



ARTIGO ORIGINAL

TRATAMENTO DA TROMBOSE VENOSA PROFUNDA AGUDA COM RIVAROXABANA**TREATMENT OF ACUTE DEEP VEIN THROMBOSIS WITH RIVAROXABAN**

Gilberto do Nascimento Galego¹
Pierre Galvagni Silveira²
Rafael Narciso Franklin³
Cristiano Torres Bortoluzzi⁴
Eduardo da Silva Eli⁵
Júlia Jochen Broering⁶

RESUMO

A rivaroxabana é um anticoagulante oral, utilizado em dose fixa diária, sem necessidade de monitorização laboratorial, que já se mostrou eficaz e seguro no tratamento do tromboembolismo venoso como monoterapia. O objetivo desse trabalho foi acompanhar a evolução e o possível surgimento de efeitos colaterais em pacientes com trombose venosa profunda aguda em uso da rivaroxabana como monoterapia. Os pacientes incluídos no estudo utilizaram rivaroxabana durante 6 meses, sendo acompanhados através de avaliação clínica, eco-Doppler, exames laboratoriais e raio X de tórax. A análise estatística foi realizada através do teste exato de Fisher. Entre junho de 2012 e maio de 2015, 23 pacientes foram incluídos neste estudo, sendo 60,86% do sexo feminino e 39,13% do sexo masculino. Cirurgia recente foi o principal fator predisponente observado, seguido de imobilização. Em 56,52% dos casos a TVP se localizava na veia poplítea e/ou nas veias da perna, denominado grupo 1, e em 39,13% no território ilíaco-femoral, denominado de grupo 2. Dois pacientes apresentaram eventos tromboembólicos durante o período de observação. Os pacientes do grupo 1 obtiveram recanalização completa do segmento venoso acometido em 100% dos casos comparado com 33,33% naqueles do grupo 2 ($p < 0,05$). Nenhum paciente foi a óbito ou desenvolveu eventos hemorrágicos durante o seguimento. Dor abdominal e queda na taxa de filtração glomerular foram os efeitos colaterais encontrados. Nesse trabalho, a rivaroxabana se mostrou efetiva e segura no tratamento da TVP aguda, sendo a localização da trombose um importante preditor da evolução do trombo.

Palavras-chave: Trombose venosa profunda. Rivaroxabana.

ABSTRACT

Rivaroxaban is an oral anticoagulant, used in a fixed-dose regimen, without the need for laboratorial monitoring, which is effective and safe for the treatment of venous thromboembolism monotherapy. The goal of this study was to observe the evolution and the possible development of side effects in patients with acute deep vein thrombosis in use of rivaroxaban as monotherapy. Patients included in this study used rivaroxaban for 6 months, followed during the treatment by clinical evaluation, Doppler ultrasound, laboratory tests and chest X-ray. These patients were followed, by clinical

¹Professor associado do Departamento de Clínica Cirúrgica Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC. E-mail: gngalego@me.com.

²Professor associado do Departamento de Clínica Cirúrgica Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC.

³Médico da Clínica Coris – Florianópolis, SC. E-mail: rafael franklin@hotmail.com.

⁴Médico da Clínica Coris – Florianópolis, SC.

⁵Acadêmico de Medicina, Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC. E-mail: eduardodasilvaeli@gmail.com.

⁶Acadêmico de Medicina, Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC.



evaluation, eco-Doppler, laboratorial testing and chest X-rays. Statistical analysis was performed using Fisher's exact test. Between June 2012 and May 2015, 23 patients were included in this study. 60,86% were women and 39,13% men. Recent surgery was the main risk factor observed, followed by immobilization. In 56,52% of the cases the DVT was located at the popliteal vein and/or leg veins, named group 1, and 39,13% were at iliofemoral territory, named group 2. Two patients had thromboembolic events during the follow-up. The group 1 patients achieved complete recanalization of the venous segment affected in 100 % of cases compared with 33.33 % in those in group 2 ($p < 0,05$). No patient died or developed bleeding events during follow-up. Abdominal pain and decrease of the glomerular filtration were adverse events observed. In this study, rivaroxaban was effective and safe in the treatment of acute DVT. DVT location was an important predictor of the thrombus evolution.

