




Analysis of recanalization of deep venous thrombosis: a comparative study of patients treated with warfarin vs. rivaroxaban

Análise do grau de recanalização da trombose venosa profunda: estudo comparativo de pacientes tratados com varfarina versus rivaroxabana

Polyana Klomfass Piat¹ , Aline Krampe Peres¹, Danielle Oliveira de Andrade¹, Mirela Andressa Jorge¹, Jeferson Freitas Toregeani¹

Abstract

Background: Deep venous thrombosis (DVT) strikes around ten million people worldwide every year and is associated with major complications including pulmonary embolism and post-thrombotic syndrome. Anticoagulation is the standard treatment, with administration of heparins, vitamin K antagonists, fondaparinux, or, more recently, direct oral anticoagulants (DOACs). Anticoagulants reduce thrombus progression and facilitate natural thrombolytic mechanisms, leading to a phenomenon known as recanalization, which can occur in varying degrees and over variable periods of time, under influence from many different factors, including the type of anticoagulation employed. **Objectives:** To evaluate the degree of recanalization and the time taken, by analysis of color Doppler ultrasonography (CDU) reports from patients with DVT treated with DOACs or with heparin + warfarin. **Methods:** A retrospective analysis was conducted of demographic data and CDU reports from patients with DVT who had been treated from January 2009 to December 2016. These patients were classified into two groups, according to the treatment given: Group I (heparin + warfarin): 26 patients; or Group II (rivaroxaban): 51 patients. The primary outcomes assessed were degree of recanalization and time taken. **Results:** Recanalization rates at 30, 90, and 180 days were 10%, 52.5%, and 78.9%, respectively, in Group I, and 55.3%, 83.5%, and 92.4%, respectively, in Group II, with statistically significant difference ($p = 0.041$). **Conclusions:** Both treatments led to recanalization. Recanalization occurred earlier among patients treated with rivaroxaban.

Keywords: venous thrombosis; anticoagulant; ultrasonography doppler; Rivaroxaban; Warfarin.

Resumo

Contexto: A trombose venosa profunda (TVP) afeta anualmente cerca de dez milhões de pessoas no mundo e tem como principais complicações a embolia pulmonar e a síndrome pós-trombótica. O tratamento padrão é a anticoagulação, que pode ser realizada com heparinas, antagonistas da vitamina K, fondaparinux ou, mais recentemente, com anticoagulantes orais diretos (*direct oral anticoagulants*, DOACs). Os anticoagulantes diminuem a progressão do trombo e facilitam os mecanismos trombolíticos naturais, fato conhecido como recanalização, que pode ocorrer em graus e tempos variados, influenciados por diversos fatores, dentre eles o tipo de anticoagulação utilizado. **Objetivos:** Avaliar o grau e o tempo de recanalização através da análise de laudos de eco-Doppler colorido (EDC) de pacientes com TVP tratados com DOACs ou com heparina + varfarina. **Métodos:** Foram avaliados retrospectivamente os dados demográficos e os laudos dos EDC dos pacientes com TVP, tratados entre janeiro de 2009 a dezembro de 2016. Os pacientes foram divididos em dois grupos, de acordo com a terapêutica utilizada: Grupo I (heparina + varfarina): 26 pacientes; Grupo II (rivaroxabana): 51 pacientes. Os principais itens observados foram o grau e o tempo para a recanalização. **Resultados:** Foram observadas taxas de recanalização aos 30, 90 e 180 dias de 10%, 52,5% e 78,9%, respectivamente, no Grupo I, e de 55,3%, 83,5% e 92,4%, respectivamente, no Grupo II, com diferença estatisticamente significativa ($p = 0,041$). **Conclusões:** Ambos os tratamentos promoveram recanalização. Houve recanalização mais precoce no grupo de pacientes que utilizaram a rivaroxabana.

Palavras-chave: trombose venosa; anticoagulante; ultrassonografia doppler; Rivaroxabana; Varfarina.

How to cite: Piat PK, Peres AK, Andrade DO, Jorge MA, Toregeani JF. Analysis of recanalization of deep venous thrombosis: a comparative study of patients treated with warfarin vs. rivaroxaban. *J Vasc Bras.* 2019;18:e20180111. <https://doi.org/10.1590/1677-5449.180111>

¹Faculdade Assis Gurgacz – FAG, Cascavel, PR, Brasil.

Financial support: None.

Conflicts of interest: No conflicts of interest declared concerning the publication of this article.

Submitted: February 16, 2018. Accepted: February 20, 2019.

The study was carried out at Centro Universitário FAG in collaboration with Instituto Vascular, Cascavel, PR, Brazil.

■ INTRODUCTION

Deep venous thrombosis (DVT) is characterized by acute formation of blood clots in deep veins and can cause partial or total obstruction of the venous lumen. It is included in the nosological entity venous thromboembolism (VTE), which encompasses both DVT and pulmonary embolism (PE).¹

Venous thromboembolism occurs in two out of every 1,000 individuals each year, with a rate of recurrence of 25%,² while incidence increases to as much as 7 per 1,000 among people over the age of 70 years.³ It is considered an important cause of morbidity and mortality and requires early diagnosis, because of the risk of progression to PE,⁴ which has a mortality rate in the range of 5 to 15%,² and to other morbidities such as chronic venous insufficiency and chronic pulmonary hypertension.⁵

One controversial element in the natural history of DVT is its progression. After an episode of DVT, an acute inflammatory response occurs in the vein wall and in the thrombus, leading to a dynamic process of thrombus regression by recanalization.¹ This process involves fibrocellular organization of the thrombus, which includes contraction of the thrombus, formation of multiple cracks between thrombus and tunica intima, local fibrinolysis, and fragmentation of the thrombus after cellular invasion by neofomed vessels.⁶

Presence of thrombi and the recanalization process can damage venous valves, giving rise to valve incompetence. This condition, or persistent obstruction of the vein by residual thrombus, or even both, can cause chronic venous hypertension, causing post-thrombotic syndrome (PTS).⁷ The factors associated with risk of development of PTS of greater or lesser severity vary, and it is difficult to identify patients who are more prone to PTS.⁸ The probability of patients with idiopathic DVT developing PTS is in the range of 20 to 50%.⁹

Unfractionated heparin (UFH) was discovered in 1916 and became the first choice treatment for DVT during the 1930s. Soon after, the vitamin K antagonists (VKA) warfarin and phenprocoumon were developed. Low molecular weight heparins (LMWH) emerged during the 1980s.¹ Up until 2011, the majority of patients were treated using regimens that followed VTE prophylaxis and treatment guidelines that predate the ninth edition of the American College of Chest Physicians' (ACCP) Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. In general, treatment of DVT is maintained for around 6 months, depending on patient progress and the thrombus site.¹⁰

In the 2000s, direct oral anticoagulants (DOACs) began to be released, offering as primary benefits freedom from laboratory monitoring, oral posology and a wider therapeutic window. Rivaroxaban and apixaban are employed without initial parenteral anticoagulation, in contrast with dabigatran and the more recent edoxaban, which need initial parenteral anticoagulation.^{1,11}

Introduction of DOACs into routine clinical practice was supported by the results of many controlled clinical trials, meta-analyses, and real-life studies with large numbers of patients.¹¹ Several different studies have shown that treatment with DOACs is not inferior to treatment with warfarin in terms of efficacy and safety. Examples of such studies include RE-COVER for dabigatran, EINSTEIN for rivaroxaban, AMPLIFY for apixaban, and HOKUSAI for edoxaban. These studies confirmed that treatment with DOACs was not inferior to warfarin, with similar or superior safety to the standard parenteral anticoagulation regimen followed by oral warfarin.^{11,12}

Some reports have demonstrated that DOACs have the capacity to stimulate regression of thrombi, whether in the venous system or in other locations, such as the cardiac chambers.^{13,14} However, with regard to recanalization, few studies have compared ultrasonographic findings from patients treated with DOACs or warfarin.

