13 ter um efeito superior ao FXa β como cofator do ativador do plasminogênio tecidual, o seu efeito é muito fugaz no plasma. Assim, a maior concentração de FXa β promove maior atividade fibrinolítica derivada tanto da rivaroxabana como da apixabana (129).

Foi demonstrado que pacientes com antecedente de TVP tratados com rivaroxabana apresentam uma maior porcentagem de recanalização completa do trombo após 1 a 2 semanas, sugestivamente observada devido ao efeito fibrinolítico da rivaroxabana e que pode influenciar no desenvolvimento da SPT (130).

A falta de recanalização das veias nos primeiros 6 meses após o diagnóstico inicial da TVP é um fator potencial relacionado ao desenvolvimento da SPT. Existem

evidências de que uma recanalização anterior e mais completa se correlaciona com menor incidência de SPT (50,122).

Em nosso estudo demonstramos que a presença do TVR foi menor nos pacientes tratados com rivaroxabana (24,4%) quando comparados aos pacientes tratados com varfarina (64,6%) ($P < 0,0001$). Esses resultados estão alinhados com estudos anteriores, nos quais o TVR foi detectado em 41% e 21% dos pacientes tratados com DOACs após 3 e 6 meses, respectivamente, e em 52,3% e 54,5% daqueles tratados com varfarina, respectivamente (131).

Contudo, nossos resultados não mostraram que o TVR é um mediador da associação entre o tipo de tratamento e a SPT. Não podemos deixar de ressaltar que o ultrassom com doppler foi realizado 38,9 e 66,7 meses (mediana para rivaroxabana e varfarina, respectivamente) após o episódio trombótico, e a influência da dissolução do TVR logo nos primeiros meses após a TVP não pode ser definida em nosso estudo.

Nosso protocolo de avaliação de TVR inclui desde a veia ilíaca externa até a veia poplítea. Nesse sentido, objetivamos verificar se a avaliação apenas a partir da veia femoral, que é o padrão realizado pelos outros serviços, poderia levar a perda de casos com TVR. Entretanto, nossos resultados não mostraram nenhum caso com comprometimento exclusivo da veia ilíaca externa. Em 15% de nossos pacientes observamos o comprometimento concomitante das veias ilíacas e femorais. Assim, o diagnóstico da presença de TVR não seria perdido. No entanto, a presença de TVR em vasos mais proximais e o seu impacto clínico, é um fator que poderá ser investigado futuramente, com a inclusão de um maior número de casos. Sabe-se que a trombose da veia ílio-femoral representa 20% a 25% do total de casos de TVP de membros inferiores e está associada a um risco aumentado de SPT.

Após os 72 meses iniciais do estudo, foi realizado o ultrassom de mais 17 pacientes até 80 meses do início do estudo. Os resultados corroboraram os achados iniciais, demonstrando que a prevalência de TVR foi inferior em pacientes tratados com rivaroxabana quando comparado aos pacientes tratados com varfarina: 24,4% e 64,6% com 72 meses de seguimento, respectivamente ($n = 93$; $P < 0,0001$) e 29,3% e 63,5% com 80 meses de seguimento, respectivamente ($n = 110$; $P < 0,001$).

Um questionamento ainda não elucidado é se o tipo de TVR pode ter alguma relação com a SPT. Nesse sentido a análise da ecogenicidade do TVR pode contribuir para uma melhor compreensão. O método de análise do TVR pelo GSM tem contribuído na sensibilidade e a especificidade para discriminar imagens hipoeecóicas e

hiperecóticas, podendo mostrar correlação com a idade ou organização do trombo (90). Contudo, a maior parte dos estudos foram realizados para análise de doença aterosclerótica em carótidas, e deve-se ressaltar que o método é avaliador dependente (93–96).

Recentemente, nosso grupo de pesquisa utilizou esse método e demonstrou que TVR com GSM < 25 estava associado à SPT grave e à recorrência de TVP, sendo considerados trombos hipoecóticos (109).

Estudos anteriores sugeriram que o trombo hipoecótico é compatível com trombo agudo e não organizado, por análise histológica (92,110). Portanto, parece apropriado considerar que a ecogenicidade do trombo pode traduzir o grau de organização do trombo (108).

A análise do GSM do TVR detectado em 50 pacientes deste estudo mostrou que os valores estavam mais elevados em pacientes tratados com rivaroxabana (mediana de 39), quando comparado aos tratados com varfarina (mediana de 29).

Também utilizamos o valor de corte de 25 para o GSM para a definição de trombo hipoecótico e hiperecótico, observado em nossos estudos anteriores e em concordância com outros estudos publicados em doença arterial. Demonstramos que 12,5% dos tratados com rivaroxabana e 44,1% dos pacientes tratados com varfarina apresentavam valores de GSM abaixo de 25, conferindo um risco significativo para a presença de trombo hipoecótico (OR = 19; IC 95%: 2,2-164,1; P = 0,0097) no segundo grupo.

Quando observamos os valores do GSM em frações de 2,5, fica ainda mais evidente que o uso da varfarina esteve associado à permanência de um trombo com características hipoecóticas. Infelizmente, por termos um número muito reduzido de pacientes tratados com rivaroxabana com TVR nas diferentes classificações de SPT, não pudemos realizar uma análise estatística. Apesar de serem dados com uma casuística restrita, os mesmos sugerem que mesmo a longo prazo, o tipo de tratamento pode ter um papel importante no tipo de TVR. Nossos achados sugerem que essas pesquisas devem ser expandidas, para validar ou não nossos resultados. Como um trombo hipoecótico pode ter implicações clínicas, tanto em relação à SPT como à recorrência, esses resultados podem favorecer a indicação da rivaroxabana para o tratamento da TVP.

Uma de nossas hipóteses era que pudesse haver alguma associação entre os marcadores inflamatórios, Dímero-D e MMPs com a SPT. Isto poderia ter alguma

influência do tipo de tratamento, secundário a menor prevalência de TVR, e ao tipo de TVR avaliado pelo GSM. No entanto, não pudemos demonstrar nenhum resultado significativo em todas as análises.

Considerando que o possível papel de marcadores inflamatórios, hipercoagulabilidade e MMPs como biomarcadores da SPT ainda é controverso, nossos dados não corroboram os achados anteriores publicados de que níveis elevados de marcadores inflamatórios (31,56) e Dímero-D (56,57), logo após ou alguns meses após o diagnóstico de TVP, estão associados ao desenvolvimento da SPT. Corroborando os nossos resultados, um estudo que avaliou os níveis dos marcadores PCR, IL-6 e IL-8 em pacientes com SPT 63 meses após a última TVP, também não encontraram evidências de inflamação sistêmica nos pacientes avaliados (72).

Em um estudo publicado previamente pelo nosso grupo de pesquisa encontramos valores elevados de IL-8 em pacientes com SPT, mas o tempo de seguimento era diverso do estudo atual (70).

Com relação as MMPs avaliadas, não observamos nenhuma influência na ocorrência de SPT e TVR, corroborando ao resultado obtido em um estudo clínico que não observou níveis elevados de MMP-9 após a TVP (77).

Recentemente nosso grupo de pesquisa avaliou 31 pacientes com SPT grave em comparação a 62 pacientes com SPT moderada ou leve, após um período de até 61 meses do diagnóstico de TVP. Foi demonstrado uma diminuição de MMP-9 nos pacientes com SPT grave, mas esses resultados não podem ser comparados ao estudo atual, pois o tempo de seguimento foi muito menor e o número de pacientes com SPT grave muito mais elevado (71).

8. CONCLUSÃO

O tratamento com a rivaroxabana esteve associado a menor prevalência da SPT em comparação ao tratamento com varfarina, o que pode fornecer outra vantagem desse DOAC no tratamento de TVP.

O tratamento com a rivaroxabana esteve associado a menor presença de TVR, que apesar de não se comportar como um mediador da ocorrência de SPT e tipo de tratamento, pode apresentar outros impactos na evolução clínica do paciente.

O tratamento com rivaroxabana conferiu menor risco de TVR hipoeecóico.

Os marcadores inflamatórios IL-6, IL-8, TNF- α e as MMPs 9 e 10 não estiveram associados à SPT, à presença do TVR e às características ecogênicas avaliadas pelo GSM, relacionados ou não ao tipo de tratamento anticoagulante.

