

Daniel Dias Ribeiro

**Avaliação de fatores associados à recorrência de
trombose venosa**

**Universidade Federal de Minas Gerais
Faculdade de Medicina
Belo Horizonte
2012**

Daniel Dias Ribeiro

**Avaliação de fatores associados à recorrência de
trombose venosa**

Doutorado apresentado ao programa de Pós-Graduação em Medicina – área de concentração em Ciências Aplicadas a Saúde do Adulto da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito à obtenção do título de Doutor em Medicina.

Orientadora: Profa. Dra. Suely Meireles Rezende

Co-orientador: Profa. Dra. Sandhi Maria Barreto

Belo Horizonte

Faculdade de Medicina – UFMG

2012

Ribeiro, Daniel Dias.

R484a Avaliação de fatores associados à recorrência de trombose venosa [manuscrito]. / Daniel Dias Ribeiro. - - Belo Horizonte: 2012.

103f.: il.

Orientadora: Suely Meireles Rezende.

Co-Orientadora: Sandhi Maria Barreto.

Área de concentração: Ciências Aplicadas a Saúde do Adulto.

Tese (doutorado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Trombose Venosa/epidemiologia. 2. Trombofilia. 3. Fatores de Risco. 4. Anticoagulantes. 5. Dissertações Acadêmicas. I. Rezende, Suely Meireles. II. Barreto, Sandhi Maria. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título.

NLM: WG 610

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca J. Baeta Vianna – Campus Saúde UFMG

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: CIÊNCIAS APLICADAS A SAÚDE DO
ADULTO

Reitor: **Prof. Clélio Campolina Diniz**

Vice-Reitora: **Profa. Rocksane de Carvalho Norton**

Pró-Reitor de Pós-Graduação: **Prof. Ricardo Santiago Gomez**

Pró-Reitor de Pesquisa: **Prof. Renato de Lima dos Santos**

Diretor da Faculdade de Medicina: **Prof. Francisco José Penna**

Vice-Diretor da Faculdade de Medicina: **Prof. Tarcizo Afonso Nunes**

Coordenador do Centro de Pós-Graduação: **Prof. Manoel Otávio da Costa Rocha**

Subcoordenadora do Centro de Pós-Graduação: **Profa. Teresa Cristina de Abreu Ferrari**

Chefe do Departamento de Clínica Médica: **Profa. Anelise Impelziere Nogueira**

Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas a Saúde do Adulto: **Profa. Tereza Cristina de Abreu Ferrari**

Subcoordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas a Saúde do Adulto: **Profa. Valéria Maria Azeredo Passos**

Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas a Saúde do Adulto:

Prof. Marcus Vinícius Melo de Andrade

Profa. Tereza Cristina de Abreu Ferrari

Prof. Luiz Gonzaga Vaz Coelho

Prof. Francisco Eduardo Costa Cardoso

Profa. Suely Meireles Rezende

Profa. Valéria Maria Azeredo Passos

Andréa de Lima Bastos – Representante Discente

À Ana Flávia.

Aos meus pais, José Euclides e Diva

Ao meu “trisquinho”, Ana Clara.

“Ando devagar porque já tive
pressa, levo este sorriso
porque já chorei demais.”

Almir Sater e Ricardo Teixeira

AGRADECIMENTOS

À Dra. Suely Meireles Rezende, Professora Adjunta do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da UFMG, pela valiosa orientação, objetiva, segura, e paciente. Por me ensinar o quanto podemos somar se soubermos compartilhar. Grande facilitadora do meu trabalho.

À Dra. Sandhi Maria Barreto, Professora Associada do Departamento de Saúde Pública da Faculdade de Medicina da UFMG, pelo exemplo de dedicação à pesquisa e ao ensino. Por tornar possível uma das maiores e melhores experiências profissionais e pessoais que pude viver durante o período em que estive na Holanda.

À Dra. Nelma Cristina Diogo Clementino, Professora Aposentada do Departamento de Propedêutica Complementar da Faculdade de Medicina da UFMG, minha eterna e querida “chefe”. Sempre me apoiando, pessoa que possibilitou minha dedicação exclusiva na área de hemostasia com apoio e confiança incondicionais.

Ao Dr. Frits R Rosendaal, Chefe do Departamento de Epidemiologia Clínica, Leiden University Medical Center, Leiden, Holanda, pela confiança, apoio e ensinamentos. Por permitir de forma extremamente gentil minha participação em um dos serviços mais renomados na área de epidemiologia e hemostasia.

Ao Dr. Willem M Lijfering, membro do Departamento de Epidemiologia Clínica, Leiden University Medical Center, Leiden, Holanda, pelo apoio, confiança, ensinamentos, amizade e paciência. Por ajudar a fazer minha estadia na Holanda extremamente proveitosa e agradável.

Ao Dr. Marcelo Eduardo Lima Souza, médico do Serviço de Patologia Clínica do Hospital das Clínicas UFMG, pessoa que me apresentou pela primeira vez as “belezas” da coagulação com extrema competência. Abrindo as portas para minha caminhada.

Aos médicos do Serviço de Hematologia do Hospital das Clínicas da UFMG, pelo apoio, confiança e companheirismo.

Às funcionárias da Unidade Funcional Hematologia Oncologia do Ambulatório Borges da Costa, por todo o apoio dado com os pacientes, prontuários, telefonemas, busca de informações e pela ajuda no dia a dia de atendimento clínico.

Aos médicos e funcionários da Hematológica (Clínica de Hematologia LTDA), pelo apoio, confiança e paciência incondicionais durante toda a caminhada.

Aos amigos estudantes de pós graduação do Departamento de Epidemiologia Clínica, Leiden University Medical Center, Leiden, Holanda, por me ajudar nas mais diversas situações durante minha estadia na Holanda.

Minha esposa, Ana Flávia, pelo amor, carinho e compreensão, “por que sem você fico perdido no mundo”.

Meu “Trisquinho” que enche de alegria nossas vidas

Meu pai, José Euclides, pelo exemplo como pessoa e médico e apoio incondicional, minha mãe, Diva, pelo toque de subjetividade, criatividade, abstração e misticismo na minha vida e aos meus irmãos que sempre estiveram e estarão ao meu lado.

Aos pacientes do Serviço de Hematologia do Hospital das Clínicas da UFMG e da Hematológica, que tornaram possível a realização desta pesquisa, minha homenagem e agradecimentos especiais.

Lista de abreviaturas

F	Fator
FT	Fator tecidual
GP	Glicoproteínas
HBPM	Heparina de baixo peso molecular
HNF	Heparina não fracionada
IC	Intervalo de confiança
IMC	Índice de massa corporal
N	Número
PAI 1	Inibidor do ativador do plasminogênio 1
TAFI	Inibidor da fibrinólise ativado pela trombina
TEG	Tromboelastograma
TEP	Tromboembolismo pulmonar
TEV	Tromboembolismo venoso
tPA	Ativador tecidual do plasminogênio
TTPa	Tempo de tromboplastina parcial ativado
TVP	Trombose venosa profunda
uPA	Ativador uroquinase do plasminogênio

Lista de figuras

	Página
Figura 1: Representação esquemática das vias de coagulação, anticoagulação e fibrinólise.....	6
Figura 2: Diagrama de fluxo da coorte estudada.....	22

Sumário

1	Introdução.....	1
2	Objetivo geral.....	4
2.1	Objetivos específicos.....	4
3	Revisão da literatura.....	5
3.1	Hemostasia.....	5
3.2	Fisiologia da coagulação.....	6
3.3	Trombofilias.....	7
3.4	Tromboembolismo venoso: aspectos gerais.....	7
3.5	Risco de recorrência de trombose e suas implicações.....	8
3.5.1	Fatores desencadeantes do primeiro evento de trombose.....	9
3.5.2	Idade.....	10
3.5.3	Obesidade.....	10
3.5.4	Sexo.....	11
3.5.5	Local e extensão do tromboembolismo venoso.....	12
3.5.6	Historia familiar para trombose.....	13
3.5.7	Presença de sequelas ao exame de imagem no momento da suspensão da anticoagulação.....	14
3.5.8	Dímeros D.....	15
3.5.9	Tempo de tromboplastina parcial ativado e fator VIII.....	17
3.5.10	Teste de geração de trombina.....	18
3.5.11	Tromboelastografia e Tromboelastometria.....	19
4	Materiais e métodos.....	21
4.1	Pacientes.....	21
4.2	Definições.....	23
4.3	Coleta de dados.....	24
4.4	Avaliação laboratorial.....	24
4.5	Análise estatística.....	25
5	Referências.....	26
6	Artigos.....	32
6.1	Artigo 1.....	32
6.2	Artigo 2.....	47
6.3	Artigo 3.....	65
6.4	Artigo 4.....	74
7	Anexos.....	86
7.1	Anexo 1.....	86
7.2	Anexo 2.....	97
7.3	Anexo 3.....	99
7.4	Anexo 4.....	103

7.5 Anexo 5..... 104

7.6 Anexo 6..... 105

Avaliação de fatores associados à recorrência de trombose venosa

1 Introdução

O tromboembolismo venoso (TEV) é uma doença crônica e constitui um problema de saúde pública (1;2). A definição do tempo de duração do tratamento com anticoagulante após um primeiro episódio de TEV depende de dois fatores: do risco estimado de recorrência do TEV e risco de hemorragia relacionada com a anticoagulação (3). A anticoagulação por tempo indeterminado é reservada para aqueles pacientes com fatores de risco sabidamente pró-trombóticos e permanentes para recorrência da trombose. Pacientes que apresentam um episódio de TEV com fator de risco transitório bem documentado podem fazer tratamento por apenas três a seis meses (4). Em muitos pacientes com TEV a definição da duração da anticoagulação é uma decisão difícil (5). Nos últimos anos um grande esforço tem sido feito na busca de marcadores ou fatores de risco que possam prever o risco de recorrência de trombose. Alguns deles são relacionados a aspectos clínicos como o sexo, idade no primeiro evento, a localização do TEV, presença ou não de fatores desencadeantes, tais como cirurgias ou uso de contraceptivos orais a história familiar de TEV (6;7). Outros estão relacionados com os testes laboratoriais ou exames de imagem, como a presença de dímero-D elevado um mês após a suspensão da anticoagulação, presença de determinadas trombofilias, o teste de geração da trombina alterado e a presença de trombo residual na ultra-sonografia após o período de tratamento (8-10). No entanto, muitas questões sobre a utilidade desses possíveis marcadores ou fatores de risco permanecem não esclarecidas (11).

As questões relacionadas ao risco de recorrência envolvem também o tipo ideal de estudo a ser realizado. Os estudos randomizados e controlados são o desenho de estudo ideal para comparar estratégias de tratamento, incluindo comparações de diferentes durações da terapia anticoagulante para trombose venosa. Os resultados destes estudos sugerem que os pacientes com TEV idiopático se beneficiam da anticoagulação por tempo indeterminado. No entanto, muitos médicos relutam em tratar pacientes com um primeiro idiopático de TEV indefinidamente. Primeiro, existe a preocupação de que o tempo de acompanhamento nos estudos randomizados não foi o suficiente para realmente determinar se os benefícios da anticoagulação por tempo indeterminado superam o risco cumulativo de sangramento. Em segundo lugar, existe a preocupação de que as conclusões dos estudos controlados e randomizados não reflitam os riscos e benefícios do anticoagulante por tempo indeterminado no ambiente menos controlado da prática clínica usual. Terceiro, mesmo com os resultados dos ensaios clínicos refletindo um verdadeiro benefício do uso do anticoagulante por tempo indeterminado, na prática clínica habitual, muitos médicos acreditam que a magnitude deste benefício não é grande o suficiente para justificar o ônus e o custo do tratamento por tempo indeterminado. A identificação de subgrupos, principalmente entre os pacientes com TEV idiopático, é essencial para que se tenha maior segurança na tomada de decisões. Os ensaios clínicos randomizados, são difíceis de executar (grandes e caros). Os estudos de coorte são

uma alternativa atraente e uma forma de testar a hipótese de que um subgrupo pré-definido de pacientes realmente tem um baixo risco de recorrência de TEV, sendo assim justificada a interrupção da terapia anticoagulante (5).

O fato de certos fatores de risco para trombose serem mais “trombogênicos” que outros e a multicausalidade do TEV, fez surgir o termo "potencial de trombose" (12). Esta parte da premissa que cada indivíduo apresenta um risco de sofrer um TEV (risco basal individual) e a presença de fatores de riscos adicionais que ocorrem durante a vida propiciaria, em algum momento, um evento, como se o “limiar de trombose” fosse atingido. Considera-se que o potencial de trombose não cai bruscamente após um evento de TEV idiopática e que tal indivíduo estará sempre pronto para cruzar o limiar trombótico novamente (alto risco de recorrência). Já com as tromboses provocadas, isto é, com a presença de fatores desencadeantes, a queda no potencial de trombose pode ser grande, pois os fatores podem muitas vezes ser removidos ou ser temporários por natureza. Isto poderia explicar a diferença no risco de recorrência entre os pacientes com trombose idiopática dos pacientes com desencadeantes presentes (13).

A ocorrência do primeiro evento de TEV depende de vários fatores que podem ser categorizados em distúrbios da coagulação (hereditários e/ou adquiridos), bem como fatores de risco ambientais (por exemplo, gravidez, cirurgia e uso de anticoncepcional oral) (2). Uma combinação de vários desses fatores de risco aumentará o potencial de trombose de um paciente, até que o limiar de trombose seja atingido e o TEV ocorra (1). Depois de um primeiro evento, um paciente tem um risco de 20% a 30% de recorrência na década seguinte (3-6). Avaliações recentes apontam uma grande importância para a presença ou não de fatores desencadeantes associados ao evento tromboembólico na avaliação de risco para a recorrência da trombose (1;7;9). Vários estudos demonstraram uma maior taxa de recorrência após um primeiro evento idiopático do que após um primeiro evento provocado, com riscos relativos de 2-3 vezes maior no grupo de pacientes com TEV idiopático (5;11;12;14). Além disso, três grandes coortes e um estudo transversal mostraram uma diferença no risco de reincidência baseada no sexo, tendo os homens um risco 2-3 vezes maior do que as mulheres (6;13;15).

Tendo o modelo de potencial de trombose em mente, formulamos a hipótese de que pacientes, após um primeiro evento de TEV, que passaram por situações de risco no passado e não sofreram nenhum evento naquele momento, poderiam ter um risco de recorrência menor que aqueles pacientes que nunca passaram por uma situação de risco para TEV. Hipoteticamente, estes, por terem passado por situações de risco sem desenvolver a trombose, poderiam ter um potencial de trombose mais baixo e com isso um menor risco de recorrência. Desta forma, a história pregressa dos pacientes seria mais um marcador de risco para nos ajudar na definição do tempo de duração da anticoagulação.

Para proceder com a investigação o presente estudo avaliou uma coorte de 378 pacientes, sendo coletadas informações sobre as características clínicas e laboratoriais relacionadas ao evento, exames de imagem ao diagnóstico e próximo à suspensão da anticoagulação,

avaliação da história familiar e do passado de situações de risco para TEV não relacionada a um evento.

2 Objetivo geral

Avaliar o perfil dos pacientes que apresentaram recorrência de trombose venosa em comparação com pacientes que não a apresentaram com base nas características clínicas e laboratoriais como o sexo, a presença de fatores desencadeantes, recanalização da trombose ao exame de imagem próximo à suspensão da anticoagulação, história familiar para trombose, avaliação das situações de risco pregressas para trombose e presença ou não de alterações laboratoriais (trombofilias) na incidência da recorrência do evento.

2.1 Objetivos específicos:

Avaliar o sexo e sua relação com a incidência de recorrência.

Avaliar a presença ou não de fatores desencadeantes (trombose idiopática ou secundária) e sua relação com a recorrência.

Avaliar a gravidade das seqüelas ao exame de imagem após um período mínimo de três meses de anticoagulação e sua relação com a recorrência de trombose.

Avaliar a relação entre a história familiar e a recorrência.

Avaliar a relação entre as situações de risco pregressas para tromboembolismo venoso com a recorrência.

Realizar uma análise estratificada do risco de recorrência de acordo com o sexo e a presença ou não de fatores desencadeantes.

Avaliar o risco de recorrência nos pacientes com tromboembolismo venoso idiopático em subgrupos de acordo com a idade (acima e abaixo de 40 anos).

Avaliar a relação entre as trombofilias e a recorrência.

3 Revisão da literatura:

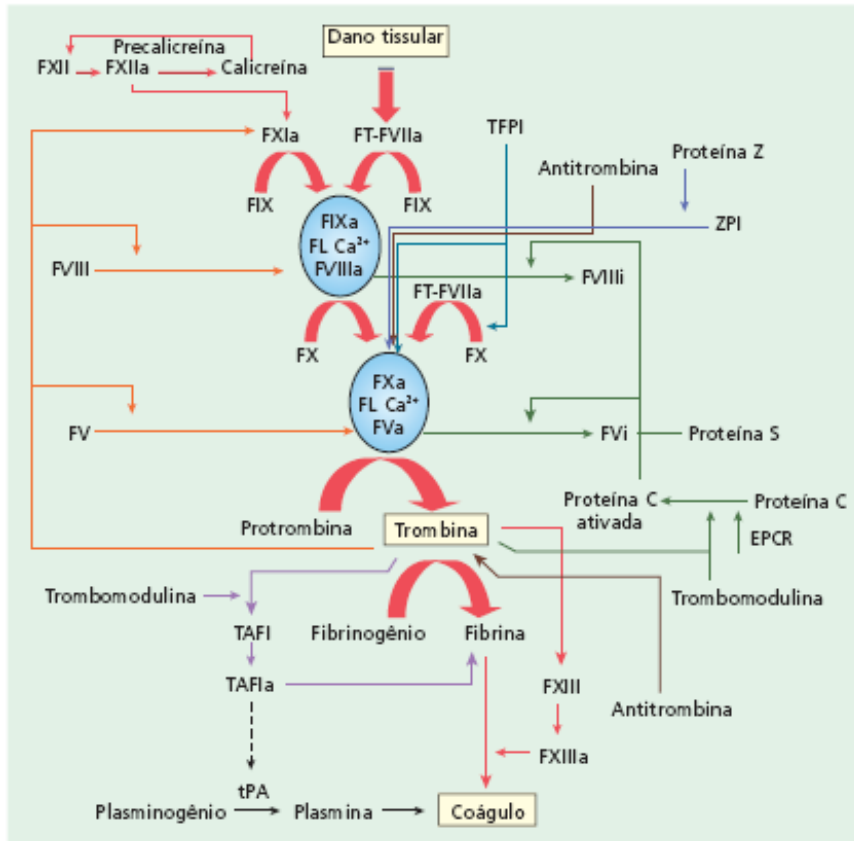
3.1 Hemostasia

Os seres humanos possuem um sistema hemostático complexo destinado a manter o sangue fluido nos vasos em condições fisiológicas, mas apto a responder prontamente às lesões endoteliais para conter o sangramento e, após a cicatrização do endotélio, remover o coágulo formado. Para que este equilíbrio fino funcione adequadamente vários componentes se interagem.

A hemostasia é mantida através da interação entre o endotélio, plaquetas, fatores plasmáticos pró-coagulantes, anticoagulantes pró-fibrinolíticos e antifibrinolíticos. O endotélio possui na sua superfície substâncias anticoagulantes (sulfato de heparina), antiagregantes plaquetários (óxido nítrico e prostaciclina) e pró-fibrinolíticos (ativadores do plasminogênio tecidual e uroquinase) (16). Quando há lesão endotelial, o subendotélio é exposto juntamente com substâncias pró-coagulantes, como o colágeno, fator de von Willebrand, laminina e fibronectina. Após a lesão endotelial, as plaquetas são ativadas e tornam-se os primeiros agentes pró-coagulantes a entrar em ação. Plaquetas são fragmentos de megacariócitos e, apesar de não possuírem núcleo, têm estrutura e metabolismo complexos. Possuem uma membrana citoplasmática com glicoproteínas responsáveis pela adesão (GP Ib / IX – V) e agregação (GP IIb / IIIa) plaquetárias, um complexo sistema de microtúbulos que permitem a extrusão de substâncias pró-coagulantes contidas nos grânulos citoplasmáticos alfa e densos, e um sistema semelhante ao sistema actina-miosina dos músculos, capaz de mudar a forma da plaqueta de discóide para esférico com pseudópodes (plaqueta ativada). As membranas das plaquetas ativadas possuem uma superfície de fosfolípidos carregados negativamente, que funcionam como plataforma onde ocorrem praticamente todas as reações da coagulação (17).