The objective of this study was to assess the degree of recanalization and the time taken for recanalization by analysis of color Doppler ultrasonography (CDU) reports from patients with DVT treated either with rivaroxaban monotherapy or with parenteral heparin followed by oral warfarin.

■ MATERIALS AND METHODS

The research on which this article is based was conducted in full compliance with Brazil's National Health Council (Conselho Nacional de Saúde) Resolution 466/12 and was submitted to the Research Ethics Committee at the Centro Universitário, Faculdade Assis Gurgacz and approved under certificate number 51793015.0.0000.5219.

Reports from serial CDU examinations of 77 DVT patients treated from January 2009 to December 2016 were reviewed. Patients were classified into two groups according to the treatment received: Group I – heparin + warfarin: 26 patients (33.76%); or Group II – rivaroxaban: 51 patients (66.24%). All CDU examinations were performed by the same team of ultrasonographers, who described segments with thrombi using the traditional anatomic nomenclature: common iliac vein, external iliac vein,

common femoral vein, deep femoral vein, femoral vein, popliteal vein, anterior and posterior tibial veins, fibular veins, and muscular veins. The baseline study variable was the sum of involved segments. As recanalization progressed, recanalized segments were excluded from the counts, leaving the number of segments still affected by thrombi at the end of the follow-up period. These recanalization data were also stratified in terms of percentage recanalization and time taken for recanalization.

The inclusion criteria were all patients with DVT confirmed by CDU for whom at least three follow-up vascular ultrasound examinations were available. From almost 500 CDU examinations performed during the period to evaluate DVT, serial examinations for 77 patients who fulfilled all criteria were selected. The exclusion criteria were patients for whom only two vascular ultrasound reports were available, and patients who had not been treated with either of the two classes of medications assessed in this study.

■ RESULTS

Forty-two (54.55%) of the 77 patients studied were male. Mean age was 59.03 ± 15.98 years. There was no statistically significant difference between the groups in terms of demographic profile ($p = 0.42$). The mean international normalized ratio (INR) for patients in Group I was 2.71 ± 0.82 .

At study outset, patients in Group I had a mean of 3.11 segments involved with thrombi. The patients in Group II had a mean of 2.76 involved segments. At the end of treatment, the number of segments still involved (with partial recanalization or no recanalization) was a mean of 0.38 in Group I and 0.14 in Group II, with no statistically significant difference between groups ($p = 0.13$).

In terms of percentage recanalization, patients in Group II exhibited quicker recanalization during the initial months of treatment and, when partial and total recanalizations were compared, there was a statistically significant difference in favor of patients treated with rivaroxaban ($p = 0.041$). Analyses of recanalization percentages in each group are shown in Table 1.

Table 1. Percentage total or partial recanalization, by duration of treatment.

% cases recanalized after	Warfarin (Group I)	Rivaroxaban (Group II)
30 days	10.00%	55.33%
90 days	52.50%	83.46%
180 days	78.88%	92.39%

$p = 0.041$.

■ DISCUSSION

In this study, the majority of patients treated up to 2011 were given conventional treatment with UFH + VKA or LMWH + VKA. All of these patients were treated in hospital, with a minimum stay of 4 days. Inclusion of DOACs in clinical practice from 2011 onwards enabled significant changes to the way patients with VTE were treated. Since then, many patients with VTE have been treated with DOAC monotherapy at our service. Electronic patient records have been available at our institution since 2009, so we chose that start date for data collection.

Warfarin has been used in day-to-day clinical practice since the 1950s, so there is a wealth of information on its effects and limitations. One negative aspect of warfarin is its slow onset of action, because its effects are the result of interference in cyclic conversion of vitamin K and its 2,3-epóxico, blocking synthesis of the coagulation factors that are dependent on it (factors II, VII, IX, and X). Its anticoagulant effects do not therefore occur until factors already present in the circulation have been metabolized, which typically takes 36-72 h.¹⁵ Additionally, it has slow clearance, a narrow therapeutic window, and a large number of drug interactions, which means that it is necessary to continuously monitor activated partial thromboplastin time and INR and repeatedly adjust daily doses to achieve the ideal therapeutic dose.¹⁶

Rivaroxaban is an oral anticoagulant that acts as a reversible and specific factor Xa inhibitor. It has predictable pharmacokinetics and pharmacodynamics, with fewer interactions with foods, medications, and individual characteristics such as age, sex, weight, and ethnicity, in addition to low hepatic toxicity. One very positive factor is the wider therapeutic window than warfarin, which basically enables the same therapeutic result to be achieved despite physiological variations in the drug's serum concentration. This may help to achieve better and faster recanalization of thrombi, because of reduced external interference in its anticoagulant effects.¹⁷

It is also necessary to take patient treatment adherence into account, since the simplicity of using a single drug to manage acute DVT from the initial phase with a higher dosage (30 mg) for 3 weeks, followed by a lower dose (20 mg) to maintain standard treatment, can potentially improve the risk/benefit profile of anticoagulation.^{18,19} In this case, compliance is improved by the posological convenience (a single daily dose for the majority of the treatment), the fact that laboratory testing to monitor activated partial thromboplastin time and INR is unnecessary, low incidence of side effects, and good tolerability.²⁰ In the EINSTEIN-DVT and EINSTEIN PE studies,

this regimen was not significantly inferior in terms of efficacy or safety when compared with the standard treatment with LMWH followed by VKA.¹⁸

However, it should not be forgotten that these new drugs also have their limitations, including the fact that they cannot be given to expectant mothers, breastfeeding mothers, patients with chronic advanced stage kidney disease, or patients with severe liver disease; the lack of a widely-available antidote; and the relatively high cost. These limitations create barriers to widespread use of these drugs for prophylaxis and treatment of VTE, particularly in Brazil.²¹

The ODIxa-DVT study¹⁹ reported results for the incidence of thrombus regression in patients treated with rivaroxaban after 21 days of treatment and compared different doses of the drug – 10 mg, 20 mg, 30 mg (2x/day) and 40 mg (1x/day), observing improvements in thrombotic load, measured as an increase ≥ 4 points in thrombus score, in 53%, 59.2, 56.9%, and 43.8% of patients respectively. The same study observed the same improvement in scores in 45% of patients treated with LMWH + VKA.

The J-EINSTEIN-DVT/PE randomized study, conducted in Japan, compared oral rivaroxaban in isolation (10 mg or 15 mg – 2x/day for 3 weeks followed by 15 mg/day for up to 12 months) with UFH+VKA in patients with DVT or PE. Imaging exams showed normalization after 22 days of treatment in 27% of the patients who were given rivaroxaban and in 15.8% of patients treated with UFH+VKA. At the end of the treatment, 62% of the patients in the rivaroxaban group and 31.6% in the UFH+VKA group exhibited normalization on examinations.²² In our study, examinations of patients after 30 days of treatment revealed partial or total recanalization rates of 10% and 55.3% in Groups I (heparin + warfarin) and II (rivaroxaban), respectively. At the end of the J-EINSTEIN-DVT/PE study, 95.8% of the patients in the rivaroxaban group exhibited improvement or normalization on examinations, compared to 89.5% of patients treated with UFH+VKA. In our study, after 180 days, 92.39% of the patients treated with rivaroxaban and 78.88% of the patients treated with LMWH + warfarin exhibited improvement or normalization on CDU.