O marcador de hipercoagulabilidade Dímero-D não apresentou associação com a SPT, TVR e GSM, relacionado ou não ao tipo de tratamento anticoagulante.

9. REFERÊNCIAS

1. Loscalzo J. An Overview of Thrombolytic Agents. *Chest* [Internet]. 1990;97(4):117S-123S. Available from: http://dx.doi.org/10.1378/chest.97.4_Supplement.117S
2. Markel A. Origin and natural history of deep vein thrombosis of the legs. *Semin Vasc Med*. 2005;5(1):65–74.
3. Brandão GMS, Sobreira ML, Malgor RD, Rollo HA. Recanalization rates after acute deep vein thrombosis: A single-center experience using a newly proposed vein diameter variation index. *Ann Vasc Surg* [Internet]. 2014;28(7):1751–60. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.avsg.2014.05.013>
4. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2017 Update. Vol. 135, *Circulation*. 2017. 146–603 p.
5. Huang W, Goldberg RJ, Anderson FA, Kiefe CI, Spencer FA. Secular trends in occurrence of acute venous thromboembolism: The worcester VTE study (1985-2009). *Am J Med*. 2014;127(9):829-839.e5.
6. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: A 25-year population-based study. *Arch Intern Med*. 1998;158(6):585–93.
7. Spencer FA, Emery C, Lessard D, Anderson F, Emani S, Aragam J, et al. The Worcester Venous Thromboembolism study: A population-based study of the clinical epidemiology of venous thromboembolism. *J Gen Intern Med*. 2006;21(7):722–7.
8. Næss IA, Christiansen SC, Romundstad P, Cannegieter SC, Rosendaal FR, Hammerstrøm J. Incidence and mortality of venous thrombosis: A population-based study. *J Thromb Haemost*. 2007;5(4):692–9.
9. Heit JA. Epidemiology of venous thromboembolism - nrcardio.2015.83.pdf. *Nat Rev Cardiol*. 2015;12(8):464–74.
10. Engelhorn ALV, Garcia ACF, Cassou MF, Engelhorn CA. Profilaxia da trombose venosa profunda - estudo epidemiológico em um hospital escola. *J vasc bras*. 2002;1(2):97–102.
11. Rosendaal FR. Risk factors for venous thrombotic disease. In: *Thrombosis and Haemostasis*. 1999. p. 82(2):610-9.
12. Morange PE, Tregouet DA. Deciphering the molecular basis of venous thromboembolism: Where are we and where should we go? *Br J Haematol*. 2010;148(4):495–506.
13. Rizzatti EG, Franco RF. Tratamento do tromboembolismo venoso. In: *Medicina*. 2001. p. 34:269-275.
14. Caiafa J S de BM. Programa de profilaxia do tromboembolismo venoso do Hospital Naval Marcílio Dias: um modelo de educação continuada. *J vasc bras*. 2002;1:103-112.
15. Vandenbroucke JP, Koster T, Rosendaal FR, Briët E, Reitsma PH, Bertina RM.

- Increased risk of venous thrombosis in oral-contraceptive users who are carriers of factor V Leiden mutation. *Lancet*. 1994;344(8935):1453–7.
16. Geerts WH, Bergqoist D, Pineo GF, Samumu CM. Prevention of Venous Thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133:381S-453S.
 17. Maffei FHDA, Sato AC, Filho FT, da Silva SC, Atallah A. Effect of the implementation of a guideline for venous thromboembolism prophylaxis in surgical patients. *Rev Assoc Med Bras*. 2009;55(5):587–92.
 18. Beckman MG, Hooper WC, Critchley SE, Ortel TL. Venous Thromboembolism. *AMEPRE* [Internet]. 2010;38(4):S495–501. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amepre.2009.12.017>
 19. Caprini JA. Risk assessment as a guide for the prevention of the many faces of venous thromboembolism. *AJS* [Internet]. 2010;199(1):S3–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjsurg.2009.10.006>
 20. Scarvelis D, Wells PS. Diagnosis and treatment of deep-vein thrombosis. *CMAJ*. 2006;175(9):1087–92.
 21. Prandoni P, Noventa F, Lensing AWA, Prins MH, Villalta S. Post-thrombotic syndrome and the risk of subsequent recurrent thromboembolism. *Thromb Res* [Internet]. 2016;141:91–2. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2016.03.010>
 22. Di A, Frigerio B, Spadarella G, Ravani A, Sansaro D, Amato M, et al. Blood Reviews Old and new oral anticoagulants : Food , herbal medicines and drug interactions. *Blood Rev* [Internet]. 2017;31(4):193–203. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.blre.2017.02.001>
 23. Jacobs LG. Warfarin Pharmacology, Clinical Management, and Evaluation of Hemorrhagic Risk for the Elderly. *Cardiol Clin*. 2008;26(2):157–67.
 24. Pirlog AM, Pirlog CD, Maghiar MA. DOACS vs vitamin K antagonists: A comparison of phase III clinical trials and a prescriber support tool. *Open Access Maced J Med Sci*. 2019;7(7):1226–32.
 25. Kahn SR. The post-thrombotic syndrome. *Hematol Am Soc Hematol Educ Progr*. 2016;2016(1):413–8.
 26. Kahn SR. The post thrombotic syndrome. *Thromb Res*. 2011;127:S89–92.
 27. Kahn SR. Measurement properties of the Villalta scale to define and classify the severity of the post-thrombotic syndrome. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2009. p. 7(5):884-8.
 28. Kahn SR, Ginsberg JS. Relationship between Deep Venous Thrombosis and the Postthrombotic Syndrome. *Archives of Internal Medicine*. 2004. p. 164(1):17-26.
 29. Prandoni P, Kahn SR. Post-thrombotic syndrome: Prevalence, prognostication and need for progress. *British Journal of Haematology*. 2009. p. 145(3):286-95.
 30. Kahn SR, Shrier I, Julian JA, Ducruet T, Arsenault L, Miron MJ, et al. Determinants and time course of the postthrombotic syndrome after acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med*. 2008;149(10):698-707.

31. Roumen-Klappe EM, Janssen MCH, Van Rossum J, Holewijn S, Van Bokhoven MMJA, Kaasjager K, et al. Inflammation in deep vein thrombosis and the development of post-thrombotic syndrome: A prospective study. *J Thromb Haemost.* 2009;7(4):582–7.
32. Aschwanden M, Jeanneret C, Koller MT, Thalhammer C, Bucher HC, Jaeger KA. Effect of prolonged treatment with compression stockings to prevent post-thrombotic sequelae: A randomized controlled trial. *J Vasc Surg.* 2008;47(5):1015–21.
33. González-Fajardo JA, Martín-Pedrosa M, Castrodeza J, Tamames S, Vaquero-Puerta C. Effect of the anticoagulant therapy in the incidence of post-thrombotic syndrome and recurrent thromboembolism: Comparative study of enoxaparin versus coumarin. *J Vasc Surg.* 2008;48:953–9.
34. Roumen-Klappe EM, Den Heijer M, Van Uum SHM, Van Der Ven-Jongekrijg J, Van Der Graaf FD, Wollersheim H. Inflammatory response in the acute phase of deep vein thrombosis. *J Vasc Surg.* 2002;35(4):701–6.
35. Marchena Yglesias PJ, Nieto Rodríguez JA, Serrano Martínez S, Belinchón Moya O, Cortés Carmona A, Díaz de Tuesta A, et al. Acute-phase reactants and markers of inflammation in venous thromboembolic disease: correlation with clinical and evolution parameters. *An Med Interna.* 2006 Mar;23(3):105–10.
36. Prandoni P, Lensing AWA, Prins MH, Pesavento R, Piccioli A, Sartori MT, et al. The impact of residual thrombosis on the long-term outcome of patients with deep venous thrombosis treated with conventional anticoagulation. *Semin Thromb Hemost.* 2015;41(2):133–40.
37. Vedantham S. Valvular dysfunction and venous obstruction in the post-thrombotic syndrome. *Thromb Res.* 2009;123:S62-5.
38. Kahn SR, Shbaklo H, Lamping DL, Holcroft CA, Shrier I, Miron MJ, et al. Determinants of health-related quality of life during the 2 years following deep vein thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2008;6(7):1105–12.
39. Tick LW, Doggen CJM, Rosendaal FR. Predictors of the post-thrombotic syndrome with non-invasive venous examinations in patients 6 weeks after a first episode of deep vein thrombosis. 2010;2685–92.
40. Kahn SR, Comerota AJ, Cushman M, Evans NS, Ginsberg JS, Goldenberg NA, et al. The postthrombotic syndrome: Evidence-based prevention, diagnosis, and treatment strategies: A scientific statement from the American heart association. *Circulation.* 2014;130(18):1636–61.
41. Kahn SR, Kearon C, Julian JA, Mackinnon B, Kovacs MJ, Wells P, et al. Predictors of the post-thrombotic syndrome during long-term treatment of proximal deep vein thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2005;3(4):718–23.
42. Wik HS, Enden TR, Ghanima W, Engeseth M, Kahn SR, Sandset PM. Diagnostic scales for the post-thrombotic syndrome. *Thromb Res.* 2018;164:110–5.
43. Ende-verhaar YM, Tick LW, Klok FA, Huisman M V, Rosendaal FR, Cannegieter SC. Post-thrombotic syndrome: Short and long-term incidence and risk factors. *Thromb Res.* 2019;177(February):102–9.