Os fatores pró-coagulantes são zimógenos (proteínas inativadas), que, após a ativação, se transformam em serino-proteases (proteínas ativadas). Todas as reações de ativação dos fatores da coagulação são reações de proteólise parcial. Os fatores pró-coagulantes são os fatores I (fibrinogênio), II (protrombina), V, VII, VIII, IX, X, XI e XII (Figura 1). Os anticoagulantes naturais, responsáveis por inibir e limitar a coagulação atuam bloqueando os fatores pró-coagulantes ativados. Três são as principais vias de inibição da coagulação: via da antitrombina, via da proteína C e via do inibidor do fator tecidual (18). Na manutenção da hemostasia têm-se ainda os antifibrinolíticos [α_2 antiplasmina, inibidor do ativador do plasminogênio 1 (PAI-1) e o inibidor da fibrinólise ativado pela trombina (TAFI)] e os pró-fibrinolíticos [ativadores tecidual do plasminogênio (tPA) e uroquinase (uPA)] (Figura 1) (19).

Figura 1. Representação esquemática das vias de coagulação, anticoagulação e fibrinólise.



Fonte: Rezende & Bastos, 2005 (20). As setas largas (em vermelho) representam a via principal do processo de coagulação, que culmina na geração de trombina. Essa via inclui as reações de Xase (ou tenase) e protrombinase, representadas, respectivamente, pelo primeiro e segundo círculos vermelhos de cima para baixo. As setas laranjas correspondem ao mecanismo de retroalimentação positiva da trombina, importante na amplificação do processo de coagulação. As setas marrons representam a atuação da antitrombina na inativação do Fator Xa e trombina. As setas verde-escuras representam a via anticoagulante da proteína C. As setas verde-claras correspondem às atuações do TFPI, na inativação do complexo FT-FVIIa. As setas azuis demonstram a via da proteína Z e ZPI como adjuvantes na inativação do fator Xa. As setas cinzas representam a via da fibrinólise. EPCR = receptor endotelial para proteína C; TAFI = inibidor da fibrinólise ativado pela trombina; tPA = ativador tecidual do plasminogênio.

3.2 Fisiologia da coagulação

Como forma de simplificar e tornar mais didática a fisiologia da coagulação, as interações que ocorrem durante a formação e lise do coágulo são descritas em forma de “cascata”, separada em vias intrínseca, extrínseca e comum, sugerindo que as reações

ocorrem sempre na mesma seqüência e de forma independente. Sabe-se hoje que estas interações são muito mais complexas do que a “cascata da coagulação” pode representar: várias interações que ocorrem *in vivo* não correspondem a reações *in vitro* e há diversos “feedbacks” positivos e negativos entre fatores pró e anticoagulantes.

O modelo vigente do mecanismo da coagulação divide as reações em fases. A primeira fase (iniciação), que inicia a coagulação, ocorre com a exposição do fator tecidual (FT) (principalmente no endotélio), que, formando um complexo com o fator VII, ativa-o. O complexo FT-FVIIa ativa tanto o fator X quanto o fator IX, resultando na formação de pequenas quantidades de trombina. A segunda fase, de amplificação, que ocorre na superfície plaquetária, resulta em um mecanismo de “feedback” positivo exercido pela trombina nos fatores VIII e V, ativando-os e gerando maior formação de trombina. A terceira fase, de propagação, consiste na manutenção de grande produção de trombina pela formação de complexos ativadores de fator X (“tenase”) e II (“protrombinase”). Na quarta e última fase, de estabilização do coágulo, o fator XIII atua sobre os polímeros de fibrina formando a fibrina (coágulo) estável. Neste momento, há quantidade suficiente de trombina para que o inibidor da fibrinólise ativado pela trombina (TAFI) entre em ação. Alterações em qualquer ponto deste sistema podem levar a uma tendência a sangramento excessivo (distúrbios hemorrágicos) ou uma tendência a formação de coágulos (trombofilias) (16;21).

3.3 Trombofilias

O termo trombofilia pode ser definido como tendência para o desenvolvimento de trombose (formação de coágulos), podendo decorrer de fatores adquiridos ou hereditários.

3.4 Tromboembolismo venoso: aspectos gerais

O tromboembolismo venoso é uma doença comum caracterizada pela interrupção do fluxo sanguíneo devido à presença de coágulo ou trombo. A trombose venosa profunda (TVP) e o tromboembolismo pulmonar (TEP) são as apresentações clínicas mais freqüentes do TEV.

A incidência do primeiro evento de TEV é de aproximadamente 100 pessoas por 100.000 por ano (22;23). Esta aumenta exponencialmente com a idade, variando de incidências muito baixas em pacientes menores de 15 anos (0,005% por ano) a índices de 450 a 600 pessoas por 100.000 (0,5%) por ano em indivíduos acima de 80 anos (2;22). A incidência do primeiro episódio de TEV parece ser igual entre homens e mulheres, mas o risco de TEV é maior nas mulheres em idade fértil quando comparadas aos homens da mesma faixa etária (22-24). Em contra posição, a incidência de TEV entre as mulheres idosas é bem menor que a dos homens na mesma faixa etária (2;22;24;25). A raça é também um fator de risco, sendo o TEV mais freqüente em caucasianos do que em asiáticos quando grupos da mesma faixa etária são comparados (23).

O risco de mortalidade por TEV é difícil de ser avaliado quando estudos retrospectivos são utilizados, principalmente quando dados de autópsia não são incluídos. A mortalidade em pacientes com TVP avaliados no 28º dia após o diagnóstico varia de 5,2% a 9,4%, sendo menor nos pacientes com TVP idiopática (23;26). A mortalidade associada ao TEP não tratado

é de aproximadamente 14,7% nos primeiros seis meses. A mortalidade na recidiva parece não variar em relação ao primeiro episódio (27). Os pacientes com câncer ou os que desenvolvem TEV durante internação hospitalar por outro motivo qualquer têm mortalidade maior (23;28). Ao diagnóstico de TEP, a presença de hipotensão arterial, insuficiência cardíaca congestiva, taquipnéia, doença pulmonar obstrutiva crônica e hipocinesia de ventrículo direito ao ecocardiograma são fatores de mau prognóstico, com elevação da mortalidade (29).

Existe uma grande interação entre as duas apresentações clínicas de TEV, isto é, da TVP e do TEP. Aparentemente, em cerca de 30% dos episódios de TEP considerados isolados pode-se encontrar, ao exame ultrassonográfico, TVP silenciosa associada (29). Por outro lado, cerca de 40% dos pacientes com TVP sintomática podem apresentar TEP assintomático (29-32). Como a maioria dos estudos epidemiológicos sobre o TEV é baseado em quadros sintomáticos, a real incidência, prevalência e mortalidade podem ser subestimadas.

A distinção entre TEV idiopático (não associado a fatores predisponentes conhecidos para TEV) e secundário (associado a fatores predisponentes conhecidos para TEV) é muito importante na avaliação do risco de recorrência de trombose, uma vez que o primeiro parece estar relacionado a um maior risco de recorrência. Dados da literatura demonstram que TEV idiopático está relacionado a 26% a 47% dos primeiros episódios de trombose (33;34).

Pacientes com TEV são inicialmente tratados com heparina não fracionada (HNF) ou heparina de baixo peso molecular (HBPM) associado ao anticoagulante oral. Após esta fase inicial do tratamento, o anticoagulante oral é mantido por um período que pode variar entre três meses e indefinidamente. Os novos anticoagulantes orais, inibidores de trombina e do fator Xa, podem modificar estes conceitos.

3.5 Risco de recorrência de trombose e suas implicações

Após a suspensão do anticoagulante oral, a taxa de recorrência de TEV varia de 8,6 a 10,1% nos primeiros seis meses, de 7,0 a 12,9% no primeiro ano, 22% nos primeiros cinco anos, de 30,3% nos primeiros oito anos e de 30,4 % nos primeiros 10 anos (35;36). Outro dado importante é que 86% dos episódios de TVP recorrem como TVP e 66% dos de TEP recorrem como TEP (26;29;37). Como regra geral, o risco de recorrência de trombose é mensurado e avaliado em contraposição ao risco de sangramento associado ao uso do anticoagulante oral. A taxa de recorrência de trombose em pacientes com risco permanente de TEV (portadores de trombofilias) é maior nos primeiros anos após a suspensão da anticoagulação e parece diminuir com o tempo. Entretanto, não existe consenso quanto à existência e intensidade de tal efeito (35;38).

A avaliação quanto à duração da anticoagulação é objeto atual de debate entre especialistas da área. Nos últimos anos, vários estudos vêm tentando identificar fatores de risco relacionados à recorrência, assim como fatores preditores de recorrência de TEV. De acordo com trabalhos recentes, alguns subgrupos de pacientes, portadores de fatores de risco relacionados à recorrência de TEV, foram identificados (4;7;15;35;38). Pacientes que se enquadram nestes critérios podem, assim, se beneficiar do uso prolongado (indefinido) do

anticoagulante oral. Estes são: (i) pacientes com mais de um episódio de tromboembolismo venoso, (ii) portadores da deficiência de antitrombina, (iii) síndrome do anticorpo antifosfolípide e (iv) pacientes com múltiplos defeitos trombofílicos. Ainda, alguns estudos mais recentes têm demonstrado que alguns fatores preditores (laboratoriais e de imagem) podem estar relacionados à recorrência de trombose, tais como: níveis de dímeros D e geração de trombina persistentemente elevados, além do tempo parcial de tromboplastina ativada encurtado após suspensão do anticoagulante oral e a presença de seqüelas ao exame de imagem no momento da suspensão do anticoagulante oral. A grande questão atual recai sobre os pacientes com episódios de TEV idiopático no qual a anticoagulação prolongada é recomendada para aqueles com baixo risco de sangramento e com uma boa adesão e monitorização do tratamento. Esta indicação se baseia na efetiva proteção contra a recorrência à custa de um baixo risco de sangramento para o paciente. Entretanto, uma vez que o risco de recorrência diminui gradualmente após 6 a 12 meses do evento inicial, pode existir uma inversão de riscos, passando a ser o sangramento a complicação mais importante para o paciente e não a recorrência do TEV (39). Apesar da adaptação do tratamento aos grupos de pacientes de acordo com o risco de recorrência baseado nos dados descritos acima os resultados podem ser ainda melhores se informações prognósticas individuais forem usadas. A avaliação de todos os fatores relacionados ao evento agudo, as características clínicas, laboratoriais e de imagem e a avaliação do equilíbrio hemostático logo após a suspensão da anticoagulação devem ser considerados para que a decisão mais segura seja tomada.

3.5.1 Fatores desencadeantes no primeiro episódio de trombose

O tromboembolismo venoso está associado a diversos fatores de risco, alguns deles transitórios como cirurgias, gestações, período pós-parto, uso de hormônios femininos, imobilizações com aparelho gessado, imobilização devido a restrições ao leito (internações por razões clínicas), traumas e outros de caráter mais permanente como neoplasias em atividade, doenças autoimune crônicas, alterações congênitas do sistema vascular (grandes hemangiomas), entre outros (22;40). Os episódios chamados de provocados ou com desencadeantes são aqueles precedidos por algum destes fatores descritos. Quando estes fatores de risco estão ausentes, a trombose é classificada como idiopática.

Vários são os estudos que descrevem a ausência de fatores desencadeantes para trombose durante o primeiro evento (trombose idiopática) como um fator de risco para recorrência da trombose (33). É bem compreensível que se o fator desencadeante do fenômeno tromboembólico é transitório a chance de recorrência para a trombose é menor. Fato esse, muito elegantemente explicado pela teoria do “potencial de trombose”. Como explicitado anteriormente, o fato de o TEV ser uma doença multifatorial e do risco de trombose estar relacionado com diferentes fatores desencadeantes, fez com que este termo fosse descrito em 1999 (11). A teoria parte do princípio no qual cada indivíduo tem um potencial para trombosar e um limiar que precisa ser ultrapassado para que o evento ocorra. Sendo assim, nas tromboses provocadas, o potencial de trombose volta ao normal após a cessação do fator de risco,

ficando novamente longe do limiar até um novo (ocasional) evento. Já nas trombozes idiopáticas não existe um motivo para a elevação do potencial de trombose, seria como se o paciente já apresentasse um potencial mais elevado (possivelmente congênito ou adquirido ainda desconhecido e permanente), logo após o término do período de anticoagulação o paciente voltaria a ficar próximo ao limiar para um novo evento (12).

Quando apenas as trombozes com fatores desencadeantes são avaliadas, observa-se uma diferença no risco de recorrência dependendo do tipo do fator de risco. Os pacientes que apresentam cirurgias como fatores precipitantes recorrem menos que os pacientes que possuem precipitantes não cirúrgicos. A intensidade com que o fator precipitante é capaz de levar ao evento está relacionada ao risco de recorrência (41). Esta intensidade provavelmente esta relacionada ao grau de agressão ao sistema hemostático e ao endotélio, causado pela resposta traumática e/ou inflamatória provocada pelo fator desencadeante.

3.5.2 Idade

O avançar da idade está associado a um aumento no risco do primeiro evento de trombose. A probabilidade cumulativa de se apresentar o primeiro evento de trombose aos 50 anos é de 0,5%, aos 60 anos de 2,0%, aos 75 anos de 8,2% e aos 80 anos de 10,7%. A incidência do primeiro evento de trombose varia de 0,005% por ano em crianças abaixo de 15 anos a 0,5% por anos em adultos acima de 80 anos (42).

Embora a idade seja um fator de risco para o primeiro evento, esta parece não ter nenhum efeito sobre o risco de recorrência. Nenhum dos estudos que analisou o efeito da idade sobre a recorrência encontrou um efeito importante. Alguns autores descreveram um risco discretamente aumentado (*Hazards ratio* 1,36 por aumento a cada década de idade) (43), e outros não encontraram nenhuma relação (36;44;45), ou mesmo uma diminuição de risco com o aumento idade (7). Em publicação recente não foi encontrado nenhum efeito da idade no risco de recorrência nos homens, e o risco diminuiu com a idade nas mulheres. Entretanto, esta observação pode ser atribuída ao uso de contraceptivos orais e a gravidez serem um fator de risco principalmente em mulheres jovens, cujo risco reduz-se após remoção destes fatores. Quando consideradas apenas as recorrências idiopáticas, nenhum efeito da idade foi observado nas mulheres (6). Vale ressaltar que estes dados resultam da análise de subgrupos com pequeno número de pacientes, devedo, assim, ser interpretados com cautela. Os resultados são úteis para demonstrar a ausência de efeito da idade sobre a recorrência, e estão que em sintonia com os recentes achados de uma coorte prospectiva sobre o risco de recorrência do TEV (6).

3.5.3 Obesidade

A obesidade, mais particularmente a obesidade abdominal tem sido demonstrada como um fator de risco independente para o TEV. Em uma coorte desenhada para identificar fatores de risco para tromboembolismo pulmonar em enfermeiras saudáveis observou-se que o risco relativo para o primeiro episódio de TEP foi de 1,7 (IC 95%, 1,1 a 2,7) para o índice de massa

corporal (IMC) acima de 25,0 Kg/m² e de 3,2 (IC 95%, 1,7 a 6,0) para enfermeiras com índice de massa corporal acima de 29 Kg/m² quando comparados às enfermeiras com o IMC normal (46). Em estudo caso-controle realizado na Holanda em 454 pacientes, o IMC acima de 30 Kg/m² esteve associado a um aumento de duas vezes no risco de trombose venosa (47).

A relação entre o IMC e a recorrência do TEV parece ser linear, isto é, para cada aumento de uma unidade no IMC tem-se um aumento de 1,044 (IC 95%; 1,013-1,076) no risco de novo evento. A probabilidade cumulativa de recorrência em quatro anos nos pacientes com IMC normal (IMC <25) foi de 9,3% (IC 95%; 6,0-12,7), de 16,7% (IC 95%; 11,0-22,3) nos pacientes com sobre peso (IMC ≥25 e <30) e de 17,5% (IC 95%; 13,0-22,0) em pacientes obesos (IMC ≥30). Estes são os resultados da coorte Austríaca que avaliou o risco de recorrência após um primeiro episódio de trombose idiopática em 1107 pacientes acompanhados em média por 46 meses. Os resultados permaneceram inalterados após os ajustes para os fatores de confusão. Apesar de a probabilidade cumulativa ser claramente diferente, o aumento no risco relativo para os pacientes com sobrepeso foi discreto, de 1,3 (IC 95%; 0,9-1,9) e para os obesos foi de 1,6 (IC 95%; 1,1-2,4). Como o sobre peso e a obesidade são comuns na população, o estudo calculou a fração de risco atribuída na população. O resultado revelou que se o sobrepeso e a obesidade fossem retirados o risco de recorrência reduziria em 26,8% (48). Os mecanismos através dos quais a obesidade se associa ao TEV ainda não estão claramente compreendidos. A obesidade predispõe à estase e também leva a algumas alterações no sistema hemostático, como diminuição da fibrinólise e aumento de fatores pró-coagulantes. Fica claro nesta coorte a associação direta do IMC com o aumento dos fatores VIII, IX, fibrinogênio, dímero D e da proteína C reativa, confirmando a hipótese de que o tecido adiposo libera mediadores pró-inflamatórios levando a um estado de hipercoagulabilidade (49). Todos os pacientes devem ser informados da importância do sobre peso e obesidade no risco da recorrência, já que este é um fator possivelmente controlável (48). Entretanto, outros estudos demonstraram ausência de correlação entre as alterações de peso e a recorrência do TEV, sendo estes menos robustos, com menor número de pacientes estudados e com algumas limitações metodológicas (50).

3.5.4 Sexo

A incidência global do primeiro episódio de TEV parece ser igual entre os sexos (22-24). Observa-se, entretanto, um risco um pouco maior em mulheres em idade fértil em relação aos homens da mesma faixa etária. Esta diferença pode estar relacionada ao uso de anticoncepcional oral e às gestações, que, por si só, de forma independente, elevam o risco de trombose venosa. Em pacientes mais idosos o risco do primeiro evento parecer ser maior nos homens do que nas mulheres.

O risco de trombose venosa recorrente é maior em homens do que em mulheres, por razões ainda não esclarecidas (6). Aparentemente, a maior taxa de recorrência nos homens que nas mulheres não resulta de diferenças nos fatores de risco ambientais ou transitórios. O perfil de risco para um segundo evento trombótico é claramente diferente do primeiro, isto é, os

fatores de risco para o primeiro evento diferem dos fatores de risco para recorrência. Provavelmente, a diferença no risco de recorrência entre os sexos pode ser parcialmente explicada pela exposição a fatores hormonais nas mulheres, que contribuiu para seu primeiro evento (51;52). Quando essas mulheres estão incluídas na avaliação de risco de recorrência, sua exposição aos anticoncepcionais orais ou gravidez foi descontinuada, portanto a comparação com os homens não parece ser justa, já que o fator de risco foi retirado. A idade também poderia desempenhar um papel importante nesta diferença, uma vez que mulheres são geralmente mais jovens do que os homens no momento do primeiro evento (51). Entretanto, em um estudo recentemente publicado, o risco aumentado de recorrência dos homens em relação às mulheres não pode ser explicado pela idade nem pela exposição a diferentes tipos de desencadeantes (hormônios femininos e gestações) no primeiro evento (6). Apesar do risco de recorrência estar sabidamente relacionado à presença ou não de fatores desencadeantes, homens com um primeiro evento provocado ainda tem uma taxa de recorrência substancialmente maior de recorrência do que as mulheres em geral e do que as mulheres com TEV idiopático (6). Nos homens, após um primeiro evento idiopático quase um terço está susceptível de sofrer um segundo evento idiopático nos próximos oito anos. Este é, portanto, um grupo susceptível que se beneficiará do tratamento com anticoagulante por tempo prolongado. Nas mulheres, quase metade das recorrências (48%) está relacionada a um fator desencadeante, principalmente relacionado à exposição a hormônios femininos, gravidez ou pós-parto, mostrando a importância da profilaxia em situações de risco nestas pacientes e o cuidado que deve ser tomado com a utilização de hormônios femininos após um evento trombotico (6).