As described above, many patients with DVT develop PTS. The residual thrombi load and the inflammatory process triggered by the thrombotic episode can cause irreversible sequelae. Development of PTS increases the average costs of DVT treatment by 74 to 81%.²³ Therefore, early treatment and use of medications that have a full anticoagulant effect, in common with (the controversial) use of thrombolytic medication, appears to reduce the effects of PTS, impeding

progression of the thrombus or, better still, helping to eliminate it more quickly.²⁴ However, treatment with thrombolytics is associated with more hemorrhagic complications than treatment with conventional anticoagulant therapy (20% vs. 8%),²⁵ and these complications include severe hemorrhages, such as, for example, intracranial bleeding (3.0% vs. 0.3%).²⁵ Therefore, since treatment with anticoagulants is safer, it has been recommended for several years as first line of treatment for VTE in the majority of cases, and thrombolytics are only prescribed in specific cases.¹⁰

These factors should be considered in conjunction with the risk-benefit analysis of anticoagulant treatment and its efficacy for earlier regression of thrombi in VTE treatment, since insufficient anticoagulation can increase the risk of PTS and facilitate organization of the thrombus.²⁶ Killewich et al.²⁷ have reported evidence of lysis of thrombi and recanalization of venous segments in the first week after initial diagnosis. Mapping with CDU makes it possible to employ methods that quantify the recanalization process, such as those described by Porter et al.²⁸ and Prandoni et al.²⁹

Residual venous thrombosis has not yet been established as a marker for evaluation of duration of anticoagulation,³⁰ and the current tendency is to maintain treatment for 3 months, with certain exceptions described in the latest ACCP consensus (2016).³¹ These guidelines state that treatment with anticoagulants for 3 months is effective for DVT episodes in patients without cancer (level 1B) and DOACs are preferred to warfarin (level 2B).³¹ This can also be seen in our study, in which 52.5% of the patients in Group I exhibited recanalization by 90 days, whereas in Group II, 83.46% already had echographic evidence of recanalization after the same period of time. At the end of the 180-day period, several patients in Group I were still showing progress in terms of recanalization, in contrast with Group II, in which there was little change from 90 to 180 days, since the majority of patients had already attained full recanalization and anticoagulant treatment had been withdrawn.

Earlier studies using repeated phlebographic examinations considered recanalization to be a later development, occurring over periods varying from 6 months to 1 years after the acute event.³² However, current reports from many different authors,^{13,14} and also our study, show that recanalization of thrombi in lower limb DVT in patients on DOACs can be faster than expected. In these cases, CDU is a valid and noninvasive tool, not only for initial diagnosis of DVT, but also for evaluation of the long term result, and can be used to guide initial patient management,

providing information on adherence of the clot to the vein wall and on recanalization.³³

Nevertheless, our study has several limitations, such as its single-center nature and the relatively small “n”, in addition to being retrospective. Despite these, the study is relevant because it offers an opportunity for theoretical reflections and analyses and guidance for future studies. More importantly, we must keep a space open for intense debate among health professionals on their experiences with DOACs and, at some point, on new drugs for treatment of VTE.

■ CONCLUSIONS

Treatment of DVT with rivaroxaban or warfarin was effective and there was no difference in the number of segments that remained involved after 180 days' follow-up of both groups. However, patients treated with rivaroxaban exhibited evidence of earlier recanalization than patients treated with warfarin.

■ REFERENCES

1. 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.* 2014;28(7):1751-60. <http://dx.doi.org/10.1016/j.avsg.2014.05.013>. PMID:24911802.
2. McManus RJ, Fitzmaurice DA, Murray E, Taylor C. Thromboembolism. *BMJ Clin Evid.* 2011;2011:1-23.
3. ISTH Steering Committee for World Thrombosis Day. Thrombosis: a major contributor to the global disease burden. *J Thromb Haemost.* 2014;12(10):1580-90. <http://dx.doi.org/10.1111/jth.12698>. PMID:25302663.
4. Goodacre S, Sampson F, Thomas S, van Beek E, Sutton A. Systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of ultrasonography for deep vein thrombosis. *BMC Med Imaging.* 2005;5(1):6. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2342-5-6>. PMID:16202135.
5. Giannini M, Rollo HA, Maffei FHA. O papel do mapeamento dúplex no diagnóstico da trombose venosa profunda assintomática dos membros inferiores. *J Vasc Bras.* 2005;4(3):290-6. <http://dx.doi.org/10.1590/S1677-54492005000300012>.
6. Sevitt S. The vascularisation of deep-vein thrombi and their fibrous residue: a post mortem angio-graphic study. *J Pathol.* 1973;111(1):1-11. <http://dx.doi.org/10.1002/path.1711100102>. PMID:4757506.
7. Sevitt S. The mechanisms of canalization in deep vein thrombosis. *J Pathol.* 1973;110(2):153-65. <http://dx.doi.org/10.1002/path.1711100207>. PMID:4125876.
8. Takashi Y. Post-thrombotic syndrome: recent aspects of prevention, diagnosis and clinical management. *Reviews Vasc Med.* 2016;6:10-9.
9. Kahn SR. The post-thrombotic syndrome: the forgotten morbidity of deep venous thrombosis. *J Thromb Thrombolysis.* 2006;21(1):41-8. <http://dx.doi.org/10.1007/s11239-006-5574-9>. PMID:16475040.
10. Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, et al. Executive summary: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141(2 Suppl 1):7S-47S.
11. Brandão GMS, Cândico RCF, Rollo HA, Sobreira ML, Junqueira DR. Direct oral anticoagulants for treatment of deep vein thrombosis: overview of systematic reviews. *J Vasc Bras.* 2018;17(4):310-7. PMID:30787949.
12. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J.* 2014;35(43):3033-69.
13. Pötzsch B, Nickenig G, Hammerstingl C. Resolution of giant left atrial appendage thrombus with rivaroxaban. *Thromb Haemost.* 2013;109(4):583-4. <http://dx.doi.org/10.1160/TH12-11-0821>. PMID:23348106.
14. Koitabashi N, Niwamae N, Taguchi T, Ohyama Y, Takama N, Kurabayashi M. Remarkable regression of massive deep vein thrombosis in response to intensive oral rivaroxaban treatment. *Thromb J.* 2015;13(1):13. <http://dx.doi.org/10.1186/s12959-015-0045-1>. PMID:25788868.
15. Fernandes CJ, Alves JL Jr, Gavilanes F, Prada LF, Morinaga LK, Souza R. New anticoagulants for the treatment of venous thromboembolism. *J Bras Pneumol.* 2016;42(2):146-54. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37562016042020068>. PMID:27167437.
16. Yoshida WB. Conventional treatment of proximal deep venous thrombosis: still a good choice? *J Vasc Bras.* 2016;15:1-3. <http://dx.doi.org/10.1590/1677-5449.001501>.
17. Galego GN, Silveira PG, Franklin RN, Bortoluzzi CT, Eli ES, Broering JJ. Treatment of acute deep vein thrombosis with rivaroxaban. *Arq Catarin Med.* 2017;46:68-79.
18. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2010;363(26):2499-510. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1007903>. PMID:21128814.
19. Agnelli G, Gallus A, Goldhaber SZ, et al. Treatment of proximal deep-vein thrombosis with the oral direct factor Xa inhibitor rivaroxaban (BAY 59-7939): the ODIXa-DVT (Oral Direct Factor Xa Inhibitor BAY 59-7939 in Patients With Acute Symptomatic Deep-Vein Thrombosis) study. *Circulation.* 2007;116(2):180-7. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.668020>. PMID:17576867.
20. Harder S. Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of rivaroxaban: considerations for the treatment of venous thromboembolism. *Thromb J.* 2014;12(1):22. <http://dx.doi.org/10.1186/1477-9560-12-22>. PMID:25698904.
21. Marques MA. Os novos anticoagulantes orais no Brasil. *J Vasc Bras.* 2013;12(3):185-6. <http://dx.doi.org/10.1590/jvb.2013.046>.
22. Yamada N, Hirayama A, Maeda H, et al. Oral rivaroxaban for Japanese patients with symptomatic venous thromboembolism - the J-EINSTEIN DVT and PE program. *Thromb J.* 2015;13(1):2. <http://dx.doi.org/10.1186/s12959-015-0035-3>. PMID:25717286.
23. Ashrani AA, Heit JA. Incidence and cost burden of post-thrombotic syndrome. *J Thromb Thrombolysis.* 2009;28(4):465-76. <http://dx.doi.org/10.1007/s11239-009-0309-3>. PMID:19224134.
24. Kahn SR, Galanaud JP, Vedantham S, Ginsberg JS. Guidance for the prevention and treatment of the post-thrombotic syndrome. *J Thromb Thrombolysis.* 2016;41(1):144-53. <http://dx.doi.org/10.1007/s11239-015-1312-5>. PMID:26780743.
25. Daley MJ, Murthy MS, Peterson EJ. Bleeding risk with systemic thrombolytic therapy for pulmonary embolism: scope of the problem. *Ther Adv Drug Saf.* 2015;6(2):57-66. <http://dx.doi.org/10.1177/2042098615572333>. PMID:25922654.
26. Goldhaber SZ, Meyerovitz MF, Green D, et al. Randomized controlled trial of tissue plasminogen activator in proximal deep venous thrombosis. *Am J Med.* 1990;88(3):235-40. [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343\(90\)90148-7](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343(90)90148-7). PMID:2106783.