44. Brandjes DPM, Büller HR, Heijboer H, Huisman M V., De Rijk M, Jagt H, et al. Randomised trial of effect of compression stockings in patients with symptomatic proximal-vein thrombosis. *Lancet*. 1997;349(9054):759–62.
45. Partsch H, Kaulich M, Mayer W. Immediate mobilisation in acute vein thrombosis reduces post-thrombotic syndrome. *Int Angiol*. 2004;23(3):206–12.
46. Musani MH, Matta F, Yaekoub AY, Liang J, Hull RD, Stein PD. Venous compression for prevention of postthrombotic syndrome: A meta-analysis. *American Journal of Medicine*. 2010. p. 123(8):735-40.
47. Kahn SR, Shapiro S, Wells PS, Rodger MA, Kovacs MJ, Anderson DR, et al. Compression stockings to prevent post-thrombotic syndrome: A randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2014;383(9920):880–8.
48. Van Dongen CJJ, Prandoni P, Frulla M, Marchiori A, Prins MH, Hutten BA. Relation between quality of anticoagulant treatment and the development of the postthrombotic syndrome. *J Thromb Haemost*. 2005;3(5):939–42.
49. Chitsike RS, Rodger MA, Kovacs MJ, Betancourt MT, Wells PS, Anderson DR, et al. Risk of post-thrombotic syndrome after subtherapeutic warfarin anticoagulation for a first unprovoked deep vein thrombosis: Results from the REVERSE study. *J Thromb Haemost*. 2012;10(10):2039–44.
50. Coleman CI, Beyer-Westendorf J, Bunz TJ, Mahan CE, Spyropoulos AC. Postthrombotic Syndrome in Patients Treated With Rivaroxaban or Warfarin for Venous Thromboembolism. *Clin Appl Thromb*. 2018 May 1;24(4):575–82.
51. Perzborn E, Strassburger J, Wilmen A, Pohlmann J, Roehrig S, Schlemmer KH, et al. In vitro and in vivo studies of the novel antithrombotic agent BAY 59-7939 - An oral, direct Factor Xa inhibitor. *J Thromb Haemost*. 2005;3(3):514–21.
52. Cheung YW, Middeldorp S, Prins MH, Pap AF, Lensing AWA, ten Cate-Hoek AJ, et al. Post-thrombotic syndrome in patients treated with rivaroxaban or enoxaparin/vitamin K antagonists for acute deep-vein thrombosis. *Thromb Haemost*. 2016 Dec 2;116(10):733–8.
53. Jeraj L, Jezovnik MK, Poredos P. Insufficient Recanalization of Thrombotic Venous Occlusion — Risk for Postthrombotic Syndrome. *J Vasc Interv Radiol*. 2017;28(7):941–4.
54. Utne KK, Dahm A, Wik HS, Jelsness-Jørgensen LP, Sandset PM, Ghanima W. Rivaroxaban versus warfarin for the prevention of post-thrombotic syndrome. *Thromb Res*. 2018 Mar 1;163:6–11.
55. Søgaard M, Nielsen PB, Skjøth F, Kjældgaard JN, Coleman CI, Larsen TB. Rivaroxaban Versus Warfarin and Risk of Post-Thrombotic Syndrome Among Patients with Venous Thromboembolism. Vol. 131, *American Journal of Medicine*. Elsevier Inc.; 2018. 787-794.e4 p.
56. Bouman AC, Smits JJM, Ten Cate H, Ten Cate-Hoek AJ. Markers of coagulation, fibrinolysis and inflammation in relation to post-thrombotic syndrome. *J Thromb Haemost*. 2012;10(8):1532–8.
57. Roberts LN, Patel RK, Chitongo PB, Bonner L, Arya R. Presenting D-dimer and early symptom severity are independent predictors for post-thrombotic syndrome

- following a first deep vein thrombosis. *Br J Haematol*. 2013;160(6):817–24.
58. Shbaklo H, Holcroft CA, Kahn SR. Levels of inflammatory markers and the development of the post-thrombotic syndrome. *Thromb Haemost*. 2009;101(3):505–12.
 59. Hou H, Ge Z, Ying P, Dai J, Shi D, Xu Z, et al. Biomarkers of deep venous thrombosis. *J Thromb Thrombolysis*. 2012;34(3):335–46.
 60. Esmon CT. The impact of the inflammatory response on coagulation. *Thromb Res*. 2004;114(5-6):321–7.
 61. Tsai AW, Cushman M, Rosamond WD, Heckbert SR, Tracy RP, Aleksic N, et al. Coagulation factors, inflammation markers, and venous thromboembolism: The longitudinal investigation of thromboembolism etiology (LITE). *Am J Med*. 2002;113(8):636–42.
 62. Jezovnik MK, Poredos P. Idiopathic venous thrombosis is related to systemic inflammatory response and to increased levels of circulating markers of endothelial dysfunction. *Int Angiol*. 2010;29(3):226–31.
 63. Fox EA, Kahn SR. The relationship between inflammation and venous thrombosis. A systematic review of clinical studies. *Thrombosis and Haemostasis*. 2005. p. 94(2):362–5.
 64. Poredos P, Jezovnik MK. The role of inflammation in venous thromboembolism and the link between arterial and venous thrombosis. *International Angiology*. 2007. p. 26(4):306–11.
 65. Van Aken BE, Reitsma PH, Rosendaal FR. Interleukin 8 and venous thrombosis: Evidence for a role of inflammation in thrombosis. *Br J Haematol*. 2002;116(1):173–7.
 66. Poredos P, Kaja M. In patients with idiopathic venous thrombosis, interleukin-10 is decreased and related to endothelial dysfunction. 2011;596–602.
 67. Baldwin MJ, Moore HM, Rudarakanchana N, Gohel M, Davies AH. Post-thrombotic syndrome: A clinical review. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2013. p. 1(5):795–805.
 68. DeRoo S, Deatrick KB, Henke PK. The vessel wall: A forgotten player in post thrombotic syndrome. *Thrombosis and Haemostasis*. 2010. p. 104(4):681–92.
 69. Metz AK, Diaz JA, Obi AT, Wakefield TW, Myers DD, Henke PK. Venous Thrombosis and Post-Thrombotic Syndrome: From Novel Biomarkers to Biology. *Methodist Debaquey Cardiovasc J*. 2018;14(3):173–81.
 70. Mazetto BM, Orsi FL, Barnabé A, De Paula É V., Flores-Nascimento MC, Annichino-Bizzacchi JM. Increased ADAMTS13 activity in patients with venous thromboembolism. *Thromb Res*. 2012;130(6):889–93.
 71. Bittar LF, Silva LQ da, Orsi FL de A, Zapponi KCS, Mazetto B de M, Paula EV de, et al. Increased inflammation and endothelial markers in patients with late severe post-thrombotic syndrome. *PLoS One*. 2020;15(1):e0227150.
 72. Bouman AC, Cheung YW, Spronk HM, Schalkwijk CG, Ten Cate H, Ten Wolde M, et al. Biomarkers for post thrombotic syndrome: A case-control study. *Thromb*