3.5.5 Local e extensão do tromboembolismo venoso

Nos pacientes com um primeiro episódio de TEV, há controvérsia sobre se o modo de apresentação clínica, como tromboembolismo pulmonar ou trombose venosa profunda, e a extensão da trombose, como TVP proximal ou distal, são capazes de prever o risco de recorrência da doença. Caso sejam bons preditores de risco, esses fatores devem passar a ser considerados quando se decide a duração da anticoagulação após um primeiro episódio de TEV. O risco de TEP fatal é de duas a quatro vezes maior em pacientes que apresentam embolia pulmonar sintomática em comparação com pacientes que manifestam apenas a TVP (29;53). Portanto, se a probabilidade de recorrência como TEP é maior do que como TVP, suas conseqüências são potencialmente maiores em pacientes que apresentaram o primeiro evento como TEP sintomático. Sabe-se que 86% dos episódios de TVP recorrem como TVP e 66% dos de TEP recorrem como TEP. Da mesma forma, a extensão da trombose parece afetar o risco de recorrência do TEV (54). Estudos iniciais sugerem que o risco de TEV recorrente é menor nos pacientes com TVP confinado à panturrilha (55), mas estes resultados não foram confirmados por um grande estudo publicado em 2009 (56).

Recente metanálise evidenciou que os pacientes com um primeiro episódio de TEP possuem o mesmo risco de recorrência do TEV que os pacientes com um primeiro episódio de TVP isolada (54). No entanto, estes estão três vezes mais propensos a sofrer a recorrência como TEP. Tendo em conta que o risco de TEP fatal é de duas a quatro vezes maior em pacientes com TEP sintomático e o risco de TEP crônico com hipertensão pulmonar é 15 a 20 vezes mais provável quando o TEP é recorrente (26-28), o modo de apresentação inicial é um fator importante na determinação da duração da terapia anticoagulante após o primeiro episódio de TEV. Portanto, o equilíbrio entre o risco e o benefício da anticoagulação prolongada é diferente entre os pacientes que apresentam TEP ou TVP. Outra conclusão do estudo é a confirmação de que os pacientes com TVP confinado à panturrilha estão sob menor risco de recidiva global e com baixo risco de recorrência de TEP. O risco de recorrência de TEV foi quatro vezes menor em pacientes com TVP distal quando comparado aos pacientes com TVP proximal ou TEP (54). Já o risco absoluto de recorrência como TEP nos pacientes com TVP distal foi de apenas 0,2% por ano com uma recorrência acumulada de 1,2% após cinco anos de seguimento (54).

Embora a TVP e o TEP sejam manifestações da mesma doença, resta determinar por que alguns pacientes têm uma tendência a apresentar TEP sintomáticos, outros apenas TVP sintomática, e vice-versa. Este estudo confirma que há uma tendência consistente com o modo de recorrência refletido fortemente na apresentação inicial. Estas observações se tornam mais intrigantes quando lembramos que uma parte dos pacientes que se apresentam com TVP sintomática têm TEP assintomáticos e vice e versa (53). A apresentação clínica inicial da doença parece ter consequência direta na recorrência e morbimortalidade dos pacientes e deve ser levada em consideração no momento de avaliar o risco versus o benefício da manutenção da anticoagulação (54).

3.5.6 História familiar para trombose

Uma história familiar positiva para trombose venosa pode refletir a presença de fatores de risco genéticos. Uma vez que um fator de risco foi identificado, não se sabe se história da família é de valor adicional na predição de risco de um indivíduo. Como é possível que muitas outras alterações genéticas ainda não descobertas possam estar relacionadas à um risco aumentado de trombose, o conhecimento da história familiar do paciente pode ser de grande valor. Um grande estudo populacional caso controle demonstrou a correlação da história familiar com o risco do primeiro evento, indicando que na prática clínica a história familiar pode ser mais importante que os testes para a pesquisa das trombofilias congênitas (57). Como a realização do perfil trombofilico genético completo na população não é custo efetivo, a história familiar é uma ferramenta importante para auxiliar nas decisões quanto indicação de profilaxia nas situações de risco para trombose. A fraca correlação entre a história familiar e a presença de trombofilias conhecidas fica clara neste estudo onde apenas 29,7% dos pacientes com história familiar positiva apresentaram alguma trombofilia congênita e 22,1% dos pacientes (sintomáticos) portadores de trombofilia congênita não possuíam história na família de trombose

(57). A maioria dos portadores de trombofilia (assintomáticos ou não) não possuem história de trombose na família (57). Como o risco de trombose é determinado por alguns conhecidos e por muitos desconhecidos fatores de risco congênitos, a história familiar pode ser vista como um possível marcador de risco de recorrência. Após avaliar uma coorte com 826 pacientes após um primeiro episódio de TEV idiopático por 36 meses em média a incidência de recorrência foi a mesma nos pacientes com e sem história familiar positiva para trombose (58). Mesmo após os devidos ajustes pelos possíveis fatores de confusão, a diferença na incidência de recorrência não se modificou. A intensidade da positividade da história familiar também parece não ser importante, isto é, mediante a existência de um ou mais parentes com história positiva para TEV o risco de recorrência não muda. A probabilidade de positividade da história familiar pode depender do tamanho da família avaliada. A presença de familiares com história positiva em famílias pequenas pode ser um indicativo maior de trombofilia familiar. Para avaliar esse potencial viés foi realizada uma comparação entre os pacientes levando em consideração apenas a história dos pais e os resultados não se alteraram (58). Estes achados não podem ser transportados para os pacientes com deficiência de proteínas C, S ou antitrombina, uma vez que estes pacientes foram excluídos da análise devido ao uso prolongado de anticoagulante oral em função do alto risco de recorrência. Sendo assim, a história familiar dos pacientes com trombose idiopática não deve ser utilizada como marcador de risco de recorrência (58).

3.5.7 Presença de seqüelas ao exame de imagem no momento da suspensão da anticoagulação

Sabe-se hoje que a presença de seqüelas no local acometido pela trombose é um possível fator de risco para a recorrência (10;14;59). A maioria dos estudos foi realizada avaliando as trombozes de membros inferiores e não se sabe se os resultados encontrados podem ser transportados para outros locais do corpo. Não existe correlação entre a extensão ou local da trombose e a presença ou não de seqüelas ao *duplex scan* (60). Estudos mais recentes onde a estratificação de pacientes com trombose idiopática ou secundária foi realizada e os diferentes grupos foram randomizados para receber duração fixa ou variável do anticoagulante oral de acordo com a recanalização da trombose de membros inferiores ao *duplex scan*, evidenciaram o benefício da segunda abordagem (10). A extensão da anticoagulação até nove meses nos pacientes com trombose secundária e até 21 meses nos pacientes com trombose idiopática se mostrou benéfica nos pacientes com seqüela, com redução no número de recorrências sem aumento importante na incidência de sangramento relacionado à anticoagulação (10). Além disso, a porcentagem de vasos recanalizados ao fim do acompanhamento também foi maior, o que pode significar uma redução nas complicações pós trombóticas. A taxa de recorrência foi de 11,9% no grupo de pacientes que recebeu anticoagulação variável de acordo com as seqüelas. Entretanto, muitos pacientes sem seqüelas apresentaram recorrência, indicando que, isoladamente, essa avaliação reduz, mas não exclui a possibilidade de classificar os pacientes quanto ao risco de recorrência de forma inadequada (10).

O bom desempenho da avaliação de seqüelas ao *duplex* no momento da suspensão da anticoagulação não é confirmada por todos os grupos que pesquisam sobre fatores de risco para recorrência de TEV. É possível que o dímero D realizado 30 dias após a suspensão do anticoagulante oral seja um melhor preditor de recorrência além de poder refletir o tamanho da seqüela no vaso acometido (61).

3.5.8 Dímeros D

Os dímeros D resultam da lise da fibrina estável (coágulo) pela plasmina, sendo, assim, produtos de degradação da fibrina. Este vem sendo extensamente utilizado em modelos de predição clínica para o diagnóstico de TVP e TEP devido ao seu alto valor preditivo negativo. Estes modelos, em geral, avaliam a probabilidade clínica pré-teste e o dímero D. Em casos de alta probabilidade, exames objetivos (*duplex scan*, venografia, cintilografia de perfusão/ventilação, angiotomografia e arteriografia) são realizados. Os testes de dímeros D dispensam a realização de exames de imagem em pelo menos 40% dos casos de baixa ou moderada probabilidade para TEV, reduzindo os gastos com estes exames sem significar prejuízo para o diagnóstico do paciente.

Mais recentemente, os dímeros D vem sendo empregados como teste preditivo de recorrência de TEV, quando se mantém elevado após 30 dias da suspensão da anticoagulação oral (62). Achados iniciais são promissores em relação aos valores elevados de dímeros D um mês após a suspensão do anticoagulante oral em pacientes com passado de TEV. Um estudo Italiano multicêntrico, prospectivo, não cego, publicado em 2006 avaliou pacientes adultos após um primeiro evento de TEV idiopático que foram tratados por no mínimo três meses com anticoagulante oral. O teste de dímeros D foi realizado um mês após a suspensão do tratamento e os pacientes foram estratificados em três grupos. O primeiro grupo apresentou dímero D normal e foi acompanhado por 18 meses; os demais pacientes com dímero D alterado (40,3%) foram divididos em dois grupos, sendo um deles apenas acompanhado e no outro grupo foi reiniciado anticoagulante oral. Todos os participantes tiveram um acompanhamento mínimo de nove meses, sendo que 69,2% foram acompanhados por 18 meses. Dos pacientes que suspenderam a anticoagulação e apresentaram o dímero D alterado, 15% apresentaram recorrência de TEV; aqueles com dímero D alterado que reiniciaram a anticoagulação dois recorreram e um teve um sangramento grave, isto é 2,9% de desfechos (recorrência ou sangramento grave). Dos pacientes com dímero D normal, 6,2% apresentaram recorrência. O risco relativo de eventos (recorrência ou sangramento) foi 4,26 vezes maior no grupo com dímero D alterado que não reiniciou a anticoagulação quando comparado aos que reiniciaram o tratamento. Esta diferença foi documentada após ajustes para os possíveis fatores de confusão, idade, sexo, tempo de duração da anticoagulação, trombofilias congênitas de baixo risco e local da trombose (62). Resultados similares foram descritos em uma meta-análise onde sete estudos com 1888 pacientes elegíveis com 4500 pacientes/ano de acompanhamento foram avaliados. Pacientes com o dímero D normal apresentaram um risco de recorrência anual de 3,5% enquanto aqueles com o dímero D

alterado apresentaram um risco de recorrência anual de 8,9%. Estes achados devem ser levados em conta uma vez que o risco de recorrência no grupo de pacientes com trombose idiopática e com dímero D normal é similar ao dos pacientes com primeiro episódio de TEV com desencadeantes associados, onde a conduta atual preconizada é de suspender a anticoagulação após três a seis meses de tratamento (63). Os questionamentos sobre o momento ideal para a realização do teste, o valor de corte a ser utilizado para a definição de normalidade e a interferência da idade na estratificação de risco pelo dímero D foram respondidos por uma meta-análise onde 1818 pacientes foram incluídos com um acompanhamento médio de 26,9 meses. Se testados entre três a oito semanas após a suspensão do tratamento, a idade do paciente e o valor de corte para definição de normalidade não diminuem a eficiência do exame como marcador de recorrência (64).

Um estudo publicado em 2010 teve como objetivo avaliar o comportamento dos resultados do dímero D realizados de dois em dois meses após um primeiro evento de TEV idiopático com no mínimo seis meses de tratamento e dímero D normal mensurado um mês após o término do anticoagulante, e sua relação com o risco de recorrência (65). O dímero D alterou em aproximadamente 15% dos casos na primeira reavaliação e a porcentagem de novos alterados se manteve entre 10% e 15% até a quarta reavaliação quando então diminuiu para 8% a 10%. A taxa de recorrência foi de 22,6% nos pacientes que passaram a ter o dímero D alterado no terceiro mês após a suspensão (dois meses após o primeiro dímero D normal) e de 4,6% naqueles em que o dímero D se manteve dentro da normalidade em todas as medições. Essa diferença é mais evidente quando o dímero D se altera no terceiro mês após a suspensão e não volta ao normal nos exames subsequentes. A partir do quinto mês da suspensão da anticoagulação a alteração do dímero D parece não ser importante como marcador de recorrência (65). É possível que este estudo tenha identificado um grupo de pacientes com TEV idiopática e um risco aceitável de recorrência (similar ao dos pacientes com TEV secundária a fatores desencadeantes), significando um risco de recorrência menor que o risco de sangramento associado ao tratamento. Estes seriam os pacientes com o dímero D normal no momento da suspensão, no primeiro e terceiro mês após o término do tratamento. Atualmente encontra-se em andamento um estudo que está avaliando o dímero D nos três pontos acima citados em conjunto com a presença de seqüelas ao *duplex scan* no momento da suspensão do anticoagulante oral (65).

Embora os resultados apontem para este como um bom marcador de risco de recorrência, ainda não se recomenda a manutenção ou suspensão da anticoagulação baseada no resultado dos dímeros D. Este deve ser parte de uma avaliação individualizada que compreende fatores clínicos e laboratoriais para a melhor avaliação do risco-benefício da manutenção do tratamento. Não existem estudos que tenham avaliado a elevação do dímero D como fator de risco para o primeiro evento tromboembólico.

3.5.9 Tempo de tromboplastina parcial ativado e o fator VIII

O tempo de tromboplastina parcial ativado (TTPa) é capaz de fornecer informações sobre a integridade da via intrínseca da coagulação (fatores de contato, XII, XI, IX e VIII) e da via comum (fatores V, X e II). É usado principalmente como teste de triagem para avaliar os distúrbios hemorrágicos da coagulação. Sendo assim, este é sensível às variações dos níveis dos fatores descritos acima. Uma elevação do TTPa sugere deficiência destes fatores pró-coagulantes ou existência de um inibidor que bloqueia a função de um ou mais destes. Seu encurtamento pode ocorrer quando existe excesso de fatores pró-coagulantes. O encurtamento do TTPa foi associado a um aumento do risco de um primeiro evento tromboembólico (66).

No estudo da trombose é altamente desejável que se descubra um método simples e de baixo custo para prever a probabilidade de uma futura trombose. Uma forte correlação entre o TTPa encurtado e o risco de trombose e a correlação inversa deste com marcadores de hipercoagulabilidade (fator VIIIc, fator IX, dímero D, fragmento 1+2 da protrombina e complexo trombina antitrombina) foram descritas por vários autores (67;68). Uma coorte prospectiva envolvendo quatro centros de trombose em Viena, Áustria realizado entre julho de 1992 e setembro de 2005, envolvendo 918 pacientes acima de 18 anos com passado de episódio único de TEV idiopático tratados por no mínimo três meses, tiveram seu TTPa mensurado após a suspensão do tratamento (até 13 meses após a suspensão). O TEV recorreu em 101 (11%) pacientes, após os ajustes por sexo, idade, fator V de Leiden, mutação da protrombina, fator VIII e IX, sendo o risco de recorrência significativamente maior nos pacientes com a relação TTPa paciente/TTPa controle menor que 0,95 (67). Uma coorte prospectiva multicêntrica Italiana com 628 pacientes e um período de acompanhamento de 1041 pacientes/ano observou a mesma correlação, porém com o TTPa colhido de três a quatro semanas após a suspensão do tratamento. O risco relativo foi de 2,07 (IC 95%; 1,02-4,18) de recorrência quando a relação TTPa controle/TTP do paciente foi menor ou igual a 0,90 (ajustado por todos os possíveis fatores de confusão). O encurtamento do TTPa foi inversamente relacionado aos valores dos fatores VIII e IX e quando a análise sofre ajustamento por estes fatores o risco aumentado desaparece, reforçando a interdependência dos testes como preditores de risco (68).

A elevação do fator VIII também está associada a um aumento no risco para o primeiro evento trombótico, sugerindo que o TTPa seria apenas um reflexo da elevação do fator VIII. Uma coorte de familiares de pacientes com passado de tromboembolismo venoso ou arterial antes dos 50 anos de idade e elevação do fator VIII foi acompanhada por 31 meses em média. Os resultados mostraram que os familiares com o fator VIII acima de 150 % apresentaram um risco de primeiro evento venoso 5.5 vezes maior quando comparados aos familiares com o fator VIII normal. Já para os eventos arteriais, o risco foi 4,5 vezes maior. Os riscos permaneceram inalterados mesmo quando a análise foi ajustada para os possíveis fatores de confusão (69). A avaliação dos níveis elevados de fator VIII como fator de risco de recorrência para TEV é certamente mais complicada. O fator VIII é uma proteína de fase aguda e, portanto, se eleva próximo ao fenômeno tromboembólico devido à resposta inflamatória. Em alguns

estudos a amostra de sangue utilizada para a dosagem do fator VIII foi colhida próximo ao evento ou sem o cuidado de afastar outros processos inflamatórios-infecciosos que poderiam estar em atividade naquele momento. Ainda, nem sempre as dosagens elevadas foram confirmadas por novas coletas em momentos diferentes. Sendo assim, é difícil discriminar se a elevação do fator VIII é primária (genética) ou secundária. Seja qual for a causa da elevação do fator VIII, ambas podem aumentar o risco de trombose (69). Outra diferença frequentemente encontrada nos estudos é o valor de corte utilizado para definição de elevação dos níveis de fator VIII. Uma coorte Italiana descrita em 2007 acompanhou pacientes com TVP idiopática de membros inferiores por dois anos após a suspensão da anticoagulação. As amostras para a realização das dosagens do dímero D e do fator VIII foram coletadas 30 ± 10 dias após a suspensão do anticoagulante oral, considerando como elevado a atividade de fator VIII acima de 232%. Os resultados do acompanhamento sugerem um risco para a recorrência de trombose venosa 4,5 vezes maior quando o dímero D é normal e o fator VIII aumentado; 2,7 e 7,1 vezes quando o dímero D está aumentado com o fator VIII abaixo e acima de 232%, respectivamente. A conclusão do estudo é que ambos são os testes são marcadores independentes de risco de recorrência (70). Um estudo holandês não confirmou este achado (71). Este avaliou pacientes após um primeiro evento comprovado de TEV nos membros inferiores e pulmões, sendo a coleta da amostra realizada em média 19 meses após o evento e os níveis de fator VIII acima de 166% considerados como elevados (71). Mesmo quando associados ao fator V de Leiden em heterozigose o risco de recorrência não foi maior (71). Sendo assim, vários fatores devem ser considerados quando se avalia os níveis de fator VIII para auxiliar na predição do risco de recorrência do TEV, sendo estes: (i) realizar mais de uma dosagem; (ii) atentar para a presença de processos inflamatório-infecciosos associados e (iii) valorizar níveis acima de 232%. Mediante uma elevação sustentada deve-se mensurar os níveis de fator VIII nos familiares.

3.5.10 Teste de geração de trombina

O teste de geração de trombina é um exame capaz de avaliar globalmente o equilíbrio hemostático dos pacientes, evidenciando a quantidade de trombina que vem sendo produzida. Este é o grande atrativo dos testes globais da coagulação, a possibilidade de mostrar as integrações entre os fatores pró e anticoagulantes. O fato de a trombina ser extremamente importante na formação do coágulo reforça a importância deste teste como um possível candidato a preditor de risco de recorrência. É possível que a geração de trombina seja o teste que melhor reflita as interações entre os demais marcadores ou fatores de risco de recorrência. Alguns estudos evidenciam um risco aumentado de recorrência do TEV em pacientes com níveis elevados de geração de trombina (8;72;73). Uma coorte inglesa com 188 pacientes com passado de TEV confirmado idiopático ou com desencadeante não cirúrgico, onde os pacientes com indicação de anticoagulação indeterminada foram excluídos, tiveram uma amostra de plasma colhida entre dois a três meses após a suspensão da anticoagulação. O teste de

geração de trombina foi avaliado como marcador de risco de recorrência neste grupo. Quatro parâmetros foram avaliados: tempo até o início da reação, tempo até o pico de trombina, atividade máxima de trombina e o potencial endógeno de trombina. Na análise multivariada, apenas o potencial endógeno de trombina alterado esteve associado a um maior risco de recorrência de TEV idiopático. Quando a trombomodulina foi acrescentada à reação (teste modificado) nenhum dos parâmetros esteve associado à recorrência do TEV. Não existiu correlação entre o dímero D alterado e o potencial endógeno de trombina, sendo que, nesta coorte, o primeiro não esteve relacionado com risco aumentado de recorrência (8). A presença ou não de trombofilias congênitas não esteve associada a nenhum perfil específico do potencial endógeno de trombina (8). Um estudo caso-controle holandês avaliou o potencial endógeno de trombina e encontrou associação com maior risco de primeiro evento, mas não a um maior risco de recorrência (73). Uma coorte Italiana publicada em 2008 encontrou associação entre as alterações no potencial endógeno de trombina e na medida do pico de trombina com um risco aumentado de recorrência do TEV. Curiosamente, o aumento do risco ficou mais evidente quando a trombomodulina esteve presente na reação, resultado exatamente oposto ao estudo inglês (74). Uma vez que este teste ainda requer padronização adequada, um dos motivos para a diferença encontrada nos estudos na capacidade ou não de prever a recorrência pode estar associada à forma como foi realizado o teste de geração de trombina, principalmente se ocorreu ou não adição de trombomodulina na reação e ao valor de corte utilizado para a faixa da normalidade. Outra condição que pode ter interferido nos resultados do estudo holandês é a impossibilidade de afastar a interferência dos fatores de contato na ativação do plasma estocado e ao fato de que grandes quantidades de trombina foram utilizadas na realização do teste. Existem, ainda, diferenças entre os estudos no que diz respeito aos desfechos avaliados, o momento da coleta do plasma analisado e no tempo de acompanhamento dos pacientes que justificariam os diferentes resultados encontrados.