Key words: Deep vein thrombosis. Rivaroxaban.

INTRODUÇÃO

O tromboembolismo venoso (TEV), o qual compreende a trombose venosa profunda (TVP) e a embolia pulmonar (EP)¹, é uma importante causa de morbidade e mortalidade na população. Sua incidência varia de 1 a 3 casos em cada 1.000 habitantes por ano^{2,3}, o que o coloca como a terceira desordem vascular mais comum, seguindo apenas a síndrome coronariana aguda e a doença encefalovascular⁴. Essa doença ocorre principalmente em pacientes que apresentam um ou mais fatores de risco, tais como hospitalização, mobilidade restrita, idade avançada, cirurgia recente, presença de infecção, neoplasia maligna, entre outros^{1,5}.

A TVP tem início com a formação de um ou mais trombos no sistema venoso profundo, o que ocorre em 95% dos casos nos membros inferiores^{1,6}. Essa afecção pode gerar uma série de alterações agudas locais, que determinam suas manifestações clínicas. Além disso, esses trombos podem se desprender, ocasionando um quadro de EP, o qual é observado em 40% dos indivíduos com TVP proximais⁶⁻⁸, podendo levar o paciente a óbito em até 12% dos casos⁹. A longo prazo, uma TVP pode gerar um quadro denominado de Síndrome Pós-Trombótica (SPT), a qual acomete cerca de 20 a 50% dos pacientes, resultando em uma redução da capacidade produtiva do indivíduo, além de custos elevados para o Sistema de Saúde relacionados ao seu tratamento^{10,11}.

Com o objetivo de diminuir a incidência de complicações em um quadro de TVP ou de EP é preconizada a instituição de um tratamento adequado precocemente¹². Indica-se geralmente a utilização de fármacos anticoagulantes, com a opção de escolha entre um tratamento convencional, composto por um tipo de heparina seguido de um antagonista de vitamina K, como a Warfarina, ou o uso dos novos anticoagulantes orais, como a rivaroxabana, apixabana, dabigatrana e edoxabana¹².

A rivaroxabana é um anticoagulante oral utilizado em doses fixas e sem a necessidade de



exames laboratoriais de controle frequentes¹³⁻¹⁵. O estudo EINSTEIN¹³ demonstrou que a rivaroxabana apresenta eficácia e segurança comparáveis ao esquema terapêutico convencional¹³ e outro estudo mostrou uma redução na taxa de hospitalização com a sua utilização¹⁶.

Atualmente, existem poucos dados publicados na literatura brasileira sobre a utilização da rivaroxabana para o tratamento da TVP aguda. Outro ponto é que os estudos sobre esse novo anticoagulante oral apresentam critérios de inclusão e exclusão restritos, permanecendo incerto se todos esses achados reportados se aplicam a vida real¹⁴. Dessa forma, realizou-se esse estudo de registro com o objetivo de acompanhar a evolução e o surgimento de possíveis eventos adversos em pacientes em uso da rivaroxabana como monoterapia no tratamento da TVP aguda.

METODOLOGIA

Este projeto foi avaliado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CEPSH) da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), através da Plataforma Brasil, sob o número 34474314.0.0000.0121.

Esse estudo foi realizado de maneira prospectiva e observacional, entre junho de 2012 e maio de 2015, utilizando as dependências da Clínica Coris, no Baía Sul Medical Center, em Florianópolis, Santa Catarina. Foram incluídos pacientes diagnosticados com TVP aguda que se adequaram aos critérios de inclusão e exclusão.