27. Killewich LA, Macko RF, Cox K, et al. Regression of proximal deep venous thrombosis is associated with fibrinolytic enhancement. *J Vasc Surg.* 1997;26(5):861-8. [http://dx.doi.org/10.1016/S0741-5214\(97\)70101-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0741-5214(97)70101-0). PMID:9372826.
28. Porter JM, Moneta GL. Reporting standards in venous disease: an update. International Consensus Committee on Chronic Venous Disease. *J Vasc Surg.* 1995;21(4):635-45. [http://dx.doi.org/10.1016/S0741-5214\(95\)70195-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0741-5214(95)70195-8). PMID:7707568.
29. Prandoni P, Prins MH, Lensing AW, et al. Residual thrombosis on ultrasonography to guide the duration of anticoagulation in patients with deep venous thrombosis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2009;150(9):577-85. <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00003>. PMID:19414836.
30. Gornik HL, Sharma AM. Duplex ultrasound in the diagnosis of lower-extremity deep venous thrombosis. *Circulation.* 2014;129(8):917-21. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002966>. PMID:24566066.
31. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest.* 2016;149(2):315-52. <http://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2015.11.026>. PMID:26867832.
32. Bergvall U, Hjelmstedt A. Recanalisation of deep venous thrombosis of the lower leg and thigh. A phlebographic study of fracture cases. *Acta Chir Scand.* 1968;134(3):219-28. PMID:5730893.
33. Murphy TP, Cronan JJ. Evolution of deep venous thrombosis: a prospective evaluation with US. *Radiology.* 1990;177(2):543-8. <http://dx.doi.org/10.1148/radiology.177.2.2217798>. PMID:2217798.

Correspondence

Jeferson Freitas Toregeani
 Rua Dom Pedro II, 2359
 CEP 85812-120 - Cascavel (PR), Brasil
 Tel.: +55 (45) 99107-5711
 E-mail: jeferson@institutovascular.com.br

Author information:

PKP, AKP e DOA - Medical students (5th year), Centro Universitário Faculdade Assis Gurgacz (FAG).
 MAJ - Medical student (4th year), Centro Universitário Faculdade Assis Gurgacz (FAG).
 JFT – MD, Universidade Federal do Paraná (UFPR); Vascular surgeon, Hospital Elias Abrão; MSc in Biociências, Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE); Professor, curso de Medicina, Centro Universitário Faculdade Assis Gurgacz (FAG).

Author contributions


Conception and design: AKP, PKP, JFT
 Analysis and interpretation: PKP, JFT
 Data collection: PKP, AKP, DOA
 Writing the article: PKP, MAJ, JFT
 Critical revision of the article: AKP, MAJ, JFT
 Final approval of the article*: PKP, AKP, DOA, MAJ, JFT
 Statistical analysis: PKP, JFT
 Overall responsibility: PKP, JFT

* All authors have read and approved of the final version of the article submitted to *J Vasc Bras*.



Análise do grau de recanalização da trombose venosa profunda: estudo comparativo de pacientes tratados com varfarina versus rivaroxabana

Analysis of recanalization of deep venous thrombosis: a comparative study of patients treated with warfarin vs. rivaroxaban

Polyana Klomfass Piaty¹ , Aline Krampe Peres¹, Danielle Oliveira de Andrade¹, Mirela Andressa Jorge¹, Jeferson Freitas Toregeani¹

Resumo

Contexto: A trombose venosa profunda (TVP) afeta anualmente cerca de dez milhões de pessoas no mundo e tem como principais complicações a embolia pulmonar e a síndrome pós-trombótica. O tratamento padrão é a anticoagulação, que pode ser realizada com heparinas, antagonistas da vitamina K, fondaparinux ou, mais recentemente, com anticoagulantes orais diretos (*direct oral anticoagulants*, DOACs). Os anticoagulantes diminuem a progressão do trombo e facilitam os mecanismos trombolíticos naturais, fato conhecido como recanalização, que pode ocorrer em graus e tempos variados, influenciados por diversos fatores, dentre eles o tipo de anticoagulação utilizado.

Objetivos: Avaliar o grau e o tempo de recanalização através da análise de laudos de eco-Doppler colorido (EDC) de pacientes com TVP tratados com DOACs ou com heparina + varfarina. **Métodos:** Foram avaliados retrospectivamente os dados demográficos e os laudos dos EDC dos pacientes com TVP, tratados entre janeiro de 2009 a dezembro de 2016. Os pacientes foram divididos em dois grupos, de acordo com a terapêutica utilizada: Grupo I (heparina + varfarina): 26 pacientes; Grupo II (rivaroxabana): 51 pacientes. Os principais itens observados foram o grau e o tempo para a recanalização. **Resultados:** Foram observadas taxas de recanalização aos 30, 90 e 180 dias de 10%, 52,5% e 78,9%, respectivamente, no Grupo I, e de 55,3%, 83,5% e 92,4%, respectivamente, no Grupo II, com diferença estatisticamente significativa ($p = 0,041$). **Conclusões:** Ambos os tratamentos promoveram recanalização. Houve recanalização mais precoce no grupo de pacientes que utilizaram a rivaroxabana.