- Res [Internet]. 2014;134(2):369–75. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2014.06.010>
73. Wojcik BM, Wroblewski SK, Hawley AE, Wakefield TW, Myers DD, Diaz JA. Interleukin-6: A potential target for post-thrombotic syndrome. *Ann Vasc Surg* [Internet]. 2011;25(2):229–39. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.avsg.2010.09.003>
 74. Stain M, Schönauer V, Minar E, Bialonczyk C, Hirschl M, Weltermann A, et al. The post-thrombotic syndrome: Risk factors and impact on the course of thrombotic disease. *J Thromb Haemost*. 2005;3:2671–2676.
 75. Latella J, Desmarais S, Miron MJ, Roussin A, Joyal F, Kassis J, et al. Relation between D-dimer level, venous valvular reflux and the development of post-thrombotic syndrome after deep vein thrombosis. *J Thromb Haemost*. 2010;8:2169–2175.
 76. Pottier P, Fouassier M, Hardouin JB, Volteau C, Planchon B. D-dimers, thrombin-antithrombin complexes, and risk factors for thromboembolism in hospitalized patient. *Clin Appl Thromb*. 2009;15(6):666–75.
 77. Mosevoll KA, Lindås R, Tvedt THA, Bruserud O, Reikvam H. Altered plasma levels of cytokines, soluble adhesion molecules and matrix metalloproteases in venous thrombosis. *Thromb Res*. 2015;136(1):30–9.
 78. Deatrick KB, Luke CE, Elflin MA, Sood V, Baldwin J, Upchurch GR, et al. The effect of matrix metalloproteinase 2 and matrix metalloproteinase 2/9 deletion in experimental post-thrombotic vein wall remodeling. *J Vasc Surg*. 2013;58(5):1–14.
 79. Deatrick KB, Obi A, Luke CE, Elflin MA, Sood V, Upchurch GR, et al. Matrix metalloproteinase-9 deletion is associated with decreased mid-term vein wall fibrosis in experimental stasis DVT. *Thromb Res*. 2013;132(3):360–6.
 80. Soares RDA, Matielo MF, Nogueira P, Cardoso F, Neto B, Almeida D, et al. Comparison of the recanalization rate and postthrombotic syndrome in patients with deep venous thrombosis treated with rivaroxaban or warfarin. *Surgery*. 2019;166(6):1076–83.
 81. Dronkers CEA, Mol GC, Maraziti G, van de Ree MA, Huisman M V., Becattini C, et al. Predicting Post-Thrombotic Syndrome with Ultrasonographic Follow-Up after Deep Vein Thrombosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thromb Haemost*. 2018 Aug 4;118(08):1428–38.
 82. Prandoni P. Acquired Risk Factors for Venous Thromboembolism in Medical Patients. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program*. 2005;458–61.
 83. Meissner MH, Zierler BK, Bergelin RO, Chandler WL, Strandness DE. Coagulation, fibrinolysis, and recanalization after acute deep venous thrombosis. *J Vasc Surg*. 2002;35:278–85.
 84. Meissner MH, Manzo RA, Bergelin RO, Markel A, Strandness DE. Deep venous insufficiency: The relationship between lysis and subsequent reflux. *J Vasc Surg*. 1993;18(4):596–608.
 85. Rennenberg RJMW. Oral anticoagulants, effect on thrombus resolution and

- post-thrombotic syndrome. *Phlebology*. 2016;31:24–7.
86. Wakefield T, Salles-Cunha S. Duplex ultrasound scanning for acute venous disease. In: *Handbook of Venous Disorders*. CRC Press; 2008.
 87. Sumner DS, Strandness DE, Baker DW. The Ultrasonic Velocity Detector in a Clinical Study of Venous Disease. *Arch Surg*. 1968;97(1):75–80.
 88. Talbot SR, others. Use of real-time imaging in identifying deep venous obstruction: a preliminary report. *Bruit*. 1982;6(41–42):9.
 89. Linkins LA, Stretton R, Probyn L, Kearon C. Interobserver agreement on ultrasound measurements of residual vein diameter, thrombus echogenicity and Doppler venous flow in patients with previous venous thrombosis. *Thromb Res*. 2006;117(3):241–7.
 90. Cassou Birckholz MF, Engelhorn CA, Salles-Cunha SX, Engelhorn AL, Casagrande Zanoni C, Gosalan CJ, et al. Assessment of venous thrombus time of progression by gray-scale median analysis. *Int Angiol*. 2011;30(1):79–87.
 91. Barzilai B, Eisen HE. Intravascular thrombosis: Definitive detection by quantitative tissue characterization in vitro. *J Clin Ultrasound*. 1989;17(8):579–84.
 92. Fowlkes JB, Strieter RM, Downing LJ, Brown SL, Saluja A, Salles-Cunha S, et al. Ultrasound echogenicity in experimental venous thrombosis. *Ultrasound Med Biol*. 1998;24(8):1175–82.
 93. Lal BK, Hobson RW, Pappas PJ, Kubicka R, Hameed M, Chakhtura EY, et al. Pixel distribution analysis of B-mode ultrasound scan images predicts histologic features of atherosclerotic carotid plaques. *J Vasc Surg*. 2002;35(6):1210–7.
 94. Biasi GM, Froio A, Diethrich EB, Deleo G, Galimberti S, Mingazzini P, et al. Carotid plaque echolucency increases the risk of stroke in carotid stenting: The imaging in carotid angioplasty and risk of stroke (ICAROS) study. *Circulation*. 2004;110(6):756–62.
 95. Lal BK, Hobson RW, Hameed M, Pappas PJ, Padberg FT, Jamil Z, et al. Noninvasive identification of the unstable carotid plaque. *Ann Vasc Surg*. 2006;20(2):167–74.
 96. Marks NA, Ascher E, Hingorani AP, Shiferson A, Puggioni A. Gray-scale median of the atherosclerotic plaque can predict success of lumen re-entry during subintimal femoral-popliteal angioplasty. *J Vasc Surg*. 2008;47(1):109–16.
 97. Cosmi B, Legnani C, Cini M, Guazzaloca G, Palareti G. D-dimer levels in combination with residual venous obstruction and the risk of recurrence after anticoagulation withdrawal for a first idiopathic deep vein thrombosis. *ThrombHaemost* 2005; 2005;94:969–74.
 98. Siragusa S, Malato A, Anastasio R, Cigna V, Milio G, Amato C, et al. Residual vein thrombosis to establish duration of anticoagulation after a first episode of deep vein thrombosis: The Duration of Anticoagulation based on Compression Ultrasonography (DACUS) study. *Blood*. 2008;
 99. Tan M, Mos ICM, Klok FA, Huisman M V. Residual venous thrombosis as

predictive factor for recurrent venous thromboembolism in patients with proximal deep vein thrombosis : a systematic review. 2011;168–78.