3.5.11 Tromboelastografia e tromboelastometria

O uso do tromboelastógrafo (TEG) foi descrito, pela primeira vez, em 1948, por Hartert (75;76). O TEG avalia a variação da elasticidade do coágulo sangüíneo durante sua formação, utilizando sangue total, sangue total citratado ou plasma citratado recalcificado (75). A inespecificidade global do TEG é, ao mesmo tempo, a sua maior virtude e a sua maior limitação. Se, por um lado, pode-se determinar o equilíbrio hemostático do paciente e as respostas terapêuticas de maneira rápida e precisa, por outro lado, o TEG não é capaz de identificar exatamente quais são os fatores da coagulação pró ou anticoagulante, pró ou anti-fibrinolítico que estão em excesso ou em falta naquele momento. Existe, ainda, uma fraca correlação do TEG com os exames convencionais da coagulação.

Mais recentemente, uma nova modalidade de avaliação global da coagulação foi descrita, a tromboelastometria, que, na verdade, difere da tromboelastografia apenas pela maior estabilidade mecânica do aparelho que realiza o teste. O aparelho utilizado para a realização da tromboelastometria é o ROTEM.

Atualmente a utilidade da tromboelastometria ou tromboelastografia é bem descrita nos pacientes submetidos ao transplante hepático e durante cirurgias cardíacas. Durante estes procedimentos as mudanças do equilíbrio hemostático ocorrem de forma quase inesperada e estes testes possibilitam o reconhecimento imediato destas alterações e seu pronto tratamento. Alguns trabalhos demonstram uma redução importante na utilização de hemocomponentes nos pacientes que tem sua coagulação monitorizada pelo TEG ou ROTEM. O TEG ou o ROTEM são capazes de identificar estados de hipercoagulabilidade, podendo, assim, ter utilidade como teste preditor de maior risco de recorrência de TEV (77). A existência de um estudo avaliando o perfil coagulométrico (utilizando-se do TEG) de pacientes com passado ou história familiar positiva para trombose e sua correlação com os testes que habitualmente são realizados para avaliar a presença das trombofilias descritas, mostram a possibilidade da utilização deste como preditor de risco de TEV. O estudo não foi capaz de mostrar uma concordância entre os perfis do TEG e a existência de trombofilias. A presença de um perfil tromboelastográfico demonstrando hipercoagulabilidade não esteve mais presente nos portadores de trombofilias. Isto evidencia uma discrepância entre um tipo de teste que avalia a hemostasia globalmente e os exames específicos e pontuais para a detecção das trombofilias.

Sabidamente, aproximadamente 50% dos pacientes com TEV idiopático não apresentam alterações laboratoriais que os caracterizem como trombofílicos, através dos exames habituais. Assim, espera-se que testes globais da coagulação possam preencher esta lacuna de informação (78).

4 Materiais e métodos

4.1 Pacientes

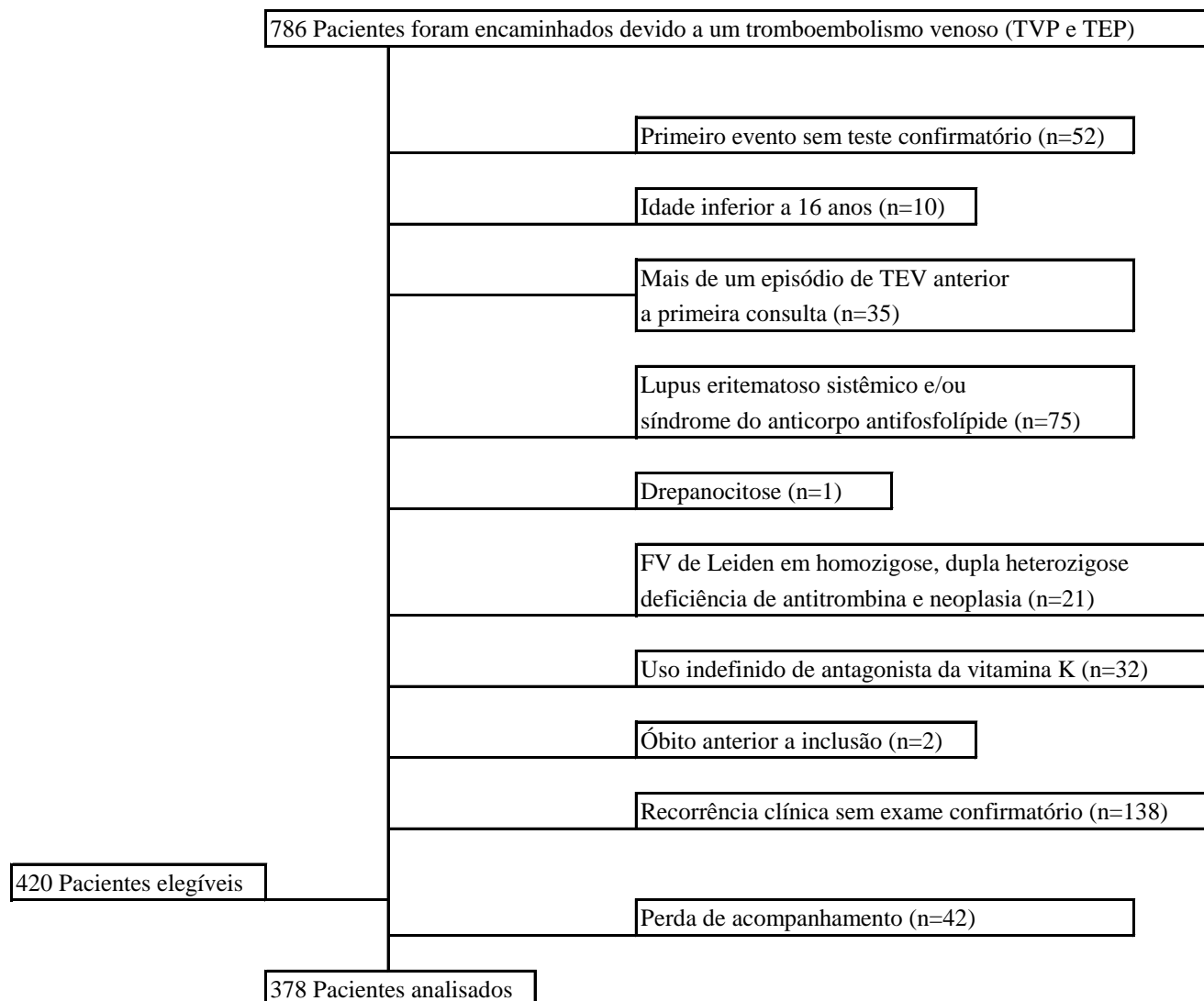
Os sujeitos da pesquisa são pacientes com passado de tromboembolismo de membros inferiores ou tromboembolismo pulmonar encaminhados ao Ambulatório de Trombofilias do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais ou para clínica de hematologia, Hematológica, Belo Horizonte, Minas Gerais. Os pacientes foram atendidos e acompanhados pelo mesmo médico (DDR) no período de abril de 2000 a julho de 2011. Os pacientes foram encaminhados de qualquer região do Brasil, mas principalmente de Minas Gerais, pelos seus médicos que os atenderam durante o quadro agudo do fenômeno tromboembólico. Não existiu nenhum controle sobre o encaminhamento dos pacientes, que foram incluídos na pesquisa de forma consecutiva. Os casos atendidos não representam todos os pacientes com quadro de trombose na região, nem correspondem a uma amostragem aleatória da população.

Um total de 786 pacientes foi encaminhado para o Ambulatório de Trombofilia com diagnóstico de TVP ou TEP (Figura 2). Destes, 420 (53,4%) pacientes preencheram os critérios de inclusão:

- ter apresentado evento de TVP de membros inferiores ou TEP confirmado por diagnóstico de imagem (*duplex scan*, cintilografia de ventilação/perfusão ou angiotomografia);
- idade acima de 16 anos
- ter finalizado o tratamento do TEV (anticoagulação suspensa)
- assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido

Os 366 pacientes que não preencheram os critérios de inclusão foram excluídos por: (i) não apresentar confirmação objetiva do primeiro evento (N = 52); (ii) ter idade inferior a 16 anos (N = 10); este grupo etário não foi incluído devido à possibilidade de diferenças no sistema hemostático relacionadas à idade; (iii) presença de mais de um episódio tromboembólico diagnosticado anteriormente à primeira consulta (N = 35); (iv) lúpus eritematoso sistêmico e/ou síndrome do anticorpo antifosfolípide (N = 75); (v) anemia falciforme (N = 1); (vi) diagnóstico de neoplasia atual ou nos seis meses posteriores ao evento tromboembólico, homozigotos ou duplos heterozigotos para o fator V de Leiden e/ou mutação da protrombina e deficiência de antitrombina (N = 21); não incluídos por apresentarem risco de recorrência de TEV sabidamente muito alto, o que justificou a anticoagulação por tempo indeterminado; (vii) impossibilidade de suspensão da anticoagulação por diversos motivos, dentre os quais cardiopatias e acidentes vasculares cerebrais isquêmicos de repetição (N = 32); (viii) falecimento antes de inclusão no estudo (N = 2) e (viii) recorrência clínica sem confirmação do evento por exame de imagem (N = 138) (Figura 2).

Figura 2: Diagrama de fluxo da coorte estudada.



A periodicidade com que os pacientes foram avaliados durante o estudo foi de no máximo um ano. Esta avaliação foi realizada através de atendimento clínico ou por consulta telefônica (realizadas por profissionais da área de saúde treinados no questionário) mediante o preenchimento de um questionário padronizado. Este questionário objetivou a avaliação de possíveis recorrências e fatores de risco desencadeantes de TEV (anexo 2). Todos os pacientes foram orientados a entrar em contato com o pesquisador mediante suspeita de recorrência de trombose. Todos os pacientes elegíveis para o estudo forneceram seu consentimento por escrito (anexo 3). O estudo foi aprovado pelo comitê de ética da Universidade Federal de Minas Gerais.

4.2 Definições:

O primeiro episódio de trombose sintomático foi considerado confirmado quando o *duplex scan*, a cintilografia de ventilação e perfusão ou angiotomografia pulmonar não deixassem dúvidas quanto à presença do quadro agudo, de acordo com o examinador em questão. A recorrência sintomática de TEV foi confirmada quando os métodos de imagem evidenciaram trombose em local diferente do primeiro, ou no mesmo local caso o exame, no momento da suspensão da anticoagulação, não evidenciasse seqüelas. Quando a trombose ocorreu no mesmo local e o paciente não possuía exame de imagem após a suspensão do anticoagulante ou se o exame evidenciasse seqüelas, a recorrência somente foi considerada como estabelecida quando não havia dúvidas sobre a presença de um novo trombo. Quando estes critérios não foram encontrados a anticoagulação foi suspensa e a recorrência afastada.

Pacientes com história de familiares de primeiro grau com passado de TVP confirmada por método de imagem ou que tenham usado anticoagulante oral foram considerados como pacientes que possuem história familiar positiva para trombose. A história familiar foi considerada como positiva para complicações gestacionais quando houver familiares de 1º grau com história confirmada de: (i) 3 ou mais abortamentos antes da 10ª semana de gestação, (ii) perda fetal de feto morfológicamente normal sem causa aparente após a 10ª semana e (iii) um ou mais partos prematuros de fetos morfológicamente normais antes de 34ª semana de gestação devido à pré-eclâmpsia, eclâmpsia ou insuficiência placentária.

Foram considerados como acometidos por TEV idiopático pacientes que não apresentam nenhum dos seguintes fatores desencadeantes:

Imobilização - gesso (últimos 3 meses) ou hemiparesia

Trauma com imobilização (últimos 3 meses)

Internação por mais de 3 dias (últimos 3 meses)

Internação com sepse (últimos 3 meses)

Infecção (abscesso) localizada próximo à obstrução

Cirurgia (últimos 3 meses)

Quimioterapia (atual ou nos últimos 3 meses)

Neoplasia em atividade

Doenças autoimunes

Uso de anticoncepcional ou terapia de reposição hormonal no momento da trombose

Período gestacional ou pós-parto (até 2 meses)

Doença mieloproliferativa

Hemoglobinúria Paroxística Noturna

Púrpura trombocitopênica trombótica

Insuficiência cardíaca

Uso de cateter venoso central

Síndrome nefrótica

Os pacientes que possuírem algum dos desencadeantes acima serão considerados como portador de trombose secundária.

Durante a consulta médica, os pacientes foram questionados quanto à presença de situações de risco para trombose em qualquer momento de suas vidas. As questões foram relacionadas ao uso de contraceptivos orais ou reposição hormonal, gravidez, cesariana, abortamentos, cirurgias, imobilizações de membros inferiores ou hospitalização por motivos clínicos por mais de três dias. Os pacientes que passaram por qualquer situação destas foram considerados como tendo história positiva para situações de risco para trombose.

Os pacientes que foram submetidos a um exame de imagem (*duplex scan*, cintilografia de ventilação/perfusão ou angiotomografia) próximo ao momento da suspensão da anticoagulação foram divididos em dois grupos: recanalização completa ou recanalização incompleta/ausente, de acordo com o resultado do teste de imagem.

4.3 Coleta de dados

Os dados foram coletados de forma padronizada através de um questionário confeccionado para avaliar a presença de fatores desencadeantes, data, local e extensão da trombose, tipo de exame de imagem realizado para o diagnóstico, história familiar de TEV, história progressiva de situações de risco para TEV, exames para a investigação das trombofilias, tempo de uso do anticoagulante e a presença de seqüelas ao exame de imagem no momento da suspensão da anticoagulação após o primeiro evento além de informações pertinentes, dentro das descritas, quando houve recorrência (anexo 1).

A coleta dos dados foi realizada por médicos hematologistas treinados para tal, durante o atendimento clínico dos pacientes. Alternativamente, tal como descrito na sessão 3.1, a avaliação de recorrência foi realizada por entrevista telefônica padronizada realizada por um profissional da área de saúde, sendo este médico ou enfermeiro, através de preenchimento de um questionário (anexo 2). Todos os pacientes que durante a avaliação por telefone confirmaram a presença de um novo episódio de trombose foram posteriormente avaliados pessoalmente pelo médico pesquisador.

4.4 Avaliação laboratorial

Os fatores ou marcadores de risco laboratoriais pesquisados nos sujeitos da pesquisa foram: as mutações do fator V Leiden e gene mutante da protrombina, resistência a proteína C ativada, síndrome do anticorpo antifosfolípide, dosagem de homocisteína sérica, antitrombina, proteína C e S, fator VIII:C, tempo de trombina, fibrinogênio, função renal e hepática, perfil lipídico, VDRL, FAN, eletroforese de hemoglobina e hemograma, atividade de protrombina e tempo de tromboplastina parcial ativado e proteína C reativa. Os testes que sofrem alguma interferência do anticoagulante oral foram colhidos quatro semanas após a suspensão deste (dosagens de proteínas C e S). Nem todos os pacientes realizaram todos os testes acima descritos. Os motivos para tal são variáveis, mas, na grande maioria dos casos, isto ocorreu pelo fato de o Sistema Único de Saúde (SUS) não disponibilizar no *menu* de exames da tabela unificada a dosagem dos anticoagulantes naturais, proteína C e S e antitrombina.

4.5 Análise estatística:

O tempo de acompanhamento dos pacientes teve início após a suspensão dos antagonistas da vitamina K e terminou no momento da recorrência ou na última consulta. As taxas de incidência de eventos trombóticos recorrentes foram calculadas como o número de eventos ao longo do tempo de observação acumulada. Incidências e intervalo de confiança de 95% (IC 95%) foram calculados sob a hipótese de distribuição de Poisson. Estratificações foram utilizadas para avaliar o risco de recorrência de eventos trombóticos, por sexo, segundo a classificação idiopática ou provocada dos eventos trombóticos iniciais, pelo grau de recanalização da trombose definido pelo exame de imagem próximo a suspensão da anticoagulação, pela presença ou ausência de história familiar de TEV e pela presença ou ausência de situações de risco para TEV passado. A presença de fatores desencadeantes foi avaliada em conjunto com a história pregressa para situações de risco de TEV e com o sexo. O risco de recorrência em pacientes com TEV idiopática foi avaliado levando-se em conta a idade do paciente no momento do primeiro evento. As curvas de sobrevivência pelo Kaplan Meier e a análise de regressão de Cox foram realizadas na avaliação da relação entre a recorrência e as trombofilias.

Como alguns pacientes foram incluídos antes do início do acompanhamento pelo pesquisador (suspensão da anticoagulação antes da primeira consulta com o pesquisador) e esta situação poderia criar um viés de sobrevivência, foi realizada uma análise de sensibilidade onde o tempo de observação iniciou no ato da primeira consulta e acabou no momento da recorrência ou da última consulta (modelo A). Outro tipo de viés pode surgir quando o tempo de seguimento não é encerrado em uma data específica, pois os indivíduos podem ter uma razão para não retornar à clínica ou não atender a uma chamada telefônica. Isto motivou a segunda análise de sensibilidade onde o tempo de seguimento começou quando os antagonistas da vitamina K foram retirados e terminou no tempo de recidiva ou no dia 01 de janeiro de 2010, o que ocorrer primeiro (modelo B). Uma análise de sensibilidade final, onde tempo de seguimento foi iniciado no momento da primeira consulta e terminou no momento da recidiva ou no dia 01 de janeiro de 2010, o que ocorrer primeiro também foi realizada (modelo C).

As análises estatísticas foram realizadas utilizando o software SPSS, versão 16.0 (SPSS Inc., Chicago, ILL).

5 Referências

- (1) Kyrle PA, Eichinger S. Deep vein thrombosis. *Lancet* 2005;365:1163-74.
- (2) Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ, III. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med* 1998;158:585-93.
- (3) Christiansen SC, Cannegieter SC, Koster T, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR. Thrombophilia, clinical factors, and recurrent venous thrombotic events. *JAMA* 2005;293:2352-61.
- (4) Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:454S-545S.
- (5) Kearon C, Iorio A, Palareti G. Risk of recurrent venous thromboembolism after stopping treatment in cohort studies: recommendation for acceptable rates and standardized reporting. *J Thromb Haemost* 2010;8:2313-5.
- (6) Christiansen SC, Lijfering WM, Helmerhorst FM, Rosendaal FR, Cannegieter SC. Sex difference in risk of recurrent venous thrombosis and the risk profile for a second event. *J Thromb Haemost* 2010.
- (7) Rodger MA, Kahn SR, Wells PS, Anderson DA, Chagnon I, Le GG, et al. Identifying unprovoked thromboembolism patients at low risk for recurrence who can discontinue anticoagulant therapy. *CMAJ* 2008;179:417-26.
- (8) Besser M, Baglin C, Luddington R, van H, V, Baglin T. High rate of unprovoked recurrent venous thrombosis is associated with high thrombin-generating potential in a prospective cohort study. *J Thromb Haemost* 2008;6:1720-5.
- (9) Lijfering WM, Middeldorp S, Veeger NJ, Hamulyak K, Prins MH, Buller HR, et al. Risk of recurrent venous thrombosis in homozygous carriers and double heterozygous carriers of factor V Leiden and prothrombin G20210A. *Circulation* 2010;121:1706-12.
- (10) Prandoni P, Prins MH, Lensing AW, Ghirarduzzi A, Ageno W, Imberti D, 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;150:577-85.
- (11) Rosendaal FR. Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet* 1999;353:1167-73.
- (12) Lijfering WM, Rosendaal FR, Cannegieter SC. Risk factors for venous thrombosis - current understanding from an epidemiological point of view. *Br J Haematol* 2010;149:824-33.
- (13) Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, Lohse CM, O'Fallon WM, et al. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Thromb Haemost* 2001;86:452-63.
- (14) Prandoni P, Lensing AW, 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;137:955-60.