Palavras-chave: trombose venosa; anticoagulante; ultrassonografia doppler; Rivaroxabana; Varfarina.

Abstract

Background: Deep venous thrombosis (DVT) strikes around ten million people worldwide every year and is associated with major complications including pulmonary embolism and post-thrombotic syndrome. Anticoagulation is the standard treatment, with administration of heparins, vitamin K antagonists, fondaparinux, or, more recently, direct oral anticoagulants (DOACs). Anticoagulants reduce thrombus progression and facilitate natural thrombolytic mechanisms, leading to a phenomenon known as recanalization, which can occur in varying degrees and over variable periods of time, under influence from many different factors, including the type of anticoagulation employed. **Objectives:** To evaluate the degree of recanalization and the time taken, by analysis of color Doppler ultrasonography (CDU) reports from patients with DVT treated with DOACs or with heparin + warfarin. **Methods:** A retrospective analysis was conducted of demographic data and CDU reports from patients with DVT who had been treated from January 2009 to December 2016. These patients were classified into two groups, according to the treatment given: Group I (heparin + warfarin): 26 patients; or Group II (rivaroxaban): 51 patients. The primary outcomes assessed were degree of recanalization and time taken. **Results:** Recanalization rates at 30, 90, and 180 days were 10%, 52.5%, and 78.9%, respectively, in Group I, and 55.3%, 83.5%, and 92.4%, respectively, in Group II, with statistically significant difference ($p = 0.041$). **Conclusions:** Both treatments led to recanalization. Recanalization occurred earlier among patients treated with rivaroxaban.

Keywords: venous thrombosis; anticoagulant; ultrasonography doppler; Rivaroxaban; Warfarin.

Como citar: Piaty PK, Peres AK, Andrade DO, Jorge MA, Toregeani JF. Análise do grau de recanalização da trombose venosa profunda: estudo comparativo de pacientes tratados com varfarina versus rivaroxabana. *J Vasc Bras.* 2019;18:e20180111. <https://doi.org/10.1590/1677-5449.180111>

¹ Faculdade Assis Gurgacz – FAG, Cascavel, PR, Brasil.

Fonte de financiamento: Nenhuma.

Conflito de interesse: Os autores declararam não haver conflitos de interesse que precisam ser informados.

Submetido em: Fevereiro 16, 2018. Aceito em: Fevereiro 20, 2019.

O estudo foi realizado no Centro Universitário FAG em parceria com o Instituto Vascular, Cascavel, PR, Brasil.

■ INTRODUÇÃO

A trombose venosa profunda (TVP) caracteriza-se pela formação aguda de um coágulo em veias profundas, podendo levar à obstrução parcial ou total do lúmen venoso, e está compreendida dentro da entidade nosológica denominada tromboembolismo venoso (TEV), a qual engloba a TVP e a embolia pulmonar (EP)¹.

O TEV pode ocorrer em dois para cada 1.000 indivíduos ao ano, com uma taxa de recorrência de 25%², havendo um aumento da incidência para até 7 por 1.000 entre aqueles com idade superior a 70 anos³. É considerada uma causa importante de morbimortalidade e requer diagnóstico precoce, devido ao risco de evoluir para EP⁴, a qual apresenta uma taxa de mortalidade de 5 a 15%², e para outras morbidades como insuficiência venosa crônica e hipertensão pulmonar crônica⁵.

Um dos aspectos controversos na história natural da TVP é a sua evolução. Após um episódio de TVP, uma resposta inflamatória aguda ocorre na parede da veia e no trombo, levando a um processo dinâmico de regressão do trombo por meio da recanalização¹. Esse processo está envolvido na organização fibrocelular do trombo, que engloba a contração do trombo, a formação de fendas múltiplas entre o trombo e a camada íntima, a fibrinólise local e a fragmentação do trombo após a invasão celular por vasos neoformados⁶.

A presença do trombo e o processo de recanalização podem levar a danos nas válvulas venosas, originando assim a incompetência valvular. Essa condição, ou a obstrução persistente da veia pelo trombo residual, ou então ambas, causam hipertensão venosa crônica, acarretando a síndrome pós-trombótica (SPT)⁷. Os fatores associados ao risco de desenvolver SPT em maior ou menor grau são variados, sendo difícil identificar quais pacientes são mais propensos a desenvolvê-la⁸. Há uma probabilidade de cerca de 20 a 50% dos pacientes com TVP idiopática desenvolverem SPT⁹.

Descoberta em 1916, a heparina não fracionada (HNF) passou a ser a principal escolha para o tratamento da TVP a partir dos anos 30. Logo após, surgiram os antagonistas da vitamina K (AVK), representados pela varfarina e pela femprocumona. Nos anos 80, foi a vez das heparinas de baixo peso molecular (HBPM)¹. Até 2011, a maioria dos pacientes utilizava o esquema de tratamento de acordo com as diretrizes de profilaxia e tratamento do TEV anteriores à nona edição do *American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guideline* (ACCP). De modo geral, o tratamento da TVP se estendia por cerca de 6 meses, conforme a evolução do paciente e a localização do trombo¹⁰.

A partir dos anos 2000, surgiram os anticoagulantes orais diretos (*direct oral anticoagulants*, DOACs),

cujos principais benefícios são a não necessidade de monitorização laboratorial, a posologia oral e a janela terapêutica maior. A rivaroxabana e a apixabana são utilizadas sem anticoagulante parenteral inicial, ao contrário da dabigatrana e mais recentemente da edoxabana, que necessitam de anticoagulante parenteral inicial^{11,11}.

A introdução dos DOACs na prática clínica diária foi amparada em diversos ensaios clínicos controlados, metanálises e estudos de vida real com grande número de pacientes¹¹. Vários estudos mostraram que a terapia com DOACs é não inferior à terapia com varfarina em termos de eficácia e segurança. São exemplos os estudos RE-COVER para dabigatrana, EINSTEIN para rivaroxabana, AMPLIFY para apixabana e HOKUSAI para edoxabana. Comprovou-se a partir desses estudos a não inferioridade do uso dos DOACs em relação à varfarina, com segurança similar ou superior ao esquema padrão de anticoagulante parenteral seguido do uso oral da varfarina^{11,12}.

Alguns relatos têm demonstrado a capacidade dos DOACs em promover a regressão de trombos, seja no sistema venoso ou em outros locais, como nas câmaras cardíacas^{13,14}. Entretanto, no caso da recanalização, estudos que compararam os achados ultrassonográficos de pacientes tratados com DOACs ou varfarina são escassos.

O objetivo deste trabalho foi avaliar o grau e o tempo de recanalização através da análise de laudos de eco-Doppler colorido (EDC) de pacientes com TVP tratados com monoterapia com rivaroxabana ou com heparina parenteral seguida de varfarina oral.

■ MATERIAIS E MÉTODOS

A pesquisa que deu origem a este artigo foi realizada em concordância com a Resolução nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde e foi submetida ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Centro Universitário, Faculdade Assis Gurgacz (FAG), com a respectiva aprovação sob CAE Nº 51793015.0.0000.5219.