100. Prandoni P, Lensing AWA, Prins MH, Bernardi E, Marchiori A, Bagatella P, et al. Residual venous thrombosis as a predictive factor of recurrent venous thromboembolism. *Ann Intern Med*. 2002 Dec 17;137(12):955–60.
101. Piovella F, Crippa L, Barone M, D'Angelo SV, Serafini S, Galli L, et al. Normalization rates of compression ultrasonography in patients with a first episode of deep vein thrombosis of the lower limbs: Association with DVT recurrence and new thrombosis. *Haematologica*. 2002;87(5):515–22.
102. Prandoni P. Risk Factors of Recurrent Venous Thromboembolism : The Role of Residual Vein Thrombosis. 2004;351–3.
103. Cosmi B, Legnani C, Iorio A, Pengo V, Ghirarduzzi A, Testa S, et al. Residual Venous Obstruction, alone and in Combination with D-Dimer, as a Risk Factor for Recurrence after Anticoagulation Withdrawal following a First Idiopathic Deep Vein Thrombosis in the Prolong Study. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2010;39(3):356–65.
104. Prandoni P, Cogo A, Bernardi E, Villalta S. A Simple Ultrasound Approach for Detection of Recurrent Proximal-Vein Thrombosis. 2015;1730–6.
105. Steffel CN, Brown R, Korcarz CE, Varghese T, Stein JH, Wilbrand SM, et al. Influence of Ultrasound System and Gain on Grayscale Median Values. *J Ultrasound Med*. 2019;38(2):307–19.
106. Mitchell CC, Stein JH, Cook TD, Salamat S, Wang X, Varghese T, et al. Histopathologic Validation of Grayscale Carotid Plaque Characteristics Related to Plaque Vulnerability. *Ultrasound Med Biol*. 2017;43(1):129–37.
107. El-Barghouty N, Geroulakos G, Nicolaides A, Androulakis A, Bahai V. Computer-Assisted Carotid Plaque Characterisation*. 1995;393:389–93.
108. Mazetto BM, Orsi FLA, Silveira SAF, Fernando L, Flores-nascimento MC, Zapponi KCS, et al. Severe postthrombotic syndrome is associated with characteristic sonographic pattern of the residual thrombosis. 2016;1–6.
109. Mazetto BM, Orsi FLA, Silveira SAF, Bittar LF, Flores-nascimento MMC, Zapponi KCS, et al. Residual Vein Thrombosis Echogenicity Is Associated to the Risk of DVT Recurrence: A Cohort Study. *Clin Appl Thromb*. 2017;1–6.
110. Yun KH, Mintz GS, Farhat N, Marso SP, Margolis MP, Templin B, et al. Relation Between Angiographic Lesion Severity , Vulnerable Plaque Morphology and Future Adverse Cardiac Events (from the Providing Regional Observations to Study Predictors of Events in the Coronary Tree Study). *Am J Cardiol*. 2012;110:471–477.
111. Mazetto B de M. Evaluation of presence and echogenicity of the residual thrombus in the late phase of venous thrombosis and its association with post-thrombotic syndrome and recurrent disease. Universidade Estadual de Campinas; 2016.
112. Kahn SR, Desmarais S, Ducruet T, Arsenault L, Ginsberg JS. Comparison of the Villalta and Ginsberg clinical scales to diagnose the post-thrombotic syndrome:

- Correlation with patient-reported disease burden and venous valvular reflux [9]. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2006 Apr;4(4):907–8. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1538-7836.2006.01824.x>
113. Haig Y, Enden T, Grotta O, Klow N-E, Slagsvold CE, Ghanima W, et al. Additional catheter-directed thrombolysis for high proximal deep vein thrombosis; 5 year results of a randomized controlled trial (the CaVenT study). *J Thromb Haemost*. 2015;13:1–997.
 114. Enden T, Haig Y, Kløw NE, Slagsvold CE, Sandvik L, Ghanima W, et al. Long-term outcome after additional catheter-directed thrombolysis versus standard treatment for acute iliofemoral deep vein thrombosis (the CaVenT study): A randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;379(9810):31–8.
 115. Kahn SR, Partsch H, Vedantham S, Prandoni P, Kearon C. Definition of post-thrombotic syndrome of the leg for use in clinical investigations: A recommendation for standardization. *J Thromb Haemost*. 2009;7(5):879–83.
 116. MacDougall DA, Feliu AL, Boccuzzi SJ, Lin J. Economic burden of deep-vein thrombosis, pulmonary embolism, and post-thrombotic syndrome. *Am J Heal Pharm*. 2006;63:S5-15.
 117. Ashrani AA, Heit JA. Incidence and cost burden of post-thrombotic syndrome. Vol. 28, *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2009. p. 465–76.
 118. Ramacciotti E, Gomes M, de Aguiar ET, Caiafa JS, de Moura LK, Araújo GR, et al. A cost analysis of the treatment of patients with post-thrombotic syndrome in Brazil. *Thromb Res*. 2006;118(6):699–704.
 119. Rodger MA, Kahn SR, Le Gal G, Solymoss S, Chagnon I, Anderson DR, et al. Inter-observer reliability of measures to assess the post-thrombotic syndrome. Vol. 100, *Thrombosis and Haemostasis*. 2008. p. 164–6.
 120. Amin EE, Bistervels IM, Meije K, Tick LW et al. Reduced incidence of vein occlusion and postthrombotic syndrome after immediate compression for deep vein thrombosis. Vol. 132, *Blood*. 2018.
 121. Haas S, Cate H Ten, Accetta G, Angchaisuksiri P, Bassand JP, John Camm A, et al. Quality of vitamin k antagonist control and 1-year outcomes in patients with atrial fibrillation: A global perspective from the GARFIELD-AF registry. *PLoS One*. 2016;11(10):e0164076.
 122. Ramacciotti E, Volpiani GG, Dávila R, Resende Aguiar VC, Silveira Magella FM, Fareed J. Early recanalization of veins in patients with DVT treated with rivaroxaban: Do we need to move from bedside to bench again? Vol. 37, *International Angiology*. Edizioni Minerva Medica; 2018. p. 1–3.
 123. Kuznetsov MR, Sapelkin S V, Boldin B V, Leont'ev SG, Neskhdimov LA. [Recanalization of lower-limb deep veins as an index of efficacy of treatment for acute venous thrombosis.]. *Angiol Sosud Khir*. 2016;22(3):82–8.
 124. Prandoni P, Ageno W, Mumoli N, Zanatta N, Imberti D, Visonà A, et al. Recanalization rate in patients with proximal vein thrombosis treated with the direct oral anticoagulants. *Thromb Res*. 2017;153:97–100.
 125. Bergan JJ, Schmid-Schönbein GW, Coleridge Smith PD, Nicolaides AN,

- Boisseau MR, Eklof B. Chronic venous disease. *New England Journal of Medicine*. 2006. p. 355(5):488-98.
126. Ruppert A, Steinle T, Lees M. Economic burden of venous thromboembolism: a systematic review. *J Med Econ*. 2015;14:1:65–74.
 127. Antignani PL, Allegra C, Fareed J. Treatment of deep vein thrombosis with rivaroxaban and its potential to prevent the post-thrombotic syndrome. *Int Angiol*. 2019;38(1):17–21.
 128. Varin R, Mirshahi S, Mirshahi P, Klein C, Jamshedov J, Chidiac J, et al. Whole blood clots are more resistant to lysis than plasma clots - greater efficacy of rivaroxaban. *Thromb Res*. 2013;131(3):e100–9.
 129. Carter RLR, Talbot K, Hur WS, Meixner SC, Van Der Gugten JG, Holmes DT, et al. Rivaroxaban and apixaban induce clotting factor Xa fibrinolytic activity. *J Thromb Haemost*. 2018;16(11):2276–88.
 130. Allegra C, Antignani PL. Does rivaroxaban have a fibrinolytic effect? *Acta Phlebol*. 2015;16(3):107–9.
 131. Prandoni P, Vedovetto V, Ciammaichella M, Bucherini E, Corradini S, Enea I, et al. Residual vein thrombosis and serial D-dimer for the long-term management of patients with deep venous thrombosis. *Thromb Res*. 2017 Jun 1;154:35–41.

10. ANEXOS

Anexo I – Parecer de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UNICAMP - CAMPUS CAMPINAS	
---	---

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação da prevalência de Síndrome Pós-Trombótica e dos níveis de marcadores inflamatórios e Dímero-D em pacientes após tratamento com rivaroxabana

Pesquisador: Tatiane Ferreira

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 38487114.2.0000.5404

Instituição Proponente: Centro de Hematologia e Hemoterapia - HEMOCENTRO

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio
LAL Clínica Centro de Pesquisa e Desenvolvimento Ltda

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 928.763

Data da Relatoria: 21/12/2014

Apresentação do Projeto:

A pesquisadora esclarece que a síndrome pós-trombótica (SPT) é uma complicação comum e crônica da TVP (trombose venosa profunda) de membros inferiores e, mesmo após um tratamento anticoagulante adequado, está presente em cerca de 20-50% dos pacientes após o episódio trombótico. Estudos recentes sugerem que a hipercoagulabilidade e inflamação presentes durante e após a TVP podem ter um papel importante no desenvolvimento da SPT. Atualmente, o tratamento inclui novas terapêuticas como os inibidores orais diretos do FXa e da trombina, entretanto o quanto esses novos anticoagulantes orais podem contribuir de forma positiva ou negativa no desenvolvimento da SPT ainda não foi investigado. Considerando isso, o presente protocolo pretende analisar a prevalência de SPT em 113 pacientes com diagnóstico de TVP proximal de membros inferiores tratados com a rivaroxabana, um inibidor oral direto de FXa. Além disso, serão analisados os níveis de marcadores inflamatórios sistêmicos (TNF-, IL-6, IL-8) e de hipercoagulabilidade (Dímero-D), correlacionando-os com as diferentes classes de gravidade da SPT (escala de Villalta). Esses resultados serão comparados a um grupo de pacientes com TVP proximal de membros inferiores e tratados com heparina e warfarina. Também serão utilizados os dados de prontuário e resultado da ultrassonografia realizadas.