Critérios de inclusão:

- Ler, entender, concordar e voluntariamente assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE);
- Pacientes com idade legal para consentir (maiores de 18 anos) e com idade não superior a 80 anos;
- Diagnóstico confirmado por eco-Doppler;
- Ausência de repercussões hemodinâmicas em decorrência de EP;

Critérios de Exclusão:

- Pacientes tratados com trombectomia, filtro de veia cava ou agentes fibrinolíticos no presente episódio de trombose;
- Clearance de creatinina abaixo de 30 ml por minuto, calculado pela fórmula de Cockcroft e Gault;
- Doença hepática clinicamente significativa (hepatite aguda, hepatite crônica ativa ou cirrose) e/ou Alanina Aminotransferase (ALT) três vezes ou mais acima do limite superior da normalidade;



- Sangramento ativo ou alto risco de sangramento;
- Gravidez ou lactação;
- Uso concomitante de drogas inibidoras do citocromo P450 3A4.

Para verificar se o paciente se enquadrava nesses critérios foi realizada uma avaliação clínica, consistindo de anamnese e exame físico detalhados, e um eco-Doppler para confirmação diagnóstica e investigação da localização e extensão da TVP. Além disso, foram solicitados exames laboratoriais (hemograma, TAP, TTPA, creatinina, ALT, AST, bilirrubinas, D-dímeros) e exame de imagem (raio X de tórax). Para o cálculo do clearance de creatinina foi utilizada a fórmula de Cockcroft e Gault¹⁷.

Os pacientes incluídos no estudo receberam tratamento com rivaroxabana por via oral na dose de 15 mg 2 vezes ao dia durante 3 semanas, seguido por 20 mg 1 vez ao dia até completarem 6 meses de tratamento. O seguimento foi realizado durante o período de tratamento através de exame clínico e de eco-Doppler aos 3 e 6 meses e, ao final desse período, repetição dos exames laboratoriais e do raio X de tórax realizados ao diagnóstico.

Os principais resultados analisados nessa pesquisa em relação a efetividade desse medicamento foram ocorrência de novo episódio de trombose (TVP ou EP) e evolução do trombo de acordo com o eco-Doppler de controle de 3 e 6 meses. Nesses exames de eco-Doppler, os critérios ultrassonográficos analisados diziam respeito à: oclusão completa, definida pela ausência de fluxo detectável em um segmento venoso não compressível com o transdutor, recanalização parcial, definida como fluxo diminuído em um segmento venoso incompletamente compressível e recanalização completa, fluxo fásico espontâneo em uma veia completamente compressível^{18,19}.

No que tange à segurança, a principal variável avaliada foi a ocorrência de episódios de sangramento. Além disso, analisou-se outros eventos adversos com o uso da rivaroxabana, os quais foram definidos como efeitos colaterais da droga, não sendo incluídas nesse tópico as recorrências de TEV.

Outras variáveis analisadas neste estudo foram: idade e sexo, fatores predisponentes para TVP, doenças associadas, localização e extensão da TVP pelo eco-Doppler, aderência ao tratamento, alteração nos dados laboratoriais ou da radiografia de tórax durante o acompanhamento

A análise estatística foi realizada através do teste exato de Fisher e o nível de significância estatística considerado foi de 95% ($p < 0,05$).

RESULTADOS

Nesse estudo foram incluídos 23 pacientes, dos quais 60,86% (14) eram do sexo feminino e 39,13% (9) do sexo masculino. A média de idade foi de 47,65 anos, variando entre 21 e 77 anos. Com



relação a comorbidades, hipertensão arterial sistêmica (HAS), depressão e osteoartrose foram as mais prevalentes com uma frequência de 17,39% cada. 47,82% (11) dos pacientes não apresentavam nenhuma doença associada no momento do diagnóstico.

No que concerne aos fatores predisponentes para um episódio de TVP, cirurgia recente foi o principal, ocorrendo em 39,13% (9) dos pacientes, seguido por imobilização, principalmente por problemas ortopédicos, em 34,78% (8). Cabe destacar que 26,08% (6) dos indivíduos incluídos nesse estudo não apresentavam qualquer fator de risco para TVP. As características demográficas, clínicas e os fatores de risco para TVP na população estudada estão explicitadas nas tabelas 1 e 2.