Foram avaliados os laudos de EDC seriados de 77 pacientes portadores de TVP tratados entre janeiro de 2009 a dezembro de 2016. Os pacientes foram divididos em dois grupos de acordo com a terapêutica utilizada: Grupo I – heparina parenteral + varfarina: 26 pacientes (33,76%); Grupo II – rivaroxabana: 51 pacientes (66,24%). Os exames de EDC foram realizados pela mesma equipe de ultrassonografistas, que descreveram os segmentos acometidos pelos trombos seguindo a nomenclatura anatômica tradicional: veia ilíaca comum, veia ilíaca externa, veia femoral comum, veia femoral profunda, veia femoral, veia poplítea, veias tibiais anteriores e posteriores, veias fibulares e veias musculares. A soma dos segmentos

acometidos forneceu o dado de entrada no estudo. À medida que a recanalização foi acontecendo, foram excluídas da contagem os segmentos recanalizados, obtendo-se o número de segmentos ainda comprometidos por trombos ao final do período de avaliação. Além disso, os dados de recanalização foram estratificados quanto à porcentagem de recanalização e ao tempo em que ocorreram.

Os critérios de inclusão foram todos os pacientes com TVP confirmada por EDC e que possuíam pelo menos três exames de ultrassom vascular no acompanhamento. Dos quase 500 laudos de EDC realizados no período para avaliar TVP, foram selecionados os exames seriados dos 77 pacientes que preencheram todos os critérios. Os critérios de exclusão foram os pacientes com apenas um ou dois laudos de ultrassom vascular, bem como pacientes que não foram tratados com as duas classes de medicamentos avaliadas neste estudo.

■ RESULTADOS

Dos 77 pacientes estudados, 42 (54,55%) eram do sexo masculino. A média de idade foi de 59,03±15,98 anos. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos quanto aos padrões demográficos ($p = 0,42$). A média da razão de normatização internacional (RNI) dos pacientes do Grupo I foi de 2,71±0,82.

No início do estudo, os pacientes do Grupo I apresentavam, em média, 3,11 segmentos comprometidos com trombos. Quanto aos pacientes do Grupo II, em média, 2,76 segmentos estavam comprometidos. Ao final do tratamento, a quantidade de segmentos ainda comprometidos (com recanalização parcial ou nenhuma recanalização) foi, em média, de 0,38 segmentos para o Grupo I e 0,14 segmentos para o Grupo II, não havendo significância estatística na diferença entre os grupos ($p = 0,13$).

No que se refere à porcentagem de recanalização, os pacientes do Grupo II apresentaram recanalização mais rápida nos meses iniciais do tratamento e, quando comparadas as recanalizações parciais e totais, houve diferença estatisticamente significativa favorável aos pacientes tratados com rivaroxabana ($p = 0,041$). As avaliações da porcentagem de recanalização em cada grupo estão representadas na Tabela 1.

Tabela 1. Porcentagem de recanalização total ou parcial em relação ao tempo de tratamento.

% CASOS RECANALIZADOS EM	VARFARINA (GRUPO I)	RIVAROXABANA (GRUPO II)
30 DIAS	10,00%	55,33%
90 DIAS	52,50%	83,46%
180 DIAS	78,88%	92,39%

$p = 0,041$.

■ DISCUSSÃO

Neste trabalho, a maioria dos pacientes tratados até 2011 utilizavam a terapia convencional com HNF + AVK ou HBPM + AVK. Todos os pacientes foram tratados em regime de internação por pelo menos 4 dias. A inclusão dos DOACs na prática clínica a partir de 2011 promoveu mudanças significativas na forma de tratamento dos pacientes com TEV. Desde então, muitos pacientes com TEV têm sido tratados com monoterapia com DOAC em nosso serviço. Devido ao fato dos prontuários eletrônicos estarem disponíveis em nossa instituição a partir de 2009, utilizamos este período como inicial para coleta de dados.

A varfarina tem sido utilizada na prática clínica diária desde os anos 1950; portanto, existem informações abundantes sobre seus efeitos e também sobre suas limitações. Um ponto negativo da varfarina é o início de ação demorado, pois produz o seu efeito ao interferir na conversão cíclica da vitamina K e do seu 2,3-epóxido, bloqueando a síntese de fatores de coagulação dela dependentes (fatores II, VII, IX e X). Assim, o seu efeito anticoagulante não acontece até que os fatores já presentes na circulação sejam metabolizados, processo que leva tipicamente de 36-72 h¹⁵. Além disso, apresenta eliminação demorada, uma janela terapêutica estreita e uma grande gama de interações medicamentosas, o que demanda monitorização contínua do tempo de ativação da protrombina (TAP) e da RNI e mudanças repetidas da dose diária a fim de atingir a dose terapêutica ideal¹⁶.

A rivaroxabana é um anticoagulante oral que atua como inibidor reversível e específico do fator Xa. Apresenta farmacocinética e farmacodinâmica previsíveis, com menor interação com alimentos, medicamentos e características individuais como idade, sexo, peso e etnia, além de baixa toxicidade hepática. Um fator muito positivo é a janela terapêutica mais larga que a da varfarina, o que permite basicamente o mesmo resultado terapêutico mesmo que ocorram variações fisiológicas da concentração sérica da medicação. Isso pode auxiliar em uma melhor e mais rápida recanalização dos trombos, devido à menor interferência externa em seus efeitos anticoagulantes¹⁷.

É preciso levar em consideração a aderência do paciente ao tratamento, pois a abordagem simples de única droga para o tratamento agudo da TVP desde a fase inicial com dose mais alta (30 mg) por 3 semanas seguida da administração de dose inferior (20 mg) para continuidade de tratamento padrão potencialmente melhora o perfil do risco/benefício da anticoagulação^{18,19}. Nesse caso, a adesão é favorecida pela comodidade posológica (dose única diária na maior parte do tratamento), não necessidade de monitorização laboratorial de TAP e RNI, baixa

incidência de efeitos colaterais e boa tolerabilidade²⁰. Nos estudos EINSTEIN-DVT e EINSTEIN PE, esse regime não demonstrou inferioridade em eficácia e segurança de maneira significativa quando comparado à terapia padrão com HBPM seguida de AVK¹⁸.

No entanto, não se deve esquecer que essas novas drogas também têm suas limitações, dentre as quais podemos citar a impossibilidade de serem utilizadas em gestantes, lactantes, pacientes renais crônicos em estágio avançado e pacientes com hepatopatia grave; a falta de antídoto amplamente disponível e o custo relativamente alto. Tais limitações impedem que esses novos medicamentos sejam amplamente usados para profilaxia e tratamento de TEV, principalmente no Brasil²¹.

O estudo ODIXa-DVT¹⁹ apresentou resultados sobre a incidência de regressão do trombo com uso de rivaroxabana aos 21 dias de tratamento e comparou dosagens diferentes do medicamento – 10 mg, 20 mg, 30 mg (2x/dia) e 40 mg (1x/dia) –, apresentando uma melhora na carga trombótica, demonstrada por um aumento ≥ 4 pontos do escore de trombo, em 53%, 59,2, 56,9% e 43,8% dos pacientes, respectivamente. No mesmo estudo, a mesma melhora do escore foi observada em 45% dos pacientes em uso de heparina + AVK.