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126			
Bairro: Barão Geraldo		CEP: 13.083-887	
UF: SP	Município: CAMPINAS		
Telefone: (19)3521-8936	Fax: (19)3521-7187	E-mail: cep@fcm.unicamp.br	

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UNICAMP - CAMPUS CAMPINAS



Continuação do Parecer: 928.763

Objetivo da Pesquisa:

Investigar a prevalência da SPT e marcadores inflamatórios e de hipercoagulabilidade em pacientes com antecedente de TVP de membros inferiores tratados com rivaroxabana, comparando-os a pacientes tratados com enoxaparina e warfarina.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Quanto aos procedimentos do estudo, trata-se de pesquisa de baixo risco, havendo entretanto o desconforto da coleta de exames de sangue para os exames "in vitro". Foram minimizados os riscos éticos como autonomia (somente serão incluídos indivíduos entre 18 e 70 anos) e relação de dependência (direito a negar-se sem prejuízo no tratamento recebido), além de serem assegurados aspectos como sigilo, voluntariedade, beneficência e não maleficência.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de estudo exploratório, em parte retrospectivo (revisão de prontuários) e em parte prospectivo (estudos "in vitro") de avaliação da prevalência de SPT e de marcadores inflamatórios e de hipercoagulabilidade em pacientes com história prévia de TVP proximal de membros inferiores tratados com rivaroxabana. O estudo é interessante, de relevância social e bem estruturado quanto aos métodos.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Protocolo acompanhado de folha de rosto devidamente preenchida e assinada pela pesquisadora e pela Dra. Joyce Bizzacchi, coordenadora do Hemocentro/Unicamp, além de autorização emitida pelo responsável pela instituição LAL Clínica, Pesquisa e Desenvolvimento Ltda, localizada na cidade de Valinhos e indicada como coparticipante ligada ao CEP da Faculdade de Medicina de Jundiaí. Resumo das informações gerada pela PB com todos os itens preenchidos, incluindo cronograma e orçamento adequados. Também foi anexada brochura da pesquisadora (projeto de doutorado pela FCM/Unicamp). O TCLE segue o modelo disponibilizado pelo CEP e foi adequado após considerações da relatoria.

Recomendações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Nos pareceres anteriores (886.965 e 905.111) as seguintes pendências foram listadas:

1. A pesquisadora informa, no resumo das informações geradas pela PB, que há um grupo único de 113 indivíduos, entretanto nos métodos e no objetivo primário é informado que serão comparados dois grupos de pacientes com TVP proximal de membros inferiores, um tratado com a

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126		CEP: 13.083-887
Bairro: Barão Geraldo		
UF: SP	Município: CAMPINAS	
Telefone: (19)3521-8936	Fax: (19)3521-7187	E-mail: cep@fcm.unicamp.br

**COMITÊ DE ÉTICA EM
PESQUISA DA UNICAMP -
CAMPUS CAMPINAS**



Continuação do Parecer: 928.763

rivaroxabana e outro com heparina e warfarina. Solicita-se esclarecer e adequar.

Análise: pendência atendida. Em carta resposta, a pesquisadora esclarece que o presente estudo terá grupo único de participantes e que a comparação entre diferentes tipos de tratamento se dará pela análise de dados obtidos anteriormente no mesmo serviço e publicados na literatura.

2. O protocolo prevê armazenamento de material biológico, entretanto não foi encaminhado regulamento do biorrepositório específico deste estudo (resolução 441/2011, item VI.2.IV). É importante que a pesquisadora diferencie entre retenção de amostras (p.ex., para repetição de ensaios) até o final do estudo, com seu descarte a seguir, de armazenamento visando a possibilidade de novos estudos (p.ex., para realização de técnicas não previstas no protocolo original) além do término da presente pesquisa.

Análise: pendência atendida. A pesquisadora esclareceu que de fato pretende armazenar amostras para estudos futuros e foi anexada versão final do regulamento do biorrepositório específico para este estudo contendo o seu nome.

3. Não ficou clara a discussão sobre os benefícios diretos aos participantes. Na brochura da pesquisadora e no resumo das informações geradas pela PB consta que "poderá haver benefícios imediatos para os participantes da pesquisa, visto que poderão ocorrer intervenções na conduta médica após a obtenção dos dados de correlação clínico-laboratoriais obtidos", enquanto no TCLE o texto indicado infere que haverá apenas o benefício coletivo futuro. Solicita-se adequar.

Análise: Pendência atendida. A pesquisadora deixou claro no TCLE que o sujeito de pesquisa poderá ter benefícios diretos em sua participação no estudo.

4. No TCLE, formatar as duas últimas páginas de modo que o texto do consentimento dado pelo paciente e o da responsabilidade do pesquisador constem na mesma folha (resolução 466/2012, item IV.5.d).

Análise: pendência atendida.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br

COMITÊ DE ÉTICA EM
PESQUISA DA UNICAMP -
CAMPUS CAMPINAS



Continuação do Parecer: 928.763

Considerações Finais a critério do CEP:

- O sujeito de pesquisa deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado.
- O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado.
- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado. Se o pesquisador considerar a descontinuação do estudo, esta deve ser justificada e somente ser realizada após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou. O pesquisador deve aguardar o parecer do CEP quanto à descontinuação, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de uma estratégia diagnóstica ou terapêutica oferecida a um dos grupos da pesquisa, isto é, somente em caso de necessidade de ação imediata com intuito de proteger os participantes.
- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.
- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial.
- Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente seis meses após a data deste parecer de aprovação e ao término do estudo.

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br

COMITÊ DE ÉTICA EM
PESQUISA DA UNICAMP -
CAMPUS CAMPINAS



Continuação do Parecer: 928.763

CAMPINAS, 06 de Janeiro de 2015

Assinado por:
Renata Maria dos Santos Celeghini
(Coordenador)

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br

Anexo II – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título da pesquisa: “Avaliação da prevalência de Síndrome Pós-Trombótica e dos níveis de marcadores inflamatórios e Dímero-D em pacientes após tratamento com rivaroxabana”

Pesquisadores Responsáveis: Tatiane Ferreira e Profa. Dra. Joyce Maria Annichino Bizzacchi

Número do CAAE: 38487114.2.0000.5404

Você está sendo convidado a participar como voluntário de um estudo. Este documento, chamado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, visa assegurar seus direitos e deveres como participante e é elaborado em duas vias, uma que deverá ficar com você e outra com o pesquisador.

Por favor, leia com atenção e calma, aproveitando para esclarecer suas dúvidas. Se houverem perguntas antes ou mesmo depois de assiná-lo, você poderá esclarecê-las com o pesquisador. Se preferir, pode levar para casa e consultar seus familiares ou outras pessoas antes de decidir participar. Se você não quiser participar ou retirar sua autorização, a qualquer momento, não haverá nenhum tipo de penalização ou prejuízo.

Justificativa e objetivos:

Este estudo pretende quantificar a presença e a atividade de alguns fatores da coagulação em pessoas que tenham tido trombose venosa e avaliar se esses fatores prevalecem em pessoas com síndrome pós-trombótica. Os resultados podem nos mostrar qual é o melhor tipo de medicamento para o tratamento.

Procedimentos:

Participando do estudo você está sendo convidado a: comparecer ao hospital ou clínica médica para realização de uma coleta de amostra de sangue de aproximadamente 10 mL que será utilizada para quantificação da atividade desses fatores, para ser avaliado clinicamente e responder um questionário para levantamento de dados.