Os pacientes apresentaram-se ao diagnóstico com edema em 73,91% (17) e dor em 52,17% (12) dos casos. Ao exame físico, notava-se dor a palpação em 43,47% (10), empastamento em 21,73% (5), alteração de coloração em 13,04% (3) e sinal de Homans em 8,69% (2). Nos exames laboratoriais iniciais, notou-se elevação dos D-dímeros, isto é, um valor acima de 500 ng/dl, em 22 dos 23 pacientes (95,65%), com uma média de 3967,3 ng/dl, variando entre 773 ng/dl e 10.000 ng/dl. Apenas um paciente apresentou D-dímero menor que 500 ng/dl. Todos os raio-X de tórax foram normais.

No eco-Doppler, que confirmou o diagnóstico de TVP, foi observado que 69,56% (16) ocorreram no membro inferior esquerdo, 26,08% (6) no membro inferior direito e um caso no membro superior direito, mais especificamente nas veias axilar e subclávia. Quanto a localização anatômica das trombozes, a maior parte, 56,52% (13), se localizava na veia poplítea e/ou nas veias da perna, dentre elas fibulares, tibiais anteriores e posteriores, gastrocnêmias e soleares. Em 39,13% (9) dos casos, a TVP ocorreu em território íliaco-femoral, com ou sem extensão para a veia poplítea e veias mais distais. Embora as referências sobre o assunto classifiquem as TVP em proximal, quando acomete veias ilíacas, femorais e/ou poplítea, e distal, quando acomete veias distais à poplítea, nesse trabalho dividiu-se de maneira diferente, conforme descrito acima, com o intuito de obter um maior número de pacientes em cada grupo, sendo a comparação estatística mais fidedigna.

Dos 23 indivíduos incluídos nessa pesquisa, todos realizaram a avaliação clínica e os exames complementares ao diagnóstico. Durante o acompanhamento, 2 pacientes abandonaram o seguimento e 1 paciente compareceu a todas as avaliações clínicas, porém não realizou nenhum eco-Doppler de controle. Dessa forma, esse último não consta nos resultados ultrassonográficos, porém foi computado com relação às complicações.

Com relação à efetividade da rivaroxabana, 2 (9,52%) pacientes apresentaram eventos tromboembólicos durante o período de observação, sendo 1 evento de EP não fatal e 1 de nova TVP no membro contralateral, essa no mesmo paciente que apresentava neoplasia ativa como fator predisponente. Além disso, 1 paciente apresentava leve edema persistente ao final do tratamento.

A respeito da evolução dos achados no exame de imagem (gráfico 1), dos 20 pacientes que



realizaram seguimento com eco Doppler, 13 (65%) obtiveram recanalização completa do segmento venoso primariamente acometido pela TVP. Quando se dividiu os pacientes em 2 grupos, aqueles com TVP em veia poplíteia e/ou veias da perna e aqueles com TVP de território íliaco-femoral, com ou sem acometimento de veias mais distais, observou-se uma diferença na frequência de recanalização completa, com 100% no primeiro grupo, comparado com 33,33% no segundo. Analisando a significância estatística, o teste exato de Fisher obteve um resultado de $p < 0,05$, comprovando ser uma diferença estatisticamente significativa.

Nenhum paciente foi a óbito ou desenvolveu eventos hemorrágicos durante o seguimento. Ao final do período de acompanhamento, todos apresentavam raio-X de tórax normal e 95,23% apresentavam exames laboratoriais sem alterações significativas em relação aos realizados ao diagnóstico. Ao todo, 19 dos 21 pacientes (90,47%) não sofreram nenhum evento adverso relacionado a medicação. Os efeitos colaterais encontrados foram: dor abdominal em 1 paciente e queda na taxa de filtração glomerular de 156,1 ml/min para 71,1 ml/min em outro.

DISCUSSÃO

Em um estudo realizado nos EUA, 54,4% dos pacientes com fenômenos tromboembólicos eram mulheres e a média de idade era de 62,7 anos⁷. Na casuística deste trabalho, o sexo feminino também predominou com 60,86% dos pacientes, porém a média de idade foi menor, 47,65 anos, possivelmente por esse estudo norte-americano ter levado em conta também os eventos de EP.