- (15) Kearon C. Balancing risks and benefits of extended anticoagulant therapy for idiopathic venous thrombosis. *J Thromb Haemost* 2009;7 Suppl 1:296-300.:296-300.
- (16) Monroe DM, Hoffman M. What does it take to make the perfect clot? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26:41-8.
- (17) Ruggeri ZM. Platelets in atherothrombosis. *Nat Med* 2002;8:1227-34.
- (18) Rezaie AR. Regulation of the protein C anticoagulant and antiinflammatory pathways. *Curr Med Chem* 2010;17:2059-69.
- (19) Rijken DC, Lijnen HR. New insights into the molecular mechanisms of the fibrinolytic system. *J Thromb Haemost* 2009;7:4-13.
- (20) Rezende S.M., De Bastos M. Distúrbios tromboembólicos. Antônio Carlos Lopes, Vicente Amato Neto, editors. Second Edition[2], 2044-2058. 2009. São Paulo, Roca. Tratado de Clínica Médica.

Ref Type: Serial (Book,Monograph)

- (21) Roberts HR, Monroe DM, Oliver JA, Chang JY, Hoffman M. Newer concepts of blood coagulation. *Haemophilia* 1998;4:331-4.
- (22) Ageno W, Squizzato A, Garcia D, Imberti D. Epidemiology and risk factors of venous thromboembolism. *Semin Thromb Hemost* 2006;32:651-8.
- (23) White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation* 2003;107:14-18.
- (24) Nordstrom M, Lindblad B, Bergqvist D, Kjellstrom T. A prospective study of the incidence of deep-vein thrombosis within a defined urban population. *J Intern Med* 1992;232:155-60.
- (25) Oger E. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. EPI-GETBP Study Group. Groupe d'Etude de la Thrombose de Bretagne Occidentale. *Thromb Haemost* 2000;83:657-60.
- (26) Murin S, Romano PS, White RH. Comparison of outcomes after hospitalization for deep venous thrombosis or pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2002;88:407-14.
- (27) White RH, Zhou H, Murin S. Death due to recurrent thromboembolism among younger healthier individuals hospitalized for idiopathic pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2008;99:683-90.
- (28) Siddique RM, Siddique MI, Connors AF, Jr., Rimm AA. Thirty-day case-fatality rates for pulmonary embolism in the elderly. *Arch Intern Med* 1996;156:2343-7.
- (29) Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. *Circulation* 2003;107:122-130.
- (30) Huisman MV, Buller HR, ten Cate JW, van Royen EA, Vreeken J, Kersten MJ, et al. Unexpected high prevalence of silent pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis. *Chest* 1989;95:498-502.
- (31) Moser KM, Fedullo PF, LitteJohn JK, Crawford R. Frequent asymptomatic pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis. *JAMA* 1994;271:223-5.
- (32) Nielsen HK, Husted SE, Krusell LR, Fasting H, Charles P, Hansen HH. Silent pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis. Incidence and fate in a randomized, controlled trial of anticoagulation versus no anticoagulation. *J Intern Med* 1994;235:457-61.

- (33) Eichinger S, Kyrle PA. Duration of anticoagulation after initial idiopathic venous thrombosis--the swinging pendulum: risk assessment to predict recurrence. *J Thromb Haemost* 2009;7 Suppl 1:291-5.:291-5.
- (34) Anderson FA, Jr., Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation* 2003;107:19-16.
- (35) Heit JA, Mohr DN, Silverstein MD, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ, III. Predictors of recurrence after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based cohort study. *Arch Intern Med* 2000;160:761-8.
- (36) Prandoni P, Noventa F, Ghirarduzzi A, Pengo V, Bernardi E, Pesavento R, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism. A prospective cohort study in 1,626 patients. *Haematologica* 2007;92:199-205.
- (37) Kniffin WD, Jr., Baron JA, Barrett J, Birkmeyer JD, Anderson FA, Jr. The epidemiology of diagnosed pulmonary embolism and deep venous thrombosis in the elderly. *Arch Intern Med* 1994;154:861-6.
- (38) Prandoni P, Lensing AW, Cogo A, Cuppini S, Villalta S, Carta M, et al. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1996;125:1-7.
- (39) Heit JA, Mohr DN, Silverstein MD, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ, III. Predictors of recurrence after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based cohort study. *Arch Intern Med* 2000;160:761-8.
- (40) Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ, III. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med* 2000;160:809-15.
- (41) Iorio A, Kearon C, Filippucci E, Marcucci M, Macura A, Pengo V, et al. Risk of recurrence after a first episode of symptomatic venous thromboembolism provoked by a transient risk factor: a systematic review. *Arch Intern Med* 2010;170:1710-6.
- (42) Tsai AW, Cushman M, Rosamond WD, Heckbert SR, Polak JF, Folsom AR. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Arch Intern Med* 2002;162:1182-9.
- (43) Labropoulos N, Jen J, Jen H, Gasparis AP, Tassiopoulos AK. Recurrent deep vein thrombosis: long-term incidence and natural history. *Ann Surg* 2010;251:749-53.
- (44) Eischer L, Eichinger S, Kyrle PA. Age at first venous thromboembolism and risk of recurrence: a prospective cohort study. *Medicine (Baltimore)* 2009;88:366-70.
- (45) Hansson PO, Sorbo J, Eriksson H. Recurrent venous thromboembolism after deep vein thrombosis: incidence and risk factors. *Arch Intern Med* 2000;160:769-74.
- (46) Goldhaber SZ, Grodstein F, Stampfer MJ, Manson JE, Colditz GA, Speizer FE, et al. A prospective study of risk factors for pulmonary embolism in women. *JAMA* 1997;277:642-5.
- (47) Abdollahi M, Cushman M, Rosendaal FR. Obesity: risk of venous thrombosis and the interaction with coagulation factor levels and oral contraceptive use. *Thromb Haemost* 2003;89:493-8.
- (48) Eichinger S, Hron G, Bialonczyk C, Hirschl M, Minar E, Wagner O, et al. Overweight, obesity, and the risk of recurrent venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 2008;168:1678-83.

- (49) Darvall KA, Sam RC, Silverman SH, Bradbury AW, Adam DJ. Obesity and thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007;33:223-33.
- (50) Romualdi E, Squizzato A, Ageno W. Abdominal obesity and the risk of recurrent deep vein thrombosis. *Thromb Res* 2007;119:687-90.
- (51) Lijfering WM, Veeger NJ, Middeldorp S, Hamulyak K, Prins MH, Buller HR, et al. A lower risk of recurrent venous thrombosis in women compared with men is explained by sex-specific risk factors at time of first venous thrombosis in thrombophilic families. *Blood* 2009;114:2031-6.
- (52) Kyrle PA, Minar E, Bialonczyk C, Hirschl M, Weltermann A, Eichinger S. The risk of recurrent venous thromboembolism in men and women. *N Engl J Med* 2004;350:2558-63.
- (53) Baglin T. What happens after venous thromboembolism? *J Thromb Haemost* 2009;7 Suppl 1:287-90.:287-90.
- (54) Baglin T, Douketis J, Tosetto A, Marcucci M, Cushman M, Kyrle P, et al. Does the clinical presentation and extent of venous thrombosis predict likelihood and type of recurrence? A patient level meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2010.
- (55) Pinede L, Ninet J, Duhaut P, Chabaud S, Demolombe-Rague S, Durieu I, et al. Comparison of 3 and 6 months of oral anticoagulant therapy after a first episode of proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism and comparison of 6 and 12 weeks of therapy after isolated calf deep vein thrombosis. *Circulation* 2001;103:2453-60.
- (56) Galanaud JP, Quenet S, Rivron-Guillot K, Quere I, Sanchez Munoz-Torrero JF, Tolosa C, et al. Comparison of the clinical history of symptomatic isolated distal deep-vein thrombosis vs. proximal deep vein thrombosis in 11 086 patients. *J Thromb Haemost* 2009;7:2028-34.
- (57) Bezemer ID, van der Meer FJ, Eikenboom JC, Rosendaal FR, Doggen CJ. The value of family history as a risk indicator for venous thrombosis. *Arch Intern Med* 2009;169:610-5.
- (58) Hron G, Eichinger S, Weltermann A, Minar E, Bialonczyk C, Hirschl M, et al. Family history for venous thromboembolism and the risk for recurrence. *Am J Med* 2006;119:50-3.
- (59) 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;112:511-5.
- (60) van RB, van Bemmelen PS, Honeveld H, Faber JA, Eikelboom BC. Thrombus regression in deep venous thrombosis. Quantification of spontaneous thrombolysis with duplex scanning. *Circulation* 1992;86:414-9.
- (61) 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;39:356-65.
- (62) Palareti G, Cosmi B, Legnani C, Tosetto A, Brusi C, Iorio A, et al. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. *N Engl J Med* 2006;355:1780-9.

- (63) Verhovsek M, Douketis JD, Yi Q, Shrivastava S, Tait RC, Baglin T, et al. Systematic review: D-dimer to predict recurrent disease after stopping anticoagulant therapy for unprovoked venous thromboembolism. *Ann Intern Med* 2008;149:481-90, W94.
- (64) Douketis J, Tosetto A, Marcucci M, Baglin T, Cushman M, Eichinger S, et al. Patient-level meta-analysis: effect of measurement timing, threshold, and patient age on ability of D-dimer testing to assess recurrence risk after unprovoked venous thromboembolism. *Ann Intern Med* 2010;153:523-31.
- (65) Cosmi B, Legnani C, Tosetto A, Pengo V, Ghirarduzzi A, Testa S, et al. Usefulness of repeated D-dimer testing after stopping anticoagulation for a first episode of unprovoked venous thromboembolism: the PROLONG II prospective study. *Blood* 2010;115:481-8.
- (66) Tripodi A, Chantarangkul V, Martinelli I, Bucciarelli P, Mannucci PM. A shortened activated partial thromboplastin time is associated with the risk of venous thromboembolism. *Blood* 2004;104:3631-4.
- (67) Hron G, Eichinger S, Weltermann A, Quehenberger P, Halbmayer WM, Kyrle PA. Prediction of recurrent venous thromboembolism by the activated partial thromboplastin time. *J Thromb Haemost* 2006;4:752-6.
- (68) Legnani C, Mattarozzi S, Cini M, Cosmi B, Favaretto E, Palareti G. Abnormally short activated partial thromboplastin time values are associated with increased risk of recurrence of venous thromboembolism after oral anticoagulation withdrawal. *Br J Haematol* 2006;134:227-32.
- (69) Bank I, van de Poel MH, Coppens M, Hamulyak K, Prins MH, van der Meer J, et al. Absolute annual incidences of first events of venous thromboembolism and arterial vascular events in individuals with elevated FVIII:c. A prospective family cohort study. *Thromb Haemost* 2007;98:1040-4.
- (70) Cosmi B, Legnani C, Cini M, Favaretto E, Palareti G. D-dimer and factor VIII are independent risk factors for recurrence after anticoagulation withdrawal for a first idiopathic deep vein thrombosis. *Thromb Res* 2008;122:610-7.
- (71) Lijfering WM, Christiansen SC, Rosendaal FR, Cannegieter SC. Contribution of high factor VIII, IX and XI to the risk of recurrent venous thrombosis in factor V Leiden carriers. *J Thromb Haemost* 2009;7:1944-6.
- (72) Hron G, Kollars M, Binder BR, Eichinger S, Kyrle PA. Identification of patients at low risk for recurrent venous thromboembolism by measuring thrombin generation. *JAMA* 2006;296:397-402.
- (73) van H, V, Christiansen SC, Luddington R, Cannegieter SC, Rosendaal FR, Baglin TP. Elevated endogenous thrombin potential is associated with an increased risk of a first deep venous thrombosis but not with the risk of recurrence. *Br J Haematol* 2007;138:769-74.
- (74) Tripodi A, Legnani C, Chantarangkul V, Cosmi B, Palareti G, Mannucci PM. High thrombin generation measured in the presence of thrombomodulin is associated with an increased risk of recurrent venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2008;6:1327-33.
- (75) HARTERT H. [Thrombelastography, a method for physical analysis of blood coagulation]. *Z Gesamte Exp Med* 1951;117:189-203.
- (76) HARTERT H. [Not Available]. *Klin Wochenschr* 1948;26:577-83.

- (77) Dai Y, Lee A, Critchley LA, White PF. Does thromboelastography predict postoperative thromboembolic events? A systematic review of the literature. *Anesth Analg* 2009;108:734-42.
- (78) Spiezia L, Marchioro P, Radu C, Rossetto V, Tognin G, Monica C, et al. Whole blood coagulation assessment using rotation thrombelastogram thromboelastometry in patients with acute deep vein thrombosis. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2008;19:355-60.

6 Artigos

Artigo 1

Epidemiologia da trombose venosa recorrente

Daniel D. Ribeiro, MD^{1, 2}, Willem M. Lijfering, MD, PhD², Sandhi M. Barreto MD, PhD³, Frits R. Rosendaal MD, PhD^{2,4}, Suely M. Rezende MD, PhD⁵

Serviço Especial de Hematologia e Oncologia, Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brasil (1); Departamento de Epidemiologia Clínica, Leiden University Medical Center, Leiden, Holanda (2); Departamento de Saúde Pública da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brasil (3); Departamento de Trombose e Hemostasia, Leiden University Medical Center, Leiden, Holanda (4); Departamento de Medicina Interna da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brasil (5)

Correspondência: Daniel D. Ribeiro, da Divisão de Hemostasia do Departamento de Hematologia da Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil. Av. Alfredo Balena 101, Santa Efigênia, Belo Horizonte, Brasil. Telefone / Fax 00 55 31 34099397. E-mail: ddribeiro@terra.com.br

Resumo

A Trombose venosa, representada clinicamente pela trombose venosa profunda e a embolia pulmonar, é uma doença de alta prevalência com frequentes recorrências. A recorrência pode ser prevenida com o uso de anticoagulantes, mas este tratamento tem como principal efeito adverso eventos hemorrágicos, que podem ser fatais. Assim, conhecer o risco de recorrência é importante para que se avalie o equilíbrio entre os riscos e benefícios da anticoagulação. Esta revisão descreve brevemente o que se sabe atualmente sobre a epidemiologia da trombose venosa recorrente, e foca com mais detalhes nos potenciais novos fatores de risco para a recorrência. As implicações gerais desses achados no manejo do paciente também são discutidas.

Palavras-chave: trombose venosa recorrente; Epidemiologia, fatores de risco.

Introdução

A embolia pulmonar e trombose venosa profunda são componentes do espectro de uma única doença definida como trombose venosa, que ocorre em cerca de 1-2 por 1000 pessoas por ano (1). Aproximadamente 30% dos episódios aparentemente isolados de embolia pulmonar estão associados com trombose venosa profunda assintomática (2). Em pacientes que apresentam sintomas de trombose venosa profunda, a frequência de embolia pulmonar silenciosa varia entre 40% e 50% (3). A taxa de mortalidade em curto prazo devido à embolia pulmonar é de 3%-6% (1,4). Uma complicação comum da trombose venosa profunda é a síndrome pós-trombótica, que ocorre em até 50% dos pacientes (5).

A taxa de recorrência da trombose venosa (após a interrupção do tratamento anticoagulante) é de aproximadamente 25% dentro de cinco anos (6,7). Embora muitos fatores de risco clínicos e laboratoriais para o primeiro evento de trombose venosa já tenham sido estabelecidos (8), apenas alguns desses fatores de risco são conhecidos por desempenhar um papel na predição de um evento recorrente (Tabela 1) (9,10). A recorrência da trombose venosa, em geral, requer manutenção do uso de anticoagulante oral por tempo indeterminado, o que aumenta substancialmente os custos para o sistema de saúde. Além disso, a anticoagulação pode estar associada a sérios efeitos colaterais, como hemorragia grave. Portanto, esforços são necessários para melhor identificar os pacientes com risco aumentado de recorrência da trombose venosa, o que acarretaria em diminuição no uso de anticoagulantes sem prejuízo para os pacientes.

Esta revisão descreve brevemente o que se sabe atualmente sobre a epidemiologia da trombose venosa recorrente, assim como, no potencial de novos marcadores/fatores de risco para a recorrência de trombose venosa. As implicações gerais desses achados no manejo do paciente também são discutidas.

Fatores de risco atualmente conhecidos para a recorrência de trombose venosa

O risco de recorrência de trombose é especialmente alto em pacientes nos quais a trombose venosa inicial foi idiopática isto é, o evento ocorreu na ausência de fatores de risco transitórios, incluindo cirurgia, internação, imobilização e uso de contraceptivos orais ou gravidez / puerpério (11 - 13). É importante ter em mente que, enquanto o fator de risco que levou a trombose está presente o aumento no risco permanece. Isto é especialmente evidente em pacientes com câncer em atividade, que têm um alto risco de recorrência, mesmo durante o tratamento com os antagonistas da vitamina K (14,15). Mulheres que apresentaram o primeiro evento trombótico venoso desencadeado pelo uso de anticoncepcionais orais apresentam um alto risco de recorrência quando são novamente expostas aos hormônios femininos. Isto é ilustrado pelo estudo LETS-follow-up, onde 40% das mulheres permaneceram ou iniciaram o uso de contraceptivos orais durante o acompanhamento (após o primeiro evento trombótico). Estas mulheres tiveram uma taxa de recorrência 4,6 vezes [intervalo de confiança (IC) 95% 1,9-11,5] maior do que mulheres na mesma faixa etária (16-48 anos) que não foram expostas novamente aos contraceptivos orais, após o primeiro evento, e que não engravidaram durante

o seguimento (taxa de recorrência de 48.8/1000 pessoas-ano; IC 95% 24,3-87,2) para uso de anticoncepcional oral versus 10.5/1000 pessoas-ano (IC 95% 4,5-20,7) não gestantes e sem reexposição aos contraceptivos orais) (16). Após a descontinuação da terapia anticoagulante o risco anual de recorrência entre os pacientes com síndrome antifosfolipídica pode ser tão alta quanto 50% a 67%, especialmente durante os primeiros meses (17). A maioria dos médicos, portanto, opta por tratar os pacientes com trombose venosa e critérios diagnósticos para a síndrome antifosfolipídica bem estabelecidos (18), com anticoagulação por tempo indeterminado (11,19). Os exemplos descritos acima demonstram claramente situações onde o fator de risco/desencadeante permanece presente.

Potenciais fatores de risco para a recorrência de trombose venosa

Características gerais

Sexo

Estudos recentes têm mostrado que os homens têm um risco 2-4 vezes maior de recorrência da trombose venosa que as mulheres (16,20,21). A razão pela qual os homens estariam em maior risco de recorrência de trombose venosa do que as mulheres é desconhecida. Um desequilíbrio entre a presença de fatores ambientais que elevam o risco de trombose venosa nos homens em comparação às mulheres poderia ser uma explicação para esta diferença. O exemplo mais evidente desse desequilíbrio é fato da possibilidade de exposição apenas das mulheres aos contraceptivos orais e gestação. Como os contraceptivos orais são desencorajados após um primeiro evento trombótico em usuárias e a tromboprofilaxia é frequentemente recomendada a estas mulheres durante a gravidez ou puerpério (22,23), as mulheres teriam um potencial de recorrência de trombose menor do que os homens nos quais os fatores de risco ambientais são menos frequentemente associados ao primeiro evento (24). De fato, alguns estudos sugeriram que o menor risco de recorrência de trombose venosa em mulheres poderia ser explicado pela baixa incidência de recorrência de trombose quando o primeiro evento havia sido provocado por fatores hormonais. No entanto, uma recente meta-análise concluiu que o menor risco de recorrência em mulheres não poderia ser completamente explicado pelo fato descrito acima (27). Se sexo masculino por si só é um fator (causal) de risco para a recorrência de trombose venosa ainda não foi estabelecido, no entanto, este é claramente um preditor/marcador de risco de recorrência.