Desconfortos e riscos:

Você não deve participar deste estudo se: tiver que continuar com o uso de medicamentos anticoagulantes por tempo indeterminado a critério de seu médico; possuir trombose em local incomum (ex. braços); presença de neoplasia ou história de câncer nos últimos 5 anos, doenças inflamatórias ou infecciosas; doenças renais, hepáticas ou reumatológicas; síndrome do anticorpo antifosfolipídio; estar usando corticosteroides no momento da coleta de sangue; estar grávida ou período pós-parto; ter participado de outro estudo nos últimos 365 dias.

Os riscos a que você estará sujeito ao participar da coleta de sangue são hematoma (mancha roxa) e/ou pequena dor no local da punção venosa. Este estudo não oferecerá aos participantes da pesquisa outros riscos importantes.

O estudo poderá ser suspenso se algum risco ou dano à sua saúde for percebido. Você, como participante voluntário, estará livre para negar-se a participar ou desistir do estudo a qualquer momento, mesmo que inicialmente tenha concordado em fazê-lo. Caso você não concorde ou desista, a qualquer momento, não haverá nenhum prejuízo ao tratamento da sua doença em curso.

Benefícios:

A sua participação neste estudo contribuirá para que se possa ter conhecimento se o tipo de tratamento utilizado por você quando teve a trombose é capaz de diminuir ou não a possibilidade de desenvolvimento da Síndrome Pós-Trombótica (doença que pode vir a ocorrer após o episódio da trombose) e, se esse tratamento também possui um efeito anti-inflamatório, importante para a doença.

Esse conhecimento irá ajudar na determinação de qual tipo de tratamento é melhor: o utilizado por você ou outro também já existente.

Desta forma, poderá haver benefícios imediatos a você, pois os resultados desta pesquisa poderão mudar a conduta médica perante a continuação de seu tratamento.

Acompanhamento e assistência:

Caso a sua participação nesta pesquisa resulte em danos diretamente atribuíveis, você terá sua assistência garantida na Unicamp, assim como a indenização por estes danos.

Sigilo e privacidade:

Você tem a garantia de que sua identidade será mantida em sigilo e nenhuma informação será dada a outras pessoas que não façam parte da equipe de pesquisadores. Na divulgação dos resultados deste estudo, seu nome não será citado.

Ressarcimento:

Não haverá reembolso de gastos com transporte e alimentação, em consequência da convocação para comparecimento ao complexo hospitalar ou clínica médica. Você terá que comparecer a uma ou duas visitas ao hospital ou clínica médica para realização da coleta de sangue e exame de ultrassom, as quais serão agendadas conforme sua possibilidade.

Armazenamento de material:

O material sanguíneo (plasma) colhido neste estudo será utilizado somente para os objetivos propostos e gostaríamos de saber se você concorda que seu plasma possa ser armazenado. Por favor, responda:

() concordo em participar do presente estudo, porém NÃO AUTORIZO o armazenamento do meu material biológico, devendo o mesmo ser descartado ao final desta pesquisa.

() concordo em participar do presente estudo e AUTORIZO o armazenamento do meu material biológico, sendo necessário meu consentimento a cada nova pesquisa, que deverá ser aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) institucional e, se for o caso, pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP).

() concordo em participar do presente estudo e AUTORIZO o armazenamento do meu material biológico, dispensando meu consentimento a cada nova pesquisa, que deverá ser aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP)

institucional e, se for o caso, pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP).

Em caso de falecimento ou condição incapacitante, os direitos sobre o material armazenado deverão ser dados a: _____.

Contato:

Em caso de dúvidas sobre o estudo, você poderá entrar em contato com Tatiane Ferreira (19) 99236-2671 ou Dra. Joyce M. Annichino Bizzacchi (19) 3521-8601.

Em caso de denúncias ou reclamações sobre sua participação no estudo, você pode entrar em contato com a secretaria do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP): Rua: Tessália Vieira de Camargo, 126; CEP 13083-887 Campinas – SP; telefone (19) 3521-8936; fax (19) 3521-7187; e-mail: cep@fcm.unicamp.br

Consentimento livre e esclarecido:

Após ter lido este documento e ter sido esclarecimento sobre a natureza da pesquisa, seus objetivos, métodos, benefícios previstos, potenciais riscos e ou incômodos que esta possa acarretar, aceito participar:

Nome do(a) participante:

_____ Data: ____/____/____.

(Assinatura do participante ou nome e assinatura do responsável)

Responsabilidade do Pesquisador:

Asseguro ter cumprido as exigências da resolução 466/2012 CNS/MS e complementares na elaboração do protocolo e na obtenção deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Asseguro, também, ter explicado e fornecido uma cópia deste documento ao participante. Informo que o estudo foi aprovado pelo CEP perante o qual o projeto foi apresentado. Comprometo-me a utilizar o material e os dados obtidos nesta pesquisa exclusivamente para as finalidades previstas neste documento ou conforme o consentimento dado pelo participante.

_____ Data ____/____/____.

(Tatiane Ferreira)

Anexo III – Questionário padrão utilizado na entrevista dos pacientes



Avaliação do Paciente com Histórico de Trombose			
Nome do Paciente: _____			
Sexo: ☐ Feminino 0 ☐ Masculino 1		Código: _____	Código Unicamp: _____
Idade na época da trombose: _____		Data de Nascimento: ____/____/____	
Data do diagnóstico da trombose: ____/____/____			
Data da coleta dos dados: ____/____/____			
Forma de coleta de dados: ☐ Paciente-0 ☐ Outros-1			
Cirurgião Vascular / médico responsável: _____			
Endereço: _____ nº _____ compl. _____			
Cidade/ estado: _____		CEP: _____	
Telefone: () _____		Celular: () _____	
E-mail: _____		Profissão: _____	
Escolaridade: ☐ ausente 0 ☐ 1o Grau 1 ☐ 2o Grau 2 ☐ 3o Grau 3			
Origem étnica: ☐ Branco 0 ☐ Afrodescendente 1 ☐ Oriental 2 ☐ Outros 3			
Tipo de trombose: ☐ TEV 0 ☐ OAA 1 ☐ IAM 2			
Número de episódios:			
Locais de ocorrência:		TV Cerebral ☐ 13	Sem Informação ☐ 20
MIE distal ☐ 1	TEP ☐ 7	TV Mesent ☐ 14	TVP outras localizações ☐ 21
MIE proxi ☐ 2	TV Cava ☐ 8	TV Esplênica ☐ 15	AVC indeterminado ☐ 22
MID distal ☐ 3	TV porta ☐ 9	TVS MIE ☐ 16	TIA ☐ 23
MID proxi ☐ 4	TV retina ☐ 10	TVS MID ☐ 17	AVC arterial ☐ 24
MSE ☐ 5	TV Renal ☐ 11	TVS MSE ☐ 18	TA retina ☐ 25
MSD ☐ 6	TV SNC ☐ 12	TVS MSD ☐ 19	TA Renal ☐ 26
Característica: ☐ Espontânea- 0 ☐ Provocada -1		Confirmação por imagem: ☐ Sim-0 ☐ Não-1	
Fatores desencadeantes ou doenças associadas à época da trombose:			
Imobilização nos 3 meses prévios : 1 ☐ Sim ☐ Não			
Pequenos traumas de membros inferiores (nas 2 semanas prévias) 2 ☐ Sim ☐ Não			
Internação por motivos clínicos por mais de 3 dias (nos 3 meses prévios) 3 ☐ Sim ☐ Não			
Infecção (abscesso) localizada próximo à trombose 4 ☐ Sim ☐ Não			
Viagens nas últimas duas semanas ☐ Não ☐ Avião-5 ☐ Carro-6 ☐ Ônibus-7 ☐ Trem-8			
Duração da viagem: _____ horas			
Cirurgia (c/ mais de 30 minutos de duração anestesia geral, peridural ou raqui nos últimos 3 meses) 9 ☐ Sim ☐ Não			
Quimioterapia (nos 3 meses prévios): 10 ☐ Sim ☐ Não			
Neoplasia em atividade ou no último ano: 11 ☐ Sim ☐ Não			
Doença autoimune: 12 ☐ Sim ☐ Não			
Uso de anticoncepcional (uso no momento da TEV) 13 ☐ Sim ☐ Não			
Tempo: _____		Qual: _____	