No que concerne aos fatores predisponentes para um episódio de TVP, cirurgia recente e imobilização foram os mais prevalentes, o que vai ao encontro de dados evidenciados por outros estudos sobre o assunto^{13,20}. A literatura também demonstra que 26 a 63% dos pacientes não apresentam fatores predisponentes para episódios tromboembólicos^{13,20}. No presente estudo, a ausência desses fatores foi encontrada em 26,08% dos pacientes.

As manifestações clínicas mais frequentes foram edema, dor e aumento da consistência muscular. Um estudo prospectivo com 188 pacientes, também demonstrou essas manifestações como as mais prevalentes, entretanto elas ocorreram com uma frequência maior, 86,7% dos casos cada uma delas⁵. Nesse mesmo estudo, o sinal de Homans estava presente em 61,7% dos pacientes, fato que só foi observado em 8,69% dos casos nessa casuística.

O tratamento da TVP se baseia na utilização de fármacos anticoagulantes como heparina não-fractionada, heparina de baixo peso molecular, fondaparinux e antagonistas de vitamina K, como a Warfarina. Em alguns casos específicos, pode-se indicar um tratamento mais agressivo com drogas fibrinolíticas ou trombectomia mecânica, apresentando menor ocorrência de SPT, entretanto com



aumento dos custos e do risco de sangramento²¹⁻²⁵. Outra modalidade terapêutica disponível é a colocação de um filtro de veia cava¹² em casos refratários ou com contraindicação à terapia anticoagulante.

Nos últimos anos, novos anticoagulantes orais vêm sendo estudados e aprovados pelas agências reguladoras para o tratamento dessa condição, tais como a rivaroxabana, apixabana, dabigatrana e edoxabana^{13,26,27}. Essas drogas, juntamente com as descritas anteriormente, são utilizadas em diversos esquemas terapêuticos de maneira combinada ou isolada¹². Segundo o guideline do American College of Chest Physicians¹² é preconizado como tratamento para os pacientes diagnosticados com TVP a utilização do tratamento convencional, com heparina não-fracionada por via subcutânea ou endovenosa, heparina de baixo peso molecular por via subcutânea ou fondaparinux por via subcutânea, como terapia inicial, seguido de uma terapia de manutenção com antagonistas de vitamina K até completar 6 meses. Outra opção, segundo esse guideline seria a utilização da rivaroxabana por via oral, tanto como terapia inicial, como de manutenção.

A rivaroxabana é um anticoagulante oral que atua como inibidor reversível e específico do fator Xa. Esse fármaco apresenta farmacocinética e farmacodinâmica previsíveis, com pouca interação com alimentos e medicamentos e pouca variação de acordo com características individuais como idade, sexo, peso e etnia. Dessa maneira, pode ser utilizado em doses fixas e não necessita de exames laboratoriais de controle frequentes¹³⁻¹⁵. O estudo EINSTEIN¹³ demonstrou que a rivaroxabana apresenta eficácia e segurança comparáveis ao esquema terapêutico convencional¹³ e outro estudo mostrou uma redução na taxa de hospitalização com a sua utilização¹⁶.

Esse medicamento deve ser evitado ou ter sua ação anticoagulante monitorada durante o uso em pacientes com a função renal e hepática comprometida, além não dever ser administrado concomitantemente com medicamentos que interagem com sua metabolização, tais como antifúngicos azólicos, inibidores de protease e alguns anti-epiléticos^{15,28}. Com relação à neutralização do efeito anticoagulante, a rivaroxabana ainda não apresenta um antídoto específico em caso de sangramentos maiores¹³⁻¹⁵.