Idade

Embora a idade seja um forte fator de risco para o primeiro evento de trombose venosa, esta parece não ter efeito sobre o risco de recorrência. Alguns autores têm relatado um risco ligeiramente aumentado (hazard ratio 1,36 vezes maior por aumento de década de idade) (28,29), embora outros não tenham encontrado nenhuma relação (4,6,30). Uma diminuição do risco de trombose venosa com o envelhecimento também foi descrito (31). Na prática clínica, a idade no momento do primeiro evento de trombose venosa não é considerada quando um paciente é aconselhado sobre a duração do tratamento anticoagulante. Alguns médicos relutam em tratar pacientes idosos com anticoagulantes durante um longo período de tempo,

porque eles consideram o risco de hemorragia e não o risco de recorrência da trombose venosa como o determinante para a duração da anticoagulação. Outros, em contraposição, são hesitantes em anticoagular pacientes mais jovens por tempo indeterminado, por assumirem que estes teriam um baixo risco de recorrência. Muitos indivíduos mais jovens não aceitam a anticoagulação por tempo indeterminado, simplesmente porque a perspectiva deste tratamento é assustadora. De acordo com resultados anteriores, o risco de recorrência é semelhante para as diversas faixas etárias. Portanto, a idade no momento do primeiro evento de trombose venosa não deve ser determinante na decisão sobre o período de anticoagulação, desde que o risco de hemorragia associado ao tratamento do paciente em análise não seja elevado (30).

Sobrepeso / obesidade

A obesidade é um fator de risco para trombose venosa, tanto para o primeiro evento quanto para a recorrência (32,33). Não é completamente compreendido por que a obesidade predispõe a trombose venosa. Pessoas com sobrepeso ou obesidade tendem a ser mais imóveis, o que poderia levar à formação de coágulos por meio da estase sanguínea. Também é possível que estes indivíduos adquiram um estado pró-trombótico. De fato, estudos têm mostrado uma associação entre aumento do índice de massa corporal (IMC) e os níveis de fator VIII (34), que é um fator de risco para trombose venosa (35). O tecido adiposo pode contribuir para a hipercoagulabilidade pela produção direta de fator tecidual e também devido aos efeitos diretos do tecido adiposo na síntese hepática de fatores de coagulação (36,37). Outra explicação seria a presença de níveis de estrogênio mais elevados em homens e mulheres obesos devido a uma conversão aumentada de androgênio em estrogênio no tecido adiposo (38). Como estrogênios e progestágenos são pró-trombóticos (39), esta pode ser mais uma possível explicação na fisiopatologia da obesidade como causa de trombose. Outra possibilidade é o fato de que a obesidade é considerada um estado de inflamação crônica de baixo grau, que pode resultar em aumento de fatores de coagulação levando a trombose venosa (37). Parece plausível que a perda de peso possa reduzir o risco de recorrência da trombose venosa, apesar da inexistência de estudos prospectivos comprovando esta hipótese biologicamente viável.

Aspectos específicos relacionados à trombose

Situações de risco para trombose venosa que ocorreram no passado, mas não resultaram em trombose venosa

Alguns pacientes com trombose venosa podem ter experimentado muitas situações de risco para trombose durante a vida sem realmente desenvolvê-la. Enquanto outros podem ter apresentado trombose após um estímulo pequeno ou mesmo idiopática. Em estudo anterior, a hipótese de que aqueles que haviam "sobrevivido" a muitas situações de risco sem o desenvolvimento de trombose venosa teriam um menor risco de recidiva após um primeiro evento, foi aventada (41). Nesta coorte brasileira, situações de risco para trombose venosa que

ocorreram no passado, sem resultar em evento trombótico foram observadas em 66% dos pacientes. Embora a alta taxa de respostas positivas a esta questão nos fornecesse uma amostra com o número de pacientes suficiente para avaliar a hipótese, o risco de recorrência de trombose venosa esteve associado ao tipo do primeiro evento, se idiopático ou não e não com a presença ou ausência de situações de risco no passado. Assim, conhecer a história sobre situações de risco para trombose venosa que ocorreram no passado, não relacionadas ao primeiro evento trombótico, parece ser de pouco valor para predizer se um paciente tem baixo risco de recorrência de trombose.

Infecções

Uma coorte recente de base populacional prospectiva a elevação da proteína C reativa (PCR) esteve associada a um risco aumentado de trombose venosa (42). Este risco foi maior quando os níveis de PCR estiveram elevados no período imediatamente antes do quadro agudo de trombose venosa. Este último achado sustenta a hipótese de que o sistema de coagulação pode ser ativado por uma infecção transitória (42), assim como vem sugerindo os estudos experimentais (43). Duas coortes retrospectivas mostraram que as infecções transitórias, tais como infecção urinária ou pneumonia, estiveram associadas a um aumento de 2 a 3 vezes no risco de trombose venosa aguda (44,45). Assim, na presença de uma infecção transitória prévia, o médico assistente pode decidir pela suspensão do anticoagulante após 3-6 meses de tratamento. Esta abordagem é apoiada pelo estudo por Baglin et al. (46) e é recomendado pelas Diretrizes ACCP traduzir, com base no baixo risco de recorrência de trombose, quando um fator desencadeante transitório é identificado próximo ao primeiro evento (11). No entanto, como as infecções podem restringir o paciente ao leito ou mesmo levar a internação, este aumento no risco também pode ser explicado pela imobilização simultânea que leva a estase venosa e finalmente leva à trombose. Se as doenças inflamatórias ou infecciosas transitórias devem ser consideradas como fatores de risco para trombose venosa ainda é incerto.

Trombofilias

As trombofilias podem ser identificadas em cerca da metade de todos os pacientes que apresentaram trombose venosa, e parece fornecer pelo menos uma explicação parcial para uma doença até então mal explicada. Nas últimas décadas, a indicação do teste aumentou enormemente, mas se os resultados de tais testes ajudam no manejo clínico dos pacientes ainda não está definido (47). As evidências que apóiam a realização dos testes para trombofilia com o objetivo de predizer o risco de recorrência da trombose venosa são fracas. Aqueles com testes positivos têm, no máximo, um pequeno aumento no risco de recorrência (7,9,48). A relação entre deficiências de anticoagulantes naturais (proteína C, proteína S, antitrombina) e um aumento do risco de recorrência de trombose venosa foi estabelecida (49,50), mas a relevância clínica desta associação é desconhecida. Não há provas de que a triagem para trombofilias seja clinicamente útil para os pacientes com relação ao tratamento do evento agudo ou para a prevenção de recorrência (7,46,51).

Modo de apresentação do primeiro evento

O modo de apresentação da trombose venosa, como trombose venosa profunda ou embolia pulmonar, pode ser preditor do risco e do local de recorrência. Em uma recente meta-análise sobre esta questão, o risco de recorrência de embolia pulmonar foi de 3,1 vezes maior em pacientes com embolia pulmonar sintomática do que em pacientes com trombose venosa profunda proximal. Pacientes com trombose venosa profunda proximal tiveram uma taxa de recorrência de 4,8 vezes maior do que aqueles com trombose venosa profunda distal (52). Um alto risco de recidiva de embolia pulmonar em pacientes com passado de embolia pulmonar inicial foi demonstrado repetidamente (53-55). Entretanto, não está claro porque pacientes com embolia pulmonar têm uma maior chance de recorrência do que pacientes com trombose venosa profunda (54-57). No entanto, dado que o risco de embolia pulmonar fatal é 2-4 vezes maior em pacientes com embolia pulmonar sintomática e o risco de embolia pulmonar crônica e hipertensão pulmonar são de 15 a 20 vezes mais provável quando a embolia pulmonar é recorrente (56,58, 59), o modo de apresentação inicial parece ser um fator importante na determinação da duração da terapia anticoagulante em pacientes, após um primeiro episódio de trombose venosa. A recomendação atual para a duração da anticoagulação é menor para os pacientes com trombose venosa distal (11). No entanto, mais estudos são necessários para apoiar diferentes recomendações no manejo da embolia pulmonar e trombose venosa profunda proximal.

Trombose venosa residual

A presença de sequelas na área afetada pela trombose venosa é um possível marcador/fator de risco para a recorrência (60). Dois ensaios clínicos utilizando trombose venosa residual para orientar a duração do tratamento com anticoagulante após o primeiro evento de trombose venosa profunda proximal não provocada foram realizados (61,62). A modificação da duração da terapia anticoagulante com base nos achados de ultrassonografias repetidas do membro acometido reduziu o risco de recorrência de trombose venosa em 35% quando comparado com a administração do anticoagulante por tempo fixo (convencional) (61). Esta abordagem não levou a um aumento considerável no risco hemorrágico (61). No entanto, muitos pacientes sem sequelas apresentaram recorrência da trombose, assim, esta avaliação parece reduzir, mas não exclui a possibilidade de classificar erroneamente pacientes como sendo de baixo risco de recorrência (61). Devido à ausência de critérios uniformes reconhecidos para a definição da trombose venosa residual, qualquer decisão clínica feita com base na avaliação desta pode ser prematura (9,12,63).

D-dímeros

Níveis elevados de D-dímero podem ter um valor preditivo positivo para a recorrência de trombose venosa quando realizado 30 dias após a interrupção do anticoagulante oral (64). Um Estudo clínico multicêntrico italiano (PROLONG) avaliou pacientes adultos após um primeiro evento de trombose venosa idiopática tratados por pelo menos três meses com anticoagulante oral. O risco relativo de eventos (recorrência ou sangramento) foi quatro vezes maior em

pacientes com valores elevados de D-dímero que não retomaram a anticoagulação em comparação com aqueles que reiniciaram o anticoagulante (64). O risco de recorrência em pacientes com trombose venosa idiopática e D-dímero normal foi semelhante ao dos pacientes com um primeiro episódio de trombose venosa provocada (65). No estudo PROLONG II, publicado em 2010, os investigadores italianos relataram que testar o D-dímero repetidas vezes após a retirada do anticoagulante oral após um primeiro episódio de trombose venosa idiopática poderia ajudar a estabelecer o tempo de duração ideal do tratamento (66). Embora estes resultados sejam encorajadores, deve-se lembrar de que o valor preditivo positivo do dímero D elevado para a recorrência de trombose venosa é baixo, portanto, não sendo muito útil para a tomada de decisão clínica (67). A dosagem do D-dímero pode ser mais útil na identificação de pacientes com baixo risco de recorrência nos quais o risco de sangramento durante a anticoagulação prolongada pode ser maior do que o risco de nova trombose após a interrupção do tratamento.

Avaliação de risco em pacientes com primeiro episódio de trombose venosa idiopática
A abordagem introduzida recentemente para a avaliação de risco para recorrência da trombose venosa é a combinação de características clínicas dos pacientes (ou seja, a localização do trombo, gênero, e a idade) com exames laboratoriais ou de imagem. Rodger et al. (31) identificou que a combinação de dois ou mais dos seguintes fatores de risco em mulheres (ausência de sintomas sugestivos de síndrome pós-trombótica, valores de D-dímero durante a anticoagulação <250 ng / mL, IMC <30 kg/m², e idade <65 anos) poderia ser um preditor de baixo risco de recorrência. Nenhuma combinação de fatores preditores identificou um grupo de baixo risco nos homens. Seguindo os mesmos princípios do estudo realizado por Rodger et al. (31), Eichinger et al. (68) desenvolveram um normograma, que pode ser utilizado para calcular escores de risco e taxas de recorrência cumulativas esperadas. As variáveis utilizadas para construir o normograma foram: sexo, localização da trombose venosa inicial e nível D-dímero dos pacientes. Ambos os modelos preditivos devem ser validados antes que possam ser utilizados na rotina da prática clínica.

Em resumo, a prevenção da recorrência de trombose venosa será mais custo-efetiva quando for possível identificar com mais precisão as pessoas que estão em risco de recorrência e quando o risco a que estes estão expostos puderem ser melhores quantificados. Os novos fatores de risco de recorrência identificados podem permitir a realização mais eficaz de estratégias contra a recorrência de trombose venosa. Um maior número de pesquisas sobre este assunto é necessário antes que conclusões possam ser tomadas.

Lista de referências

1. Naess IA, Christiansen SC, Romundstad P, Cannegieter SC, Rosendaal FR, Hammerstrom J. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 692-699.
2. Turkstra F, Kuijjer PM, van Beek EJ, Brandjes DP, ten Cate JW, Buller HR. Diagnostic utility of ultrasonography of leg veins in patients suspected of having pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1997; 126: 775-781.
3. Meignan M, Rosso J, Gauthier H, Brunengo F, Claudel S, Sagnard L, et al. Systematic lung scans reveal a high frequency of silent pulmonary embolism in patients with proximal deep venous thrombosis. *Arch Intern Med* 2000; 160: 159-164.
4. Hansson PO, Sorbo J, Eriksson H. Recurrent venous thromboembolism after deep vein thrombosis: incidence and risk factors. *Arch Intern Med* 2000; 160: 769-774.
5. Prandoni P, Lensing AW, Prins MH, Frulla M, Marchiori A, Bernardi E, et al. Below-knee elastic compression stockings to prevent the post-thrombotic syndrome: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2004; 141: 249-256.
6. Prandoni P, Noventa F, Ghirarduzzi A, Pengo V, Bernardi E, Pesavento R, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism. A prospective cohort study in 1,626 patients. *Haematologica* 2007; 92: 199-205.
7. Christiansen SC, Cannegieter SC, Koster T, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR. Thrombophilia, clinical factors, and recurrent venous thrombotic events. *JAMA* 2005; 293: 2352-2361.
8. Lijfering WM, Rosendaal FR, Cannegieter SC. Risk factors for venous thrombosis - current understanding from an epidemiological point of view. *Br J Haematol* 2010; 149: 824-833.
9. Kyrle PA, Rosendaal FR, Eichinger S. Risk assessment for recurrent venous thrombosis. *Lancet* 2010; 376: 2032-2039.
10. Zhu T, Martinez I, Emmerich J. Venous thromboembolism: risk factors for recurrence. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009; 29: 298-310.
11. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133: 454S-545S.
12. Kearon C. Extended anticoagulation for unprovoked venous thromboembolism: a majority of patients should be treated. *J Thromb Thrombolysis* 2011; 31: 295-300.
13. Prandoni P, Villalta S, Bagatella P, Rossi L, Marchiori A, Piccioli A, et al. The clinical course of deep-vein thrombosis. Prospective long-term follow-up of 528 symptomatic patients. *Haematologica* 1997; 82: 423-428.
14. Mandala M, Falanga A, Roila F. Venous thromboembolism in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for the management. *Ann Oncol* 2010; 21 Suppl 5:v274-6.: v274-v276.

15. Louzada ML, Majeed H, Dao V, Wells PS. Risk of recurrent venous thromboembolism according to malignancy characteristics in patients with cancer-associated thrombosis: a systematic review of observational and intervention studies. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2011; 22: 86-91.
16. Christiansen SC, Lijfering WM, Helmerhorst FM, Rosendaal FR, Cannegieter SC. Sex difference in risk of recurrent venous thrombosis and the risk profile for a second event. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 2159-2168.
17. Schulman S, Svenungsson E, Granqvist S. Anticardiolipin antibodies predict early recurrence of thromboembolism and death among patients with venous thromboembolism following anticoagulant therapy. Duration of Anticoagulation Study Group. *Am J Med* 1998; 104: 332-338.
18. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006; 4: 295-306.
19. Pengo V, Ruffatti A, Legnani C, Gresele P, Barcellona D, Erba N, et al. Clinical course of high-risk patients diagnosed with antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 237-242.
20. Cosmi B, Legnani C, Tosetto A, Pengo V, Ghirarduzzi A, Testa S, et al. Sex, age and normal post-anticoagulation d-dimer as risk factors for recurrence after idiopathic venous thromboembolism in the prolong study extension. *J Thromb Haemost* 2010.
21. Kyrle PA, Minar E, Bialonczyk C, Hirschl M, Weltermann A, Eichinger S. The risk of recurrent venous thromboembolism in men and women. *N Engl J Med* 2004; 350: 2558-2563.
22. De Stefano, V, Martinelli I, Rossi E, Battaglioli T, Za T, Mannuccio MP, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism in pregnancy and puerperium without antithrombotic prophylaxis. *Br J Haematol* 2006; 135: 386-391.
23. Bates SM, Greer IA, Pabinger I, Sofaer S, Hirsh J. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133: 844S-886S.
24. Lijfering WM, Veeger NJ, Middeldorp S, Hamulyak K, Prins MH, Buller HR, et al. A lower risk of recurrent venous thrombosis in women compared with men is explained by sex-specific risk factors at time of first venous thrombosis in thrombophilic families. *Blood* 2009; 114: 2031-2036.
25. Cushman M, Glynn RJ, Goldhaber SZ, Moll S, Bauer KA, Deitcher S, et al. Hormonal factors and risk of recurrent venous thrombosis: the prevention of recurrent venous thromboembolism trial. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 2199-2203.
26. Pengo V, Prandoni P. Sex and anticoagulation in patients with idiopathic venous thromboembolism. *Lancet* 2006; 368: 342-343.

27. Douketis J, Tosetto A, Marcucci M, Baglin T, Cosmi B, Cushman M, et al. Risk of recurrence after venous thromboembolism in men and women: patient level meta-analysis. *BMJ* 2011; 342:d813. doi: 10.1136/bmj.d813.: d813.
28. Labropoulos N, Jen J, Jen H, Gasparis AP, Tassiopoulos AK. Recurrent deep vein thrombosis: long-term incidence and natural history. *Ann Surg* 2010; 251: 749-753.
29. Heit JA, Mohr DN, Silverstein MD, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ, III. Predictors of recurrence after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based cohort study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 761-768.
30. Eischer L, Eichinger S, Kyrle PA. Age at first venous thromboembolism and risk of recurrence: a prospective cohort study. *Medicine (Baltimore)* 2009; 88: 366-370.
31. Hansson PO, Sorbo J, Eriksson H. Recurrent venous thromboembolism after deep vein thrombosis: incidence and risk factors. *Arch Intern Med* 2000; 160: 769-774.
32. Rodger MA, Kahn SR, Wells PS, Anderson DA, Chagnon I, Le GG, et al. Identifying unprovoked thromboembolism patients at low risk for recurrence who can discontinue anticoagulant therapy. *CMAJ* 2008; 179: 417-426.
33. Abdollahi M, Cushman M, Rosendaal FR. Obesity: risk of venous thrombosis and the interaction with coagulation factor levels and oral contraceptive use. *Thromb Haemost* 2003; 89: 493-498.
34. Eichinger S, Hron G, Bialonczyk C, Hirschl M, Minar E, Wagner O, et al. Overweight, obesity, and the risk of recurrent venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 2008; 168: 1678-1683.
35. Lijfering WM, Christiansen SC, Naess IA, Hammerstroem J, van Hylckama Vlieg A, Rosendaal FR, et al. The risk of venous thrombosis related to increase body mass index is mediated by factor VIII induced APC-resistance. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2009; 114: 453 (Abstract).
36. Bank I, Libourel EJ, Middeldorp S, Hamulyak K, van Pampus EC, Koopman MM, et al. Elevated levels of FVIII:C within families are associated with an increased risk for venous and arterial thrombosis. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 79-84.
37. Faber DR, de Groot PG, Visseren FL. Role of adipose tissue in haemostasis, coagulation and fibrinolysis. *Obes Rev* 2009; 10: 554-563.
38. Darvall KA, Sam RC, Silverman SH, Bradbury AW, Adam DJ. Obesity and thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007; 33: 223-233.
39. Hautanen A. Synthesis and regulation of sex hormone-binding globulin in obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24 Suppl 2:S64-70.: S64-S70.
40. Middeldorp S, Meijers JC, van den Ende AE, van Enk A, Bouma BN, Tans G, et al. Effects on coagulation of levonorgestrel- and desogestrel-containing low dose oral contraceptives: a cross-over study. *Thromb Haemost* 2000; 84: 4-8.
41. Ribeiro DD, Lijfering WM, Barreto SM, Silva IBR, Chalup MMBS, Rosendaal FR, et al. Past provoking venous thrombosis risk situations on the risk of a recurrent thrombotic event: A cohort study. *Thromb Res* 2011 <http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2011.04.015> (in press).