O estudo randomizado J-EINSTEIN-DVT/PE, realizado no Japão, compararam a rivaroxabana oral isolada (10 mg ou 15 mg – 2x/dia por 3 semanas seguido de 15 mg/dia por até 12 meses) com HNF+AVK em pacientes com TVP ou EP. Houve normalização dos exames de imagem aos 22 dias de tratamento em 27% dos pacientes que utilizaram rivaroxabana e em 15,8% dos pacientes tratados com HNF+AVK. Ao final do tratamento, 62% e 31,6% dos pacientes dos grupos rivaroxabana e HNF+AVK apresentaram normalização dos exames, respectivamente²². Em nosso estudo, na avaliação dos pacientes após 30 dias de tratamento, foram encontradas taxas de recanalização parcial ou total de 10% e 55,3% nos Grupos I (heparina + varfarina) e II (rivaroxabana), respectivamente. Ao final do estudo J-EINSTEIN-DVT/PE, 95,8% dos pacientes do grupo rivaroxabana tiveram melhora ou normalização dos exames, enquanto que 89,5% dos pacientes tratados com HNF+AVK obtiveram melhora parcial ou total. Em nosso estudo, ao final de 180 dias, 92,39% dos pacientes tratados com rivaroxabana e 78,88% dos pacientes tratados com heparina + varfarina apresentaram melhora ou normalização do EDC.

Conforme descrito anteriormente, muitos pacientes com TVP evoluem para SPT. A carga de trombos residuais e o processo inflamatório gerado pelo episódio trombótico podem causar sequelas irreversíveis. O desenvolvimento da SPT aumenta o custo médio

do tratamento da TVP em 74 a 81%²³. Desse modo, o tratamento precoce e o uso de medicamentos que tenham um efeito anticoagulante pleno, bem como o uso discutível das medicações trombolíticas, parecem diminuir os efeitos da SPT, impedindo a progressão do trombo ou, melhor ainda, ajudando a eliminá-lo mais rápido²⁴. No entanto, o tratamento com trombolíticos apresenta mais complicações hemorrágicas do que o tratamento com a terapia convencional com anticoagulantes (20% *versus* 8%)²⁵, incluindo nessas complicações as hemorragias graves, como por exemplo, o sangramento intracraniano (3,0% *versus* 0,3%)²⁵. Portanto, por apresentar maior segurança, a terapia com anticoagulantes vem sendo recomendada há vários anos como primeira opção no tratamento do TEV na maioria dos casos, e os trombolíticos são indicados somente em situações especiais¹⁰.

Esses fatores devem ser considerados em conjunto com a avaliação risco-benefício da terapia anticoagulante e a eficácia para a regressão de trombos mais precoce no tratamento do TEV, pois a anticoagulação insuficiente pode aumentar o risco de SPT e facilitar a organização do trombo²⁶. Killewich et al.²⁷ reportaram evidências de lise do trombo e recanalização de segmentos venosos já na primeira semana após o diagnóstico inicial. O mapeamento com EDC permite aplicar métodos que quantifiquem o processo de recanalização, como os descritos por Porter et al.²⁸ e Prandoni et al.²⁹.

A trombose venosa residual ainda não está estabelecida como um marcador para avaliar a duração da terapia anticoagulante³⁰, sendo que atualmente há uma tendência ao tratamento por 3 meses, salvo exceções descritas no último consenso da ACCP (2016)³¹. Segundo este, o tratamento com anticoagulante pelo período de 3 meses para episódios de TVP em pacientes sem câncer tem se mostrado efetivo (grau 1B), tendo preferência o uso dos DOACs sobre a varfarina (grau 2B)³¹. Esse fato pode ser constatado em nosso trabalho, no qual se observou que, após 90 dias, 52,5% dos pacientes do Grupo I apresentavam recanalização, enquanto que, no Grupo II, 83,46% já tinham evidências ecográficas de recanalização. Ao final do período de 180 dias, vários pacientes do Grupo I continuaram a ter evolução no quesito recanalização, ao contrário do Grupo II, que teve pouca modificação entre 90 e 180 dias, tendo em vista que a maioria dos pacientes já tinha recanalização total, tendo inclusive terminado o tratamento com anticoagulante.

Os estudos prévios utilizando exames flebográficos repetidos consideravam a recanalização como uma reação tardia, ocorrendo em períodos que variavam de 6 meses até anos após o evento agudo³². Entretanto, os relatos atuais de diversos autores^{13,14} e o nosso estudo mostraram que a recanalização de um trombo nos

membros inferiores com TVP em pacientes em uso de DOACs pode ser mais rápido do que o esperado. Nesses casos, o EDC representa uma ferramenta válida, não invasiva, não apenas para o diagnóstico inicial da TVP, mas também para avaliar o resultado a longo prazo, podendo orientar o manejo inicial do paciente e fornecendo informações sobre a fixação do coágulo na parede da veia e sobre a recanalização³³.

Destarte, o estudo apresenta várias limitações, como concentrar-se em um único centro de tratamento e ter “n” relativamente pequeno, além do fato de ser retrospectivo. Apesar disso, o estudo é relevante, por possibilitar análises e reflexões para aprofundamento teórico e para novas pesquisas. Mais importante que isso, devemos manter aberto o espaço para intenso debate entre profissionais da saúde em relação às experiências com os DOACs e eventualmente com novas drogas para o tratamento do TEV.

■ CONCLUSÃO

O tratamento da TVP com rivaroxabana ou varfarina foi efetivo, não havendo diferença na quantidade de segmentos que permaneceram comprometidos ao final de 180 dias de acompanhamento em ambos os grupos. No entanto, os pacientes tratados com rivaroxabana apresentaram evidências de recanalização mais precoce do que os pacientes tratados com varfarina.