No estudo EINSTEIN¹³, citado anteriormente, a eficácia da rivaroxabana foi avaliada em relação a incidência de fenômenos tromboembólicos durante o tratamento. No grupo de pacientes utilizando essa droga, a incidência desse evento foi de 2,1%, comparado com 3% no grupo do tratamento de heparina de baixo peso molecular seguido de antagonista de vitamina K, sem diferença estatisticamente significativa, demonstrando semelhança na eficácia dos dois esquemas terapêuticos. Essa frequência de recorrência de TEV nos pacientes utilizando antagonistas de vitamina K também foi observada em outros trabalhos da literatura^{13,29}.

Neste trabalho, ocorreram fenômenos tromboembólicos em 2 (9,52%) pacientes durante o



acompanhamento, sendo um episódio de recorrência de TVP no membro contralateral e um episódio de EP não fatal, o que pode ser considerado uma alta incidência quando comparado com outros trabalhos na literatura¹³. Todavia, esse estudo foi composto por uma amostra pequena e, além disso, havia um paciente com neoplasia ativa, o mesmo que apresentou recorrência de TVP. Tais fatos podem ter levado a um viés na real incidência de fenômenos tromboembólicos com o uso da rivaroxabana.

O uso desse fármaco em pacientes com neoplasia ativa não é indicado pelas diretrizes de tratamento para TVP³⁰. Isso ocorre pois os ensaios clínicos sobre esse medicamento continham poucos indivíduos com essa condição, sendo seus efeitos pouco conhecidos nesse grupo. Entretanto, tal fato não constitui uma contraindicação absoluta, apenas chama a atenção para um acompanhamento mais rigoroso. Por isso, optou-se por tratar esse paciente com rivaroxabana e acompanhar sua evolução. Cabe destacar que, apesar da recorrência de TVP, esse paciente não apresentou outras complicações ou efeitos colaterais durante o acompanhamento.

Com relação à recanalização da veia acometida, 100% dos pacientes que apresentavam TVP de veia poplítea e/ou veias mais distais apresentaram recanalização completa do segmento, o que foi estatisticamente significativo em comparação ao grupo de TVP no território íliaco-femoral. Outros estudos já demonstraram que a recanalização das TVP mais distais é frequentemente rápida e completa, em um período de até 3 meses³¹, com Masuda et al³² demonstrando uma lise completa do trombo em 88% dos casos.

Em relação ao grupo com TVP de território íliaco-femoral, apenas 33,33% dos pacientes obtiveram recanalização completa ao final do tratamento, sendo que um paciente persistiu com edema de membro inferior. Os demais pacientes, apesar da recanalização parcial, se tornaram assintomáticos. Essa baixa porcentagem de recanalização completa é corroborada por outros trabalhos da literatura que demonstraram uma recanalização mais demorada das TVP proximais, podendo durar 9 meses ou mais, com alta incidência de recorrência de TVP, refluxo venoso e SPT³¹. Cabe ressaltar que todos esses estudos sobre recanalização, tanto de TVP proximais, quanto de distais, foram realizados com o uso de terapia anticoagulante convencional^{18,32}, não existindo, até o presente momento, trabalhos sobre esse parâmetro com os novos anticoagulantes orais.

Em relação à segurança e aos efeitos adversos, estudos demonstram que os novos anticoagulantes orais, tal como a rivaroxabana, apresentam taxa menor de todos os tipos de sangramento, exceto o gastrointestinal, quando comparado com o tratamento convencional²⁶. Nesse estudo, nenhum paciente apresentou sangramento. Os eventos adversos encontrados foram diminuição da taxa de filtração glomerular em 1 paciente, a qual caiu de 156,1 ml/min para 71,1 ml/min, sem outras repercussões clínicas, e dor abdominal em outro paciente. Segundo as instruções de uso da



rivaroxabana, a dor abdominal é um efeito adverso considerado pouco comum, presente em 1 a 10 em cada 1.000 pessoas que usam a medicação³⁰.

Esse estudo contém algumas limitações pois apresentou uma amostra de tamanho pequeno e foi realizado em uma clínica privada sem atendimento de emergência, ou seja, com uma subpopulação específica. Dessa maneira, os resultados obtidos nesta pesquisa devem ser extrapolados com cautela para a população em geral.