42. Quist-Paulsen P, Naess IA, Cannegieter SC, Romundstad PR, Christiansen SC, Rosendaal FR, et al. Arterial cardiovascular risk factors and venous thrombosis: results from a population-based, prospective study (the HUNT 2). *Haematologica* 2010; 95: 119-125.
43. Tichelaar YI, Knol HM, Mulder AB, Kluin-Nelemans JC, Lijfering WM. Association between deep vein thrombosis and transient inflammatory signs and symptoms: a case-control study. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 1874-1876.
44. Riewald M, Ruf W. Science review: role of coagulation protease cascades in sepsis. *Crit Care* 2003; 7: 123-129.
45. Samama MM. An epidemiologic study of risk factors for deep vein thrombosis in medical outpatients: the Sirius study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 3415-3420.
46. Smeeth L, Cook C, Thomas S, Hall AJ, Hubbard R, Vallance P. Risk of deep vein thrombosis and pulmonary embolism after acute infection in a community setting. *Lancet* 2006; 367: 1075-1079.
47. Baglin T, Luddington R, Brown K, Baglin C. Incidence of recurrent venous thromboembolism in relation to clinical and thrombophilic risk factors: prospective cohort study. *Lancet* 2003; 362: 523-526.
48. Middeldorp S, van Hylckama Vlieg A. Does thrombophilia testing help in the clinical management of patients? *Br J Haematol* 2008; 143: 321-335.
49. Lijfering WM, Middeldorp S, Veeger NJ, Hamulyak K, Prins MH, Buller HR, et al. Risk of recurrent venous thrombosis in homozygous carriers and double heterozygous carriers of factor V Leiden and prothrombin G20210A. *Circulation* 2010; 121: 1706-1712.
50. Brouwer JL, Lijfering WM, ten Kate MK, Kluin-Nelemans HC, Veeger NJ, van der Meer J. High long-term absolute risk of recurrent venous thromboembolism in patients with hereditary deficiencies of protein S, protein C or antithrombin. *Thromb Haemost* 2009; 101: 93-99.
51. Lijfering WM, Brouwer JL, Veeger NJ, Bank I, Coppens M, Middeldorp S, et al. Selective testing for thrombophilia in patients with first venous thrombosis: results from a retrospective family cohort study on absolute thrombotic risk for currently known thrombophilic defects in 2479 relatives. *Blood* 2009; 113: 5314-5322.
52. Kearon C, Julian JA, Kovacs MJ, Anderson DR, Wells P, Mackinnon B, et al. Influence of thrombophilia on risk of recurrent venous thromboembolism while on warfarin: results from a randomized trial. *Blood* 2008; 112: 4432-4436.
53. Baglin T, Douketis J, Tosetto A, Marcucci M, Cushman M, Kyrle P, et al. Does the clinical presentation and extent of venous thrombosis predict likelihood and type of recurrence? A patient level meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 2436-2442.
54. Eichinger S, Weltermann A, Minar E, Stain M, Schonauer V, Schneider B, et al. Symptomatic pulmonary embolism and the risk of recurrent venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 2004; 164: 92-96.

55. Jimenez D, Diaz G, Marin E, Vidal R, Sueiro A, Yusen RD. The risk of recurrent venous thromboembolism in patients with unprovoked symptomatic deep vein thrombosis and asymptomatic pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2006; 95: 562-566.
56. Douketis JD, Kearon C, Bates S, Duku EK, Ginsberg JS. Risk of fatal pulmonary embolism in patients with treated venous thromboembolism. *JAMA* 1998; 279: 458-462.
57. Murin S, Romano PS, White RH. Comparison of outcomes after hospitalization for deep venous thrombosis or pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2002; 88: 407-414.
58. Agnelli G, Prandoni P, Becattini C, Silingardi M, Taliani MR, Miccio M, et al. Extended oral anticoagulant therapy after a first episode of pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 2003; 139: 19-25.
59. Siddique RM, Siddique MI, Connors AF, Jr., Rimm AA. Thirty-day case-fatality rates for pulmonary embolism in the elderly. *Arch Intern Med* 1996; 156: 2343-2347.
60. White RH, Zhou H, Murin S. Death due to recurrent thromboembolism among younger healthier individuals hospitalized for idiopathic pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2008; 99: 683-690.
61. Prandoni P, Lensing AW, 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; 137: 955-960.
62. Prandoni P, Prins MH, Lensing AW, Ghirarduzzi A, Ageno W, Imberti D, 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: 577-585.
63. 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; 112: 511-515.
64. Tan M, Mos IC, Klok FA, Huisman MV. Residual venous thrombosis as predictive factor for recurrent venous thromboembolism in patients with proximal deep vein thrombosis: a systematic review. *Br J Haematol* 2011; 10-2141.
65. Palareti G, Cosmi B, Legnani C, Tosetto A, Brusi C, Iorio A, et al. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. *N Engl J Med* 2006; 355: 1780-1789.
66. Verhovsek M, Douketis JD, Yi Q, Shrivastava S, Tait RC, Baglin T, et al. Systematic review: D-dimer to predict recurrent disease after stopping anticoagulant therapy for unprovoked venous thromboembolism. *Ann Intern Med* 2008; 149: 481-90.
67. Cosmi B, Legnani C, Tosetto A, Pengo V, Ghirarduzzi A, Testa S, et al. Usefulness of repeated D-dimer testing after stopping anticoagulation for a first episode of unprovoked venous thromboembolism: the PROLONG II prospective study. *Blood* 2010; 115: 481-488.
68. Le Gal G, Bounameaux H. d-Dimer testing to predict recurrence risk in venous thromboembolism: looking for a useful threshold: a rebuttal. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 1670-1672.

69. Eichinger S, Heinze G, Jandeck LM, Kyrle PA. Risk assessment of recurrence in patients with unprovoked deep vein thrombosis or pulmonary embolism: the Vienna prediction model. *Circulation* 2010; 121: 1630-1636.

Tabela 1. Fatores/marcadores de risco para recorrência de trombose venosa

Genéticos	Adquiridos	Adquiridos ambientais	Mistos ou não bem estabelecidos
- Deficiência de antitrombina	- Neoplasias	- Cirurgias e grandes traumas	- Elevação do fator VIII
- Deficiência de proteína C	- Anticorpos antifosfolipídicos	- Gestação e pós parto	- Obesidade
- Deficiência de proteína S		- Anticoncepcionais orais	- Sexo
		- Terapia de reposição hormonal	- Mutação da protrombina
		- Imobilização prolongada	- Fator V de Leiden
			- Infecções
			- Elevação do D Dímero
			- Situações de risco passadas
			- Trombose venosa residual
			- Tipo do primeiro evento

Artigo 2

Situações de risco progressas para trombose venosa, e sua relação com o risco de recorrência: um estudo de coorte

Daniel D. Ribeiro, MD^{1,2}, Willem M. Lijfering, MD, PhD², Sandhi M. Barreto MD, PhD³, Izabella B.R. Silva³, Mariana M.B.S. Chalup¹, Frits R. Rosendaal MD, PhD², Suely M. Rezende MD, PhD⁴

Serviço Especial de Hematologia e Oncologia, Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brasil (1); Departamento de Epidemiologia Clínica, Leiden University Medical Center, Leiden, Holanda (2); Departamento de Saúde Pública, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brasil (3) Departamento de Medicina Interna da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brasil (4)

Correspondência: Daniel D. Ribeiro, da Divisão de Hemostasia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil. Av. Alfredo Balena 101, Santa Efigênia, Belo Horizonte, Brasil. Telefone / Fax 00 55 31 34099397. E-mail: d.ribeiro@lumc.nl ou d.dias_ribeiro @ lucm.nl

Financiamento / Apoio: CAPES / NUFFIC, FAPEMIG, CNPq.

RESUMO

Objetivo: Estratégias para classificar os pacientes quanto ao risco de recorrência de trombose venosa são necessárias. Alguns pacientes podem ter sido expostos a muitas situações de risco durante a vida sem desenvolver trombose venosa (TV), enquanto outros podem ter apresentado um evento de TV após um pequeno estímulo ou mesmo idiopaticamente. Nossa hipótese é que os pacientes que tenham "sobrevivido" a situações de risco no passado sem apresentar TV, apresentam baixo risco de recorrência.

Métodos: Em um hospital terciário brasileiro uma coorte foi acompanhada por um período mediano de 30 meses após a suspensão da anticoagulação devido a um primeiro evento de TV. Pacientes com indicação de anticoagulação indefinida não foram incluídos. O desfecho primário foi TV recorrente, confirmada objetivamente.

Resultados: TV recorrente foi observada em 7% dos 378 pacientes elegíveis. Pacientes com primeiro evento provocado e com a presença de situações de risco no passado para TV tiveram uma taxa de incidência de recidiva de 1,16 [95% intervalo de confiança (IC), 0,47-2,39] por 100 pacientes-ano. A razão da taxa de incidência (RTI) deste subgrupo em relação aos pacientes com um evento provocado sem situações de risco no passado para TV foi de 1,1 (95% CI, 0,3-4,4). Esta RTI foi de 3,3 (95% CI, 1,3-8,7) em pacientes com primeiro evento idiopático e com a presença de situações de risco passado e 5,1 (IC 95%, 1,6-16,1) em pacientes com primeiro evento idiopático e sem a presença de situações de risco passado.

Conclusões: Conhecer a história pregressa sobre situações de risco para trombose venosa que ocorram não relacionadas ao primeiro evento trombótico parece ser de pouco valor para prever se um paciente tem baixo risco de recorrência de trombose.

Palavras-chave: trombose venosa recorrente, epidemiologia, fatores de risco.

INTRODUÇÃO

A trombose venosa é uma doença que ocorre em cerca de 1-2 por 1000 pessoas por ano [1]. Apesar do tratamento adequado, até um quarto dos pacientes com trombose venosa irá experimentar um evento recorrente dentro dos próximos cinco anos [2]. A presença de um fator de risco transitório ou reversível no momento da trombose venosa está associada a uma diminuição do risco de recorrência após o término da terapia anticoagulante [3]. Portanto, um período relativamente curto de tratamento anticoagulante com antagonistas da vitamina K é recomendado para aqueles pacientes com fatores de risco para trombose venosa claramente identificados [4]. Como um número significativo de primeiros eventos ocorrem sem um fator de risco evidente, muitos pacientes poderiam necessitar de tratamento anticoagulante por tempo indeterminado, que poderia aumentar a incidência de efeitos colaterais, como sangramentos graves [5]. O desafio, portanto, é identificar outros grupos de pacientes que também pode ter um baixo risco de recorrência e poderiam receber anticoagulantes por um tempo (curto) fixo.

O modelo do potencial de trombose considera que a chance de trombose diminui drasticamente após a ocorrência de um evento provocado e que tal indivíduo não cruzará facilmente o limiar trombose novamente, o que o classifica como de baixo risco de recorrência [6,7]. Considerando este modelo levantamos a hipótese de que pacientes em risco de recorrência de trombose venosa, que foram expostos a fatores de risco anteriormente, sem desenvolverem trombose na época, teriam um menor risco de recorrência em comparação com aqueles cujo primeiro (provocado ou não provocado) evento não tenha sido precedido por situações de risco no passado. Para avaliar a hipótese, analisamos uma coorte de 378 pacientes que foram questionados sobre situações de risco para trombose venosa não relacionadas ao primeiro evento de trombose.

MÉTODOS

Sujeitos da pesquisa

Pacientes que apresentaram o primeiro evento tromboembólico venoso avaliados pelo mesmo médico (ou seja, DDR) de abril de 2000 a setembro de 2010 no Hospital Universitário da Universidade Federal de Minas Gerais e em um centro médico especializado em hematologia, em Belo Horizonte, Brasil. Os pacientes foram encaminhados de todo o Estado de Minas Gerais pelos médicos que os assistiram durante o primeiro episódio de trombose venosa. Não havia controle sobre esses encaminhamentos, os pacientes foram incluídos consecutivamente, mas certamente não eram pacientes consecutivos com trombose no estado. Ao longo do estudo, os dados dos pacientes foram coletados por método padronizado utilizando um formulário com perguntas relacionadas ao primeiro evento de trombose venosa e possíveis recorrências. Um total de 786 pacientes que foram encaminhados com o diagnóstico de trombose venosa profunda (TVP) e / ou embolia pulmonar (PE) (Figura 1). Foram excluídos 52 pacientes devido à ausência de um teste confirmatório objetivo do primeiro evento de PE ou TVP. Devido a possíveis diferenças no sistema hemostático, pacientes com menos de 16 anos também foram excluídos (N = 10). Outros pacientes foram excluídos devido ao seu alto risco de recorrência: mais de um episódio anterior de trombose (N = 35), presença de lúpus eritematoso sistêmico ou a síndrome antifosfolípide (N = 75), anemia falciforme (N = 1); diagnóstico de câncer no momento da inclusão ou nos primeiros seis meses após a trombose venosa, homozigose ou dupla heterozigose para o fator V Leiden ou G20210A da protrombina, ou deficiência de antitrombina (N = 21). Devido ao alto risco de recorrência, esses pacientes receberam tratamento por tempo indeterminado com antagonistas da vitamina K por via oral. Outros 32 pacientes também foram excluídos porque tinham outra razão (fibrilação atrial, por exemplo), ou o desejo de manter o uso de anticoagulação por tempo indeterminado. Pacientes sem recorrência objetivamente confirmadas foram excluídos (N = 138), e 2 pacientes morreram antes da inscrição. Apesar dos esforços para o seguimento todos os pacientes incluídos, 42 pacientes (10%) só foram vistos no momento da inscrição. Estes pacientes foram excluídos da análise, o que resultou no estudo de 378 pacientes. Setenta e cinco por cento dos pacientes foram vistos após 2005, refletindo a curva de crescimento de ambulatório. Os pacientes foram acompanhados a cada seis meses por meio de contato telefônico ou consulta clínica. Um questionário padronizado foi preenchido por um profissional de saúde. Os pacientes não foram sistematicamente avaliados com ultrassom de compressão, uma vez que o desfecho do estudo foi definido como recorrência sintomática. O estudo terminou em novembro de 2010. Naquele momento as informações completas estavam disponíveis para 343 pacientes (91%). Entre os outros 35 (9%) pacientes que não foram entrevistados após 01 de janeiro de 2010, 14 foram avaliados em 2009, e alguns desses pacientes já haviam terminado o período de acompanhamento, devido à recorrência de trombose venosa (N = 2). A definição de tempo de seguimento é descrita na seção "análise estatística". Todos os pacientes foram aconselhados a procurar o ambulatório em caso de suspeita de TVP ou TEP. Todos os pacientes elegíveis para

este estudo forneceram consentimento informado e o estudo foi aprovado pelo comitê de ética local.

Definições

A duração da anticoagulação para os pacientes com trombose venosa associada há algum fator desencadeante foi de 3-6 meses e das trombozes venosas idiopáticas por 6-12 meses. Alguns pacientes foram tratados com anticoagulante por período de tempo diferente, na maioria das vezes por motivos específicos do paciente em questão. Para ser considerado tromboembolismo venoso o diagnóstico de certeza teve que ser estabelecido ultrassom de compressão para as trombozes de membros inferiores e por cintilografia de ventilação / perfusão ou angiotomografia computadorizada para tromboembolismo pulmonar. A recorrência sintomática de trombose venosa foi confirmada quando os métodos de imagem evidenciaram trombose em local diferente do primeiro, ou no mesmo local caso o exame, no momento da suspensão da anticoagulação, não evidenciasse sequelas. Quando a trombose ocorreu no mesmo local e o paciente não possuía exame de imagem após a suspensão do anticoagulante ou se o exame evidenciasse sequelas, a recorrência somente foi considerada como estabelecida quando não havia dúvidas sobre a presença de um novo trombo. Somente o tromboembolismo pulmonar demonstrado objetivamente foi considerado uma recorrência. Na ausência dos critérios descritos acima o tratamento anticoagulante caso previamente iniciado, foi suspenso e o evento não foi classificado como uma trombose venosa recorrente. Consideramos como trombose venosa provocada (primária ou recorrente) aquela que ocorreu dentro de três meses após a exposição a fatores de risco exógenos, incluindo as cirurgias (com mais de 30 minutos de duração), trauma que levou à hospitalização, a imobilização por mais de três dias (hospitalização por razões clínicas), a imobilização do membro em aparelho gessado por mais de sete dias, a gravidez, o período pós-parto (dois meses), o uso de contraceptivos orais ou terapia de reposição hormonal (no momento da trombose), presença de doenças autoimune, ou neoplasia em atividade. Na ausência desses fatores de risco, trombose venosa foi classificada como idiopática. Durante a visita médica, os pacientes foram questionados sobre situações de risco para trombose no passado, em qualquer momento da vida. As perguntas foram relacionadas ao uso de contraceptivos orais ou terapia de reposição hormonal, gravidez, cirurgias, imobilização com gesso nos membros inferiores ou qualquer internação hospitalar por motivos clínicos por período maior que três dias. Pacientes com respostas afirmativas a qualquer uma das situações de risco que ocorreram não relacionadas ao evento índice foram considerados como positivos para tal. Pacientes foram submetidos a ultrassom de compressão ou ventilação / perfusão pulmonar digitalização ou angiotomografia computadorizada próximo ao término do tratamento com anticoagulante oral, e foram divididos em dois grupos: aqueles com recanalização completa e aqueles com recanalização incompleta ou ausente, de acordo com o resultado do teste de imagem. A história familiar foi considerada positiva quando o paciente apresentava um ou mais parentes de primeiro grau (pais, irmão e / ou filhos) com trombose

venosa documentada por exames de imagem e / ou com história de uso de anticoagulante oral devido à trombose venosa.

Análise estatística

O período de observação teve início após o fim do tratamento com o antagonista da vitamina K e término no momento da recorrência ou na última consulta. As taxas de incidência de eventos trombóticos recorrentes foram calculadas utilizando o número de eventos ao longo do tempo de observação acumulada. Incidências e intervalo de confiança de 95% (IC 95%) foram calculados sob a suposição da distribuição de Poisson. Análises estratificadas foram utilizadas para avaliar o risco de recorrência de eventos trombóticos por sexo, pela presença ou não de fatores desencadeantes no primeiro evento, pelo montante de recanalização ao exame de imagem próximo ao término da anticoagulação, presença ou ausência de história familiar para trombose venosa e presença ou ausência de situações de risco para trombose venosa no passado. A presença de fatores desencadeantes foi avaliada em conjunto com as situações de risco progressas para trombose venosa. O risco de recorrência em pacientes com trombose venosa idiopática foi correlacionado com a idade no momento do primeiro evento.

A inclusão do tempo de observação dos pacientes na análise antes da primeira consulta pelo pesquisador poderia ser problemática, por criar um viés de sobrevivência [8]. Por este motivo, realizamos uma análise de sensibilidade onde o período de observação teve início no momento da primeira consulta pelo pesquisador (antagonista da vitamina K previamente suspenso) e término no momento da recorrência ou última consulta (modelo A). Outro tipo de viés pode surgir quando o tempo de acompanhamento não é encerrado em uma determinada data, pois os indivíduos podem ter razões diferentes para não retornar à clínica ou atender uma chamada telefônica. Para tentar ajustar por este viés, realizamos uma segunda análise de sensibilidade onde o tempo de acompanhamento teve início quando o antagonista da vitamina K foi suspenso e término momento da recorrência ou 1º de janeiro de 2010, o que ocorresse primeiro (modelo B). Alguns pacientes não faziam uso de antagonista da vitamina K no momento da primeira consulta e o modelo B, definido como o tempo de observação entre a "data da primeira consulta - data da suspensão do antagonista da vitamina K" permitiu que estes pacientes fossem incluídos. Diferente do modelo C, que foi definido como o período iniciado no momento da primeira consulta (antagonista da vitamina K previamente suspenso) e com término no momento da recorrência ou de 1º de janeiro de 2010, o que ocorresse primeiro. Análises de subgrupos, tais como: distinção entre os principais fatores de risco (cirurgia) e fatores de risco menores (contracepção ou gestação) ou uma análise da interação da idade com outras variáveis como o sexo não foram realizados no estudo devido ao tamanho da amostra, esta foi considerada pequena para produzir resultados significativos.

As análises estatísticas foram realizadas utilizando o software SPSS, versão 16.0 (SPSS Inc., Chicago ILL).