	Terapia de reposição hormonal (atual): 14 ☐ Sim ☐ Não
	Estímulo hormonal para coleta de óvulos 15 ☐ Sim ☐ Não
	Período gestacional: 16 ☐ Sim ☐ Não
	☐ 1º trimestre 17 ☐ 2º trimestre 18 ☐ 3º trimestre 19
	Pós-parto (até 3 meses): 20 ☐ Sim ☐ Não Tipo: ☐ Vaginal 21 ☐ Cesariana 22
	Neoplasia mieloproliferativa: 23 ☐ Sim ☐ Não
	Hemoglobinúria Paroxística Noturna: 24 ☐ Sim ☐ Não
	Presença de cateter venoso central no sítio da trombose: 25 ☐ Sim ☐ Não
	Púrpura trombocitopênica trombótica: 26 ☐ Sim ☐ Não
	Insuficiência cardíaca congestiva grave (Classe III ou IV) 27 ☐ Sim ☐ Não
	Síndrome nefrótica: 28 ☐ Sim ☐ Não
	Má formação vascular (hemangioma gigante) 29 ☐ Sim ☐ Não
	Doenças infecciosas nos 3 meses que antecederam a TEV sem internação 30 ☐ Sim ☐ Não Qual?
	☐ Pneumonia 31 ☐ Cistite 32 ☐ Pielonefrite 33 ☐ Sinusite 34 ☐ Otite 35 ☐ de Garganta 36 ☐ Gripe 37
	☐ Artrite 38 ☐ Bursite 39 ☐ Erisipela 40 ☐ Celulite 41 ☐ HIV Positivo 42 ☐ Dengue 43
	☐ Outros 44 :
	Tromboflebite nos últimos 3 meses (comprovada por método imagem) 45 ☐ Sim ☐ Não
	☐ Não tratou 46 ☐ anti-inflamatório 47 ☐ anticoagulante oral 48 ☐ heparina 49
Comorbidades	
	Diabetes mellitus: 1 ☐ Sim ☐ Não
	Disfunção hepática: 2 ☐ Sim ☐ Não
	Dislipidemia: 3 ☐ Sim ☐ Não
	Ins. Renal: 4 ☐ Sim ☐ Não
	HAS: 5 ☐ Sim ☐ Não
	Cirurgia prévia: 6 ☐ Sim ☐ Não
	Sangramento: 7 ☐ Sim ☐ Não
	Extração Dentária: 8 ☐ Sim ☐ Não
História Gestacional:	
	Gestações _____ Partos _____ Abortos _____ Qts semanas _____
	Nascidos Vivos _____ Nascidos Mortos _____
Complicações gestacionais: ☐ Sim ☐ Não 0	
	☐ HAS 1 ☐ DM 2 ☐ pré eclâmpsia 3 ☐ eclâmpsia 4 ☐ síndrome HELLP 5 ☐ RCIU 6 ☐ parto prematuro 7
História Familiar: ☐ Não 0 ☐ TEV 1 ☐ OAA 2 ☐ AVCi 3 ☐ IAM 4 ☐ Sangramento 5 ☐ Outro 6 Qual:	
	Tipo de parentesco: 1º grau (avós, pais, irmãos, filhos) ☐ 1 2º grau (tios, primos) ☐ 2 Heredograma 3
	número de parentes:
Hábitos: ☐ Não 0 ☐ Fumo 1 ☐ Alcool 2 ☐ Drogas ilícitas 3	
Mantinha o hábito na época da trombose: ☐ Sim 1 ☐ Não 0	
Medicamentos: ☐ antiHAS 0 ☐ AINES 1 ☐ AAS 2 ☐ estatinas 3 ☐ protetor gástrico 4 ☐ psicotrópicos 5	
Uso de anticoagulantes: ☐ Não 0 ☐ rivaroxabana 1 ☐ rivaroxabana + outro 2 ☐ outro 3 Qual:	
	quantos meses:



Complicações hemorrágicas durante tratamento: ☐ Não 0 ☐ equimose 1 ☐ TGI 2 ☐ petequia 3 ☐ hematoma 4	
epistaxe 5 ☐ gengivorragia 6 ☐ outro 7	
Em caso de sangramentos para cada evento: ☐ Não 0 ☐ Sim 1	
duração:	
tratamento: ☐ Não 0 ☐ Sim 1 Qual: _____	
causas locais:	
Medidas Antropométricas:	
Peso:	Circunferência abdominal:
Altura:	Obesidade: ☐ Sim 1 ☐ Não 0
IMC:	

AValiação DA PRESENÇA DA SÍNDROME PÓS-TROMBÓTICA

MEDIDAS DOS MEMBROS

Membro Inferior	D	E
Medidas em centímetros		
Coxa		
10 cm acima do joelho		
Panturrilha		
10 cm abaixo prega post joelho		
Tornozelo		
acima do maléolo medial		

ESCALA DE VILLALTA

Sinais e Sintomas	Nenhum	Discreto	Moderado	Grave
Sintomas				
Dor	0 pontos	1 ponto	2 pontos	3 pontos
Calimbra	0 pontos	1 ponto	2 pontos	3 pontos
Peso	0 pontos	1 ponto	2 pontos	3 pontos
Parestesia	0 pontos	1 ponto	2 pontos	3 pontos
Prurido	0 pontos	1 ponto	2 pontos	3 pontos
Sinais				
Edema pré-tibial	0 pontos	1 ponto	2 pontos	3 pontos
Endurecimento da pele	0 pontos	1 ponto	2 pontos	3 pontos
Hiperpigmentação	0 pontos	1 ponto	2 pontos	3 pontos
Vermelhidão	0 pontos	1 ponto	2 pontos	3 pontos
Ectasia venosa	0 pontos	1 ponto	2 pontos	3 pontos
Dor à compressão da panturrilha	0 pontos	1 ponto	2 pontos	3 pontos
Úlcera Venosa	Presente	Ausente		

05 a 09 pontos = SPT discreta

10 a 14 pontos= SPT moderada

≥15 pontos ou úlcera= SPT grave

TOTAL DE PONTOS: _____

**DIAGNÓSTICO:**

SPT ☐ SIM ☐ NÃO **0**
☐ Discreta **1**
☐ Moderada **2**
☐ Grave **3**

**TRATAMENTO:**

☐ Sim ☐ Não
☐ Hidratação **1**
☐ Meias elásticas **2** - Medida e compressão:
☐ Curativo **3** - Medicação e frequência:
☐ Internação na TVP **4** - Quantos dias:
Uso de Enoxaparina: ☐ Sim ☐ Não Quantos dias:
☐ Uso de rivaroxabana após quantos dias do diagnóstico **5**:
☐ Uso de rivaroxabana contínuo **6**: ☐ Sim ☐ Não Por quanto tempo:
☐ Ocorrência de EA **7**: ☐ Sim ☐ Não
Descrição:

☐ Outros **8**:

OBSERVAÇÕES:

RESPONSÁVEL:

Anexo IV – Permissão/autorização junto à editora para a inclusão do artigo na tese, em atendimento à legislação que rege o direito autoral

3/7/2020

Rightslink® by Copyright Clearance Center



RightsLink®



Home



Help



Email Support



Sign In



Create Account



Low prevalence of Post-thrombotic syndrome in patients treated with rivaroxaban

Author:

Tabiane Ferreira, Stephany Cares Huber, Beatriz de Moraes Martinelli, Arlindo Lemos Junior, Fabio Husemann Menezes, Fernanda Andrade Orsi, Luis Fernando Bittar, Luiz Frederico Gerbase de Oliveira, Leonardo Ragazzi Sodre, Tayana Teixeira Mello, Glauber Rielli et al.

Publication: Vascular Pharmacology

Publisher: Elsevier

Date: January 2020

© 2019 Elsevier Inc. All rights reserved.

Please note that, as the author of this Elsevier article, you retain the right to include it in a thesis or dissertation, provided it is not published commercially. Permission is not required, but please ensure that you reference the journal as the original source. For more information on this and on your other retained rights, please visit: <https://www.elsevier.com/about/our-business/policies/copyright#Author-rights>

[BACK](#)
[CLOSE WINDOW](#)