Segundo alguns autores¹⁴, os resultados de ensaios clínicos randomizados, com critérios de inclusão e exclusão restritos e ambiente extremamente controlado, como o EINSTEIN¹³, devem ser olhados com cautela, necessitando de mais estudos a longo prazo para determinar se os efeitos da rivaroxabana realmente se aplicam à vida real.

CONCLUSÃO

Nesse trabalho, a rivaroxabana se mostrou efetiva e segura no tratamento da TVP aguda, com a vantagem de poder ser utilizada como monoterapia em dose fixa, sem a necessidade de controle laboratorial e com uma baixa incidência de efeitos colaterais, demonstrando boa tolerabilidade e adesão à terapia entre os indivíduos estudados.

A localização inicial da trombose se mostrou um importante preditor na evolução do trombo. Estudos com amostras maiores e mais heterogêneas, além de seguimento mais prolongado, ainda são necessários para maiores esclarecimentos sobre a eficácia da rivaroxabana fora do ambiente estritamente controlado dos ensaios clínicos.

REFERÊNCIAS

1. Fauci AC, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL. Harrison Medicina Interna. 17^a ed. Rio de Janeiro. McGraw-Hill, 2008.
2. Spencer FA, Emery C, Lessard D, et al. The Worcester Venous Thromboembolism study: a population-based study of the clinical epidemiology of venous thromboembolism. *J Gen Intern Med* 2006;21: 722-7.
3. VTE Impact Assessment Group in Europe (VITAE). Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost.* 2007 Oct; 98(4):756-64.
4. Morbidity and Mortality: 1998 Chartbook on Cardiovascular, Lung and Blood Diseases. National Institutes of Health. National Heart, Lung, and Blood Institute October, 1998.
5. Maffei, FHA et al. Doenças Vasculares Periféricas. 3. ed. Rio de Janeiro: MEDSI, 2002
6. Martins HS, Brandão Neto RA, Scalabrini Neto A, Velasco IT. Emergências Clínicas: Abordagem Prática. 8^a ed. Barueri, SP. Manole, 2013.
7. Deitelzweig SB, Johnson BH, Lin L, Schulman KL. Prevalence of clinical venous thromboembolism in the USA: current trends and future projections. *Am J Hematol* 2011; 86:217–



- 20.
8. Goldhaber SZ, Elliott CG. Acute pulmonary embolism: part I: epidemiology, pathophysiology, and diagnosis. *Circulation*. 2003 Dec 2;108(22):2726-9.
 9. Wilbur J, Shian B. Diagnosis of Deep Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism. *Am Fam Physician*. 2012;86(10):913-919.
 10. 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;130:1636-1661.
 11. 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: 939–42.
 12. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, et al. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines 2012.
 13. The EINSTEIN Investigators, Oral Rivaroxaban for Symptomatic Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2010;363:2499-510.
 14. Yeh CH, Hogg K, Weitz JI. Overview of the new oral anticoagulants: opportunities and challenges. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015 May;35(5):1056-65.
 15. Harder S. Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of rivaroxaban: considerations for the treatment of venous thromboembolism. *Harder Thrombosis Journal* 2014, 12:22
 16. Merli GJ, Hollander JE, Lefebvre P, Laliberte F, Raut MK, Olson WH, Pollack Jr CV. Rates of hospitalization among patients with deep vein thrombosis before and after the introduction of rivaroxaban. *Hospital Practice*, 2015; 43(2): 85–93.
 17. Bostom AG, Kronenberg F, Ritz E. Predictive Performance of Renal Function Equations for Patients with Chronic Kidney Disease and Normal Serum Creatinine Levels. *J Am Soc Nephrol* 2002;13: 2140-2144.
 18. 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: 596-605; discussion 606-608.
 19. Siragusa S, Malato A, Anastasio R, Cigna V, Milio G, Amato C, Bellisi M, Attanzio MT, Cormaci O, Pellegrino M, Dolce A, Casuccio A, Bajardi G, Mariani G. 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; 112: 511-515.
 20. White RH. The Epidemiology of Venous Thromboembolism. *Circulation*. 2003;107:I-4–I-8.
 21. Elsharawy M, Elzayat E. Early results of thrombolysis vs anticoagulation in iliofemoral venous thrombosis. A randomized clinical trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2002;24(3): 209-214.
 22. Enden T, Kløw NE, Sandvik L, et al; CaVenT study group. Catheter-directed thrombolysis vs. anticoagulant therapy alone in deep vein thrombosis: results of an open randomized, controlled trial reporting on short-term patency. *J Thromb Haemost*. 2009;7(8):1268-1275.
 23. Enden T, Sandvik L, Kløw NE, et al. Catheter-directed venous thrombolysis in acute iliofemoral vein thrombosis—the CaVenT study: rationale and design of a multicenter, randomized, controlled, clinical trial. *Am Heart J*. 2007;154(5):808-814.
 24. Jenkins JS, Michael P. Deep Venous Thrombosis: An Interventionalist's Approach. *The Ochsner Journal* 14:633–640, 2014.
 25. Watson LI, Armon MP. Thrombolysis for acute deep vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(4): CD002783.
 26. Van der Hulle T, Kooiman J, Den Exter PL, Dekkers OM, Klok FA, Huisman MV Effectiveness and safety of novel oral anticoagulants as compared with vitamin K antagonists in the treatment of acute symptomatic venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 12: 320–328.