■ REFERÊNCIAS

- Brandão GMSC, 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*. 2014;28(7):1751-60. <http://dx.doi.org/10.1016/j.avsg.2014.05.013>. PMID:24911802.
- McManus RJ, Fitzmaurice DA, Murray E, Taylor C. Thromboembolism. *BMJ Clin Evid*. 2011;2011:1-23.
- ISTH Steering Committee for World Thrombosis Day. Thrombosis: a major contributor to the global disease burden. *J Thromb Haemost*. 2014;12(10):1580-90. <http://dx.doi.org/10.1111/jth.12698>. PMID:25302663.
- Goodacre S, Sampson F, Thomas S, van Beek E, Sutton A. Systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of ultrasonography for deep vein thrombosis. *BMC Med Imaging*. 2005;5(1):6. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2342-5-6>. PMID:16202135.
- Giannini M, Rollo HA, Maffei FHA. O papel do mapeamento dúplex no diagnóstico da trombose venosa profunda assintomática dos membros inferiores. *J Vasc Bras*. 2005;4(3):290-6. <http://dx.doi.org/10.1590/S1677-54492005000300012>.
- Sevitt S. The vascularisation of deep-vein thrombi and their fibrous residue: a post mortem angio-graphic study. *J Pathol*. 1973;111(1):1-11. <http://dx.doi.org/10.1002/path.1711110102>. PMID:4757506.
- Sevitt S. The mechanisms of canalization in deep vein thrombosis. *J Pathol*. 1973;110(2):153-65. <http://dx.doi.org/10.1002/path.1711100207>. PMID:4125876.
- Takashi Y. Post-thrombotic syndrome: recent aspects of prevention, diagnosis and clinical management. *Reviews Vasc Med*. 2016;6:10-9.
- Kahn SR. The post-thrombotic syndrome: the forgotten morbidity of deep venous thrombosis. *J Thromb Thrombolysis*. 2006;21(1):41-8. <http://dx.doi.org/10.1007/s11239-006-5574-9>. PMID:16475040.
- Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, et al. Executive summary: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl 1):7S-47S.
- Brandão GMS, Cândico RCF, Rollo HA, Sobreira ML, Junqueira DR. Direct oral anticoagulants for treatment of deep vein thrombosis: overview of systematic reviews. *J Vasc Bras*. 2018;17(4):310-7. PMID:30787949.
- Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 2014;35(43):3033-69.
- Pötsch B, Nickenig G, Hammerstingl C. Resolution of giant left atrial appendage thrombus with rivaroxaban. *Thromb Haemost*. 2013;109(4):583-4. <http://dx.doi.org/10.1160/TH12-11-0821>. PMID:23348106.
- Koitaishi N, Niwamae N, Taguchi T, Ohyama Y, Takama N, Kurabayashi M. Remarkable regression of massive deep vein thrombosis in response to intensive oral rivaroxaban treatment. *Thromb J*. 2015;13(1):13. <http://dx.doi.org/10.1186/s12959-015-0045-1>. PMID:25788868.
- Fernandes CJ, Alves JL Jr, Gavilanes F, Prada LF, Morinaga LK, Souza R. New anticoagulants for the treatment of venous thromboembolism. *J Bras Pneumol*. 2016;42(2):146-54. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37562016042020068>. PMID:27167437.
- Yoshida WB. Conventional treatment of proximal deep venous thrombosis: still a good choice? *J Vasc Bras*. 2016;15:1-3. <http://dx.doi.org/10.1590/1677-5449.001501>.
- Galego GN, Silveira PG, Franklin RN, Bortoluzzi CT, Eli ES, Broering JJ. Treatment of acute deep vein thrombosis with rivaroxaban. *Arq Catarin Med*. 2017;46:68-79.
- Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2010;363(26):2499-510. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1007903>. PMID:21128814.
- Agnelli G, Gallus A, Goldhaber SZ, et al. Treatment of proximal deep-vein thrombosis with the oral direct factor Xa inhibitor rivaroxaban (BAY 59-7939): the ODIXa-DVT (Oral Direct Factor Xa Inhibitor BAY 59-7939 in Patients With Acute Symptomatic Deep-Vein Thrombosis) study. *Circulation*. 2007;116(2):180-7. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.668020>. PMID:17576867.
- Harder S. Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of rivaroxaban: considerations for the treatment of venous thromboembolism. *Thromb J*. 2014;12(1):22. <http://dx.doi.org/10.1186/1477-9560-12-22>. PMID:25698904.
- Marques MA. Os novos anticoagulantes orais no Brasil. *J Vasc Bras*. 2013;12(3):185-6. <http://dx.doi.org/10.1590/jvb.2013.046>.
- Yamada N, Hirayama A, Maeda H, et al. Oral rivaroxaban for Japanese patients with symptomatic venous thromboembolism - the J-EINSTEIN DVT and PE program. *Thromb J*. 2015;13(1):2. <http://dx.doi.org/10.1186/s12959-015-0035-3>. PMID:25717286.
- Ashrani AA, Heit JA. Incidence and cost burden of post-thrombotic syndrome. *J Thromb Thrombolysis*. 2009;28(4):465-76. <http://dx.doi.org/10.1007/s11239-009-0309-3>. PMID:19224134.

24. Kahn SR, Galanaud JP, Vedantham S, Ginsberg JS. Guidance for the prevention and treatment of the post-thrombotic syndrome. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;41(1):144-53. <http://dx.doi.org/10.1007/s11239-015-1312-5>. PMID:26780743.
25. Daley MJ, Murthy MS, Peterson EJ. Bleeding risk with systemic thrombolytic therapy for pulmonary embolism: scope of the problem. *Ther Adv Drug Saf*. 2015;6(2):57-66. <http://dx.doi.org/10.1177/2042098615572333>. PMID:25922654.
26. Goldhaber SZ, Meyerovitz MF, Green D, et al. Randomized controlled trial of tissue plasminogen activator in proximal deep venous thrombosis. *Am J Med*. 1990;88(3):235-40. [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343\(90\)90148-7](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343(90)90148-7). PMID:2106783.
27. Killewich LA, Macko RF, Cox K, et al. Regression of proximal deep venous thrombosis is associated with fibrinolytic enhancement. *J Vasc Surg*. 1997;26(5):861-8. [http://dx.doi.org/10.1016/S0741-5214\(97\)70101-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0741-5214(97)70101-0). PMID:9372826.
28. Porter JM, Moneta GL. Reporting standards in venous disease: an update. International Consensus Committee on Chronic Venous Disease. *J Vasc Surg*. 1995;21(4):635-45. [http://dx.doi.org/10.1016/S0741-5214\(95\)70195-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0741-5214(95)70195-8). PMID:7707568.
29. Prandoni P, Prins MH, Lensing AW, et al. Residual thrombosis on ultrasonography to guide the duration of anticoagulation in patients with deep venous thrombosis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2009;150(9):577-85. <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00003>. PMID:19414836.
30. Gornik HL, Sharma AM. Duplex ultrasound in the diagnosis of lower-extremity deep venous thrombosis. *Circulation*. 2014;129(8):917-21. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002966>. PMID:24566066.
31. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2016;149(2):315-52. <http://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2015.11.026>. PMID:26867832.
32. Bergvall U, Hjelmsstedt A. Recanalisation of deep venous thrombosis of the lower leg and thigh. A phlebographic study of fracture cases. *Acta Chir Scand*. 1968;134(3):219-28. PMID:5730893.
33. Murphy TP, Cronan JJ. Evolution of deep venous thrombosis: a prospective evaluation with US. *Radiology*. 1990;177(2):543-8. <http://dx.doi.org/10.1148/radiology.177.2.2217798>. PMID:2217798.

Correspondência

Jeferson Freitas Toregeani
 Rua Dom Pedro II, 2359
 CEP 85812-120 - Cascavel (PR), Brasil
 Tel.: (45) 99107-5711
 E-mail: jeferson@institutovascular.com.br

Informações sobre os autores:

PKP, AKP e DOA - Acadêmicas do quinto ano de medicina, Centro Universitário Faculdade Assis Gurgacz (FAG).
 MAJ - Acadêmica do quarto ano de medicina, Centro Universitário Faculdade Assis Gurgacz (FAG).
 JFT - Médico, Universidade Federal do Paraná (UFPR); Cirurgião Vascular, Hospital Elias Abrão; Mestre em Biociências, Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE); Docente, curso de Medicina, Centro Universitário Faculdade Assis Gurgacz (FAG).

Contribuição dos autores

Concepção e desenho do estudo: AKP, PKP, JFT
 Análise e interpretação dos dados: PKP, JFT
 Coleta de dados: PKP, AKP, DOA
 Redação do artigo: PKP, MAJ, JFT
 Revisão crítica do texto: AKP, MAJ, JFT
 Aprovação final do artigo*: PKP, AKP, DOA, MAJ, JFT
 Análise estatística: PKP, JFT
 Responsabilidade geral pelo estudo: PKP, JFT

* Todos os autores leram e aprovaram a versão final submetida ao *J Vasc Bras*.