27. FDA [homepage na internet]. Acesso em: 11 de outubro de 2013. Disponível em: <http://www.fda.gov/>.
28. Samama MM, Gerotziafas GT. Newer anticoagulants in 2009. *J Thromb Thrombolysis*. 2010;29:92-104.
29. Hutten BA, Prins MH. Duration of treatment with vitamin K antagonists in symptomatic venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2006.
30. Bayer Health Care Pharmaceuticals [home page na Internet]. Acesso em: 01 de abril de 2014. Disponível em: http://m.bayerpharma.com.br/html/bulas/publico_geral/Xarelto.pdf.
31. Michiels JJ, Michiels JM, Moosdorff W, Lao M, Maasland H, Palareti G. Diagnosis of deep vein thrombosis, and prevention of deep vein thrombosis recurrence and the post-thrombotic syndrome in the primary care medicine. *World J Crit Care Med* 2015 February 4; 4(1): 29-39
32. Masuda EM, Kessler DM, Kistner RL, Eklof B, Sato DT. The natural history of calf vein thrombosis: lysis of thrombi and development of reflux. *J Vasc Surg*. 1998 Jul;28(1):67-73; discussion 73-4.

Tabela 1: Características demográficas e clínicas dos pacientes diagnosticados com TVP na Clínica Coris

Amostra: 23 pacientes		
Idade (anos)		47,65 (21-77)
Sexo (%)	Feminino / Masculino	60,86 / 39,13
Comorbidades (%)	Nenhuma	47,82
	HAS	17,39
	Depressão	17,39
	Osteoartrose	17,39
	Obesidade	13,04
	Dislipidemia	8,69
	Hipotireoidismo	8,69
	Diabetes Mellitus	8,69
	Doença Diverticular	4,34
	Osteoporose	4,34
	DRGE*	4,34
	Anemia Falciforme	4,34
Insuficiência Venosa Crônica	4,34	

* Doença do Refluxo Gastroesofágico

**Tabela 2:** Fatores predisponentes para TVP nos pacientes estudados

Amostra: 23 pacientes		
Fator Predisponente (%)	Cirurgia recente	39,13
	- Ortopédica	44,44
	- Cirurgia de Varizes	22,22
	- Câncer de colo do útero	11,11
	- Neurocirurgia	11,11
	- Abdominoplastia	11,11
	Imobilização	34,78
	Ausente	26,08
	Síndrome de May-Thurner	8,69
	Hormonioterapia	8,69
	- Anticoncepcional oral	50
	- Testosterona	50
	Neoplasia ativa	4,34
	História pessoal de TEV	4,34
	História familiar de TEV	4,34
	Escleroterapia para varizes	4,34