RESULTADOS

A coorte é composta por 378 pacientes, as características clínicas são apresentadas na Tabela 1. Dos pacientes, 291 (77%) eram do sexo feminino, 253 (67%) apresentaram trombose venosa com fatores de risco associado, a idade média no momento do primeiro evento foi de 36 anos, 109 (29%) apresentaram uma trombose venosa distal, 175 (46%) uma trombose venosa proximal, 71 (19%) tromboembolismo pulmonar e 22 (6%) trombose venosa profunda e tromboembolismo pulmonar associados (estes analisados no grupo tromboembolismo pulmonar). Contraceptivos orais, terapia de reposição hormonal, gravidez ou pós-parto foram os fatores de risco mais prevalentes, presentes 189 vezes (em 65% da população feminina). Ultrassom de compressão / duplex foi o método de imagem de diagnóstico em 284 (75%) pacientes, cintilografia pulmonar de ventilação / perfusão em 54 (14%) pacientes e a angiogramografia computadorizada em 40 (11%) pacientes. A história familiar positiva esteve presente em 95 (25%) e as situações de risco para trombose passadas estiveram presentes em 251 (66%) pacientes. O tempo médio de tempo de anticoagulação, o intervalo entre o final de anticoagulação e a recorrência, entre o primeiro evento e a recorrência e o período de acompanhamento foram de 8, 26, 42 e 30 meses, respectivamente. Trombose venosa recorrente ocorreu em 25 (7%) pacientes. A idade média na recorrência foi de 51 anos. Em média, sete meses após o evento inicial, os pacientes foram atendidos por DDR. Pacientes com um primeiro evento provocado e situações de risco para trombose no passado presente (grupo referência) apresentaram uma taxa de incidência para recidiva de 1,16 (95% CI, 0,47-2,39) por 100 pacientes-ano (Tabela 2). A razão da taxa de incidência de pacientes com um evento provocado sem situações de risco para trombose venosa no passado em comparação com o grupo referência foi de 1,1 (IC 95% 0,3-4,4). Esta razão foi de 3,3 (95% CI, 1,3-8,7) em pacientes com um evento idiopático com situações de risco no passado presentes e 5,1 (IC 95%, 1,6-16,1) em pacientes com um evento idiopático sem situações de risco no passado. As análises de sensibilidade realizadas levando em consideração o período de acompanhamento demonstraram resultados semelhantes, ou seja, as situações de risco para trombose que ocorreram no passado estão apenas ligeiramente associadas ao risco de recorrência de trombose venosa.

O sexo masculino esteve associado a um risco aumentado de recorrência (taxa de incidência 3,8; 95% CI, 1,7-8,4), assim como as tromboembolismos idiopáticos (taxa de incidência, 3,6, 95% CI, 1,6 -7,9), e nos pacientes onde a trombose venosa residual foi identificada (taxa de incidência, 3,1, IC 95%, 0,9-10,7). Pacientes com história familiar positiva apresentaram uma taxa de incidência de recorrência de 1,3 (95% CI, 0,5-3,0) em comparação com pacientes com história familiar negativa para trombose venosa. Pacientes com idade > 40 anos e primeiro evento idiopático tiveram uma razão de taxa de incidência de 1,0 (95% CI, 0,3-2,9) para recorrência em comparação com pacientes com idade <40 anos após um primeiro evento idiopático (Tabela 3).

Como o risco de recorrência nos homens em comparação com as mulheres pode ser parcialmente explicado por fatores desencadeantes (hormonais) [9], foi realizada outra análise

de subgrupo (Tabela 4) onde o tipo do primeiro evento (idiopático ou não) foi considerado. As mulheres com o primeiro evento provocado (mediana de idade de 32 anos) apresentaram uma taxa de incidência de recorrência de 0,97 (95% CI, 0,42-1,91) por 100 pacientes-ano (grupo referência). Mulheres com primeiro evento idiopático (mediana de idade de 46 anos), o risco de recorrência foi de 2,8 (95% CI, 0,9-8,5) vezes maior em comparação ao grupo referência. Nos homens com primeiro evento com desencadeantes presentes (mediana de idade de 38 anos), o risco de recorrência foi de 3,4 (95% CI, 0,7-15,9) vezes maior risco em comparação ao grupo referência, enquanto nos homens com um evento idiopático (mediana de idade de 42 anos) o risco de recorrência foi de 5,5 (IC 95%, 2,1-13,4) vezes maior. As análises de sensibilidade onde às diferenças no tempo de segmento foram consideradas, não afetaram substancialmente os resultados.

DISCUSSÃO

Este estudo de coorte mostrou, em concordância com estudos previamente publicados, que pacientes com primeiro episódio de trombose venosa provocada têm um risco 2-3 vezes menor para a recorrência do que aquelas com evento idiopático [10,11]. Situações de risco para trombose venosa que ocorreram no passado que não resultaram em trombose venosa naquele momento, foram observados em 66% dos pacientes. Embora a alta taxa de respostas positivas a esta questão nos fornecesse uma amostra com o número de pacientes suficiente para avaliar a hipótese, o risco de recorrência de trombose venosa esteve associado ao tipo do primeiro evento, se idiopático ou não e não com a presença ou ausência de situações de risco no passado. Assim, conhecer a história sobre situações de risco para trombose venosa que ocorram não relacionadas ao primeiro evento trombótico parece ser de pouco valor para prever se um paciente tem baixo risco de recorrência de trombose.

A idade dos pacientes inscritos em nosso estudo (idade média 40 anos) mostra claramente que a coorte não representa uma distribuição normal de pacientes com trombose venosa, já a idade média para o primeiro evento trombótico venoso na comunidade é de 62 anos [12]. Para avaliar se este viés de seleção influenciou nossas estimativas de risco, foram criados subgrupos que permitiram comparar os nossos resultados com coortes que incluíram pacientes consecutivos a partir de populações não selecionadas [2,3]. Observou-se que estas estimativas de risco foram semelhantes para as populações mais generalizáveis. Encontramos, como outros estudos, que o risco de trombose venosa recorrente é de aproximadamente três a quatro vezes maior em homens do que mulheres [13,14]. Alguns estudos sugerem que o menor risco de recorrência em mulheres pode ser explicado pela presença de fatores de risco hormonais [9,15]. Fato este identificado em parte no nosso estudo, onde as mulheres com um primeiro evento provocado tiveram um baixo risco absoluto de recorrência. No entanto, quando comparamos as mulheres e homens com primeiro evento idiopático, ainda assim os homens apresentaram um risco aumentado de recorrência, estando de acordo com a literatura vigente [13]. Se a presença de trombose venosa residual realmente aumenta o risco de recorrência, ainda não é consenso na literatura, mas parece ser um fator de risco para tal [16]. Este achado foi confirmado em nosso estudo, apesar de termos intervalos de confiança amplos (taxa de incidência 3,1, IC 95%, 0,9-10,7). Portanto, esta informação deve ser tratada com cautela. No entanto, a estimativa de risco pontual é bastante semelhante a um estudo maior (N = 538) sobre esta questão, realizado em uma coorte mais generalizável do que a nossa [16,17]. Além disso, a idade, um fator de risco importante para o primeiro episódio de trombose venosa, parece desempenhar um papel secundário no risco de recorrência, como também foi observado em outros estudos [13,18]. Embora consistente com outros relatos, este achado deve ser interpretado com cuidado, pois o nosso grupo foi composto por pacientes jovens, que podem ter um risco diferente para a recorrência quando comparado a pacientes mais velhos. São poucos os estudos que avaliam a relação entre a história familiar positiva e o risco de recorrência, mas os existentes reportaram a ausência de influência sobre o risco de recorrência [19], também de acordo com nossos achados. Como as análises de subgrupos realizadas

neste estudo revelaram resultados semelhantes aos estudos populacionais, nosso principal resultado (ou seja, as situações de risco para trombose que ocorreram no passado estão apenas ligeiramente associadas ao risco de recorrência de trombose venosa) pode ser generalizado para outras populações.

Alguns aspectos metodológicos do nosso estudo merecem ser comentados. Primeiro, o alto risco absoluto de recorrência encontrado em nosso estudo (três por 100 anos a pessoa) é semelhante aos resultados de estudos populacionais [11,13]. Segundo, a nossa taxa de recorrência de eventos total foi baixa (N = 25), o que torna difícil ajustar os nossos resultados através de análises multivariadas. No entanto, análise estratificada demonstrou resultados que estavam em concordância com a literatura. Em terceiro lugar, vários pacientes foram excluídos do estudo por não possuírem um teste de imagem confirmando o primeiro evento ou a possível recorrência. A exclusão destes pacientes foi baseada em estudos que demonstraram que o diagnóstico de trombose venosa primária ou recorrente com base apenas na abordagem clínica gera um grande número de falsos positivos [20,21]. Em quarto lugar, uma questão interessante que o nosso estudo não pôde analisar devido ao pequeno número de recorrências foi se a duração do tratamento com anticoagulante por tempo mais prolongado diminui o risco global de recorrência após a suspensão do mesmo. No entanto, um estudo randomizado sobre esta questão evidenciou que o risco de recorrência reaparece após a interrupção do tratamento e independe da duração deste [22]. Finalmente, os pacientes com trombose venosa distal, apesar de possuírem sabidamente um risco de recorrência menor, foram incluídos nas análises [23,24].

Em conclusão, neste estudo, o risco de recorrência foi relacionado com a natureza do primeiro evento, idiopático ou não, e apenas discretamente com a presença de situações de risco para trombose venosa ocorridas no passado. Assim, conhecer a história sobre situações de risco para trombose venosa que ocorreram não relacionadas ao primeiro evento trombótico parece ser de pouco valor para prever se um paciente tem baixo risco de recorrência de trombose.

Lista de referências

- [1] Naess IA, Christiansen SC, Romundstad P, Cannegieter SC, Rosendaal FR, Hammerstrom J. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *J Thromb Haemost* 2007; 5(4): 692-9.
- [2] Prandoni P, Noventa F, Ghirarduzzi A, Pengo V, Bernardi E, Pesavento R et al. The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism. A prospective cohort study in 1,626 patients. *Haematologica* 2007; 92(2): 199-205.
- [3] Baglin T, Luddington R, Brown K, Baglin C. Incidence of recurrent venous thromboembolism in relation to clinical and thrombophilic risk factors: prospective cohort study. *Lancet* 2003; 362(9383): 523-6.
- [4] Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133(6 Suppl): 454S-545S.
- [5] Veeger NJ, Piersma-Wichers M, Tijssen JG, Hillege HL, van der Meer J. Individual time within target range in patients treated with vitamin K antagonists: main determinant of quality of anticoagulation and predictor of clinical outcome. A retrospective study of 2300 consecutive patients with venous thromboembolism. *Br J Haematol* 2005; 128(4): 513-9.
- [6] Rosendaal FR. Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet* 1999; 353(9159): 1167-73.
- [7] Lijfering WM, Rosendaal FR, Cannegieter SC. Risk factors for venous thrombosis - current understanding from an epidemiological point of view. *Br J Haematol* 2010; 149(6): 824-33.
- [8] Glesby MJ, Hoover DR. Survivor treatment selection bias in observational studies: examples from the AIDS literature. *Ann Intern Med* 1996; 124(11): 999-1005.
- [9] Lijfering WM, Veeger NJ, Middeldorp S, Hamulyak K, Prins MH, Buller HR, van der Meer J. A lower risk of recurrent venous thrombosis in women compared with men is explained by sex-specific risk factors at time of first venous thrombosis in thrombophilic families. *Blood* 2009; 114(10): 2031-6.

- [10] Christiansen SC, Cannegieter SC, Koster T, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR. Thrombophilia, clinical factors, and recurrent venous thrombotic events. *JAMA* 2005; 293(19): 2352-61.
- [11] Kearon C, Iorio A, Palareti G. Risk of recurrent venous thromboembolism after stopping treatment in cohort studies: recommendation for acceptable rates and standardized reporting. *J Thromb Haemost* 2010; 8(10): 2313-5.
- [12] Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, Lohse CM, O'Fallon WM, Melton LJ, III. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Thromb Haemost* 2001; 86(1): 452-63.
- [13] Christiansen SC, Lijfering WM, Helmerhorst FM, Rosendaal FR, Cannegieter SC. Sex difference in risk of recurrent venous thrombosis and the risk profile for a second event. *J Thromb Haemost* 2010; 8(10): 2159-68.
- [14] Kyrle PA, Minar E, Bialonczyk C, Hirschl M, Weltermann A, Eichinger S. The risk of recurrent venous thromboembolism in men and women. *N Engl J Med* 2004; 350(25): 2558-63.
- [15] Cushman M, Glynn RJ, Goldhaber SZ, Moll S, Bauer KA, Deitcher S et al. Hormonal factors and risk of recurrent venous thrombosis: the prevention of recurrent venous thromboembolism trial. *J Thromb Haemost* 2006; 4(10): 2199-203.
- [16] Prandoni P, Prins MH, Lensing AW, Ghirarduzzi A, Ageno W, Imberti D 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.
- [17] Prandoni P, Lensing AW, 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; 137(12): 955-60.
- [18] Eischer L, Eichinger S, Kyrle PA. Age at first venous thromboembolism and risk of recurrence: a prospective cohort study. *Medicine (Baltimore)* 2009; 88(6): 366-70.
- [19] Hron G, Eichinger S, Weltermann A, Minar E, Bialonczyk C, Hirschl M et al. Family history for venous thromboembolism and the risk for recurrence. *Am J Med* 2006; 119(1): 50-3.
- [20] Righini M, Perrier A, De MP, Bounameaux H. D-Dimer for venous thromboembolism diagnosis: 20 years later. *J Thromb Haemost* 2008; 6(7): 1059-71.
- [21] Wells PS. Integrated strategies for the diagnosis of venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2007; 5 Suppl 1:41-50.: 41-50.

- [22] Schulman S, Granqvist S, Holmstrom M, Carlsson A, Lindmarker P, Nicol P et al. The duration of oral anticoagulant therapy after a second episode of venous thromboembolism. The Duration of Anticoagulation Trial Study Group. *N Engl J Med* 1997; 336(6): 393-8.
- [23] Baglin T, Douketis J, Tosetto A, Marcucci M, Cushman M, Kyrle P et al. Does the clinical presentation and extent of venous thrombosis predict likelihood and type of recurrence? A patient level meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2010; 8(11): 2436-42.
- [24] Labropoulos N, Jen J, Jen H, Gasparis AP, Tassiopoulos AK. Recurrent deep vein thrombosis: long-term incidence and natural history. *Ann Surg* 2010; 251(4): 749-53.

Tabela 1: Características demográficas

Pacientes	N (%)			
Sexo	Feminino 291 (77)	Masculino 87 (23)	Total 378 (100)	
Fatores de risco	Sim 253 (67)	Não 122 (32)	Perdas 3 (1)	
Número de fatores de risco no momento da TV	Um 253 (83)	Dois 46 (15)	Três 7 (2)	Total 306 (100)
Tipo de fatores de risco (todos os pacientes)				
Cirurgia	48 (16)			
Imobilização	39 (13)			
Anticoncepcional oral	139 (45)			
Terapia de reposição hormonal	14 (5)			
Gestação ou período pós-parto	36 (12)			
Doença autoimune	9 (3)			
Neoplasia ou quimioterapia	13 (4)			
Outros	8 (3)			
Local da TV	TVP proximal 175 (46)	TVP distal 109 (29)	TVP/TEP 93 (24.7)	Perdas 1 (0.3)
Método diagnóstico	Duplex scan 284 (75)	Cintilografia V/P 54 (14)	Angio TC 40 (11)	
Idade no primeiro evento	Média (anos) 40	Mediana (anos) 36		
Idade na recorrência	51	51		
Período de anticoagulação	Média (meses) 13	Mediana (meses) 8		
Intervalo entre o fim do AVK e a recorrência	29	26		
Intervalo entre as TVs	40	42		
Acompanhamento	40	30		
História familiar	Sim 95 (25)	Não 275 (73)	Desconhece 5 (1.2)	Perdas 3 (0.8)
Recorrência	25 (7)	353 (93)		
Fatores de risco para a recorrência	5 (20)	20 (80)		
Local da recorrência	Proximal DVT 10 (40)	Distal DVT 10 (40)	PE 4 (16)	Both 1 (4)
Recanalização	Ausente 4 (1)	Incompleta 187 (49)	Completa 131 (35)	Perdas 56 (15)
Situações de risco para TV no passado	Sim 251 (66)	Não 105 (28)	Perdas 22 (6)	

AVK significa, antagonista da vitamina K; TV, trombose venosa; TVP, trombose venosa profunda;

TEP, tromboembolismo pulmonar; TC, tomografia computadorizada; V/P, ventilação/perfusão.

Tabela 2: Risco de recorrência para tromboembolismo venoso

Tipo do primeiro evento	Situações de risco para trombose no passado	Anos de observação	Mediana de idade no primeiro evento	Número de eventos	TI por 100 PA (IC 95%)	Razão da TI (IC 95%)	Razão da TI † (IC 95%)	Razão da TI * (IC 95%)	Razão da TI # (IC 95%)
Provocado	Presente (N=168)	601	35	7	1.16 (0.47-2.39)	Referência	Referência	Referência	Referência
Provocado	Ausente (N=71)	224	29	3	1.33 (0.28-3.91)	1.1 (0.3-4.4)	1.1 (0.3-4.3)	1.1 (0.3-4.2)	1.1 (0.3-4.1)
Idiopático	Presente (N=83)	260	46	10	3.85 (1.84-7.07)	3.3 (1.3-8.7)	2.9 (1.1-7.6)	3.1 (1.2-8.1)	2.9 (1.1-7.6)
Idiopático	Ausente (N=33)	84	39	5	5.95 (1.93-13.89)	5.1 (1.6-16.1)	4.2 (1.3-13.3)	2.9 (1.1-7.6)	4.2 (1.3-13.2)

† Modelo A

* Modelo B

Modelo C

TI significa, taxa de incidência; PA, paciente ano; IC, intervalo de confiança.

Tabela 3: Trombose venosa em diferentes subgrupos

	Anos de obsevação	Mediana de idade no primeiro evento	Número de eventos	TI por 100 PA (IC 95%)	Razão da TI (IC 95%)	Razão da TI † (IC 95%)	Razão da TI * (IC 95%)	Razão da TI # (IC 95%)
Sexo								
Feminino (N=291)	1026	34	13	1.27 (0.67-2.17)	Referência	Referência	Referência	Referência
Masculino (N=87)	248	41	12	4.83 (2.50-8.45)	3.8 (1.7-8.4)	3.8 (1.7-8.4)	3.6 (1.7-8.0)	3.8 (1.8-8.4)
Fatores de risco								
Provocado (N=253)	888	32	10	1.13 (0.54-2.07)	Referência	Referência	Referência	Referência
Idiopático (N=122)	373	45	15	4.02 (2.25-6.63)	3.6 (1.6-7.9)	3.2 (1.4-7.1)	3.5 (1.6-7.7)	3.2 (1.4-7.2)
Recanalização ‡								
Completa (N=131)	387	36	3	0.78 (0.16-2.27)	Referência	Referência	Referência	Referência
Incompleta (N=191)	660	34	16	2.42 (1.38-3.93)	3.1 (0.9-10.7)	3.0 (0.9-10.4)	2.9 (0.8-10.0)	2.9 (0.8-9.8)
História familiar ‡								
Ausente (N=275)	897	35	16	1.78 (1.02-2.90)	Referência	Referência	Referência	Referência
Presente (N=95)	352	38	8	2.27 (0.98-4.48)	1.3 (0.5-3.0)	1.3 (0.6-3.0)	1.2 (0.5-2.8)	1.2 (0.5-2.8)
Idade (anos) TVs idiopáticas								
< 40 (N=43)	125	32	5	4.00 (1.30-9.33)	Referência	Referência	Referência	Referência
>40 (N=79)	248	51	10	4.03 (1.93-7.41)	1.0 (0.3-2.9)	0.9 (0.3-2.8)	1.0 (0.3-2.8)	1.0 (0.3-2.8)

† Modelo A

* Modelo B

Modelo C

‡ Existem alguns dados não recuperados nestes subgrupos.

TI significa, taxa de incidência; PA, paciente ano; IC, intervalo de confiança; TV, trombose venosa.

Tabela 4: Risco de recorrência do tromboembolismo venoso estratificado pelo tipo do primeiro evento e pelo sexo.

Tipo do Primeiro evento	Sexo	Anos de observação	Mediana de idade do primeiro evento	Número de eventos	TI por 100 PA (IC 95%)	Razão da TI (IC 95%)	Razão da TI † (IC 95%)	Razão da TI * (IC 95%)	Razão da TI # (IC 95%)
Provocado	Feminino (N=228)	826	31.7	8	0.97 (0.42-1.91)	Referência	Referência	Referência	Referência
Idiopático	Feminino (N=60)	186	45.8	5	2.69 (0.87-6.27)	2.8 (0.9-8.5)	2.3 (0.7-7.0)	2.7 (0.9-8.3)	2.3 (0.8-7.1)
Provocado	Masculino (N=25)	61	38.3	2	3.28 (0.40-11.84)	3.4 (0.7-15.9)	3.3 (0.7-15.5)	3.2 (0.7-14.8)	3.2 (0.7-15.0)
Idiopático	Masculino (N=62)	186	42.4	10	5.38 (2.58-9.88)	5.5 (2.2-14.1)	5.3 (2.1-13.4)	5.3 (2.1-13.4)	5.4 (2.1-13.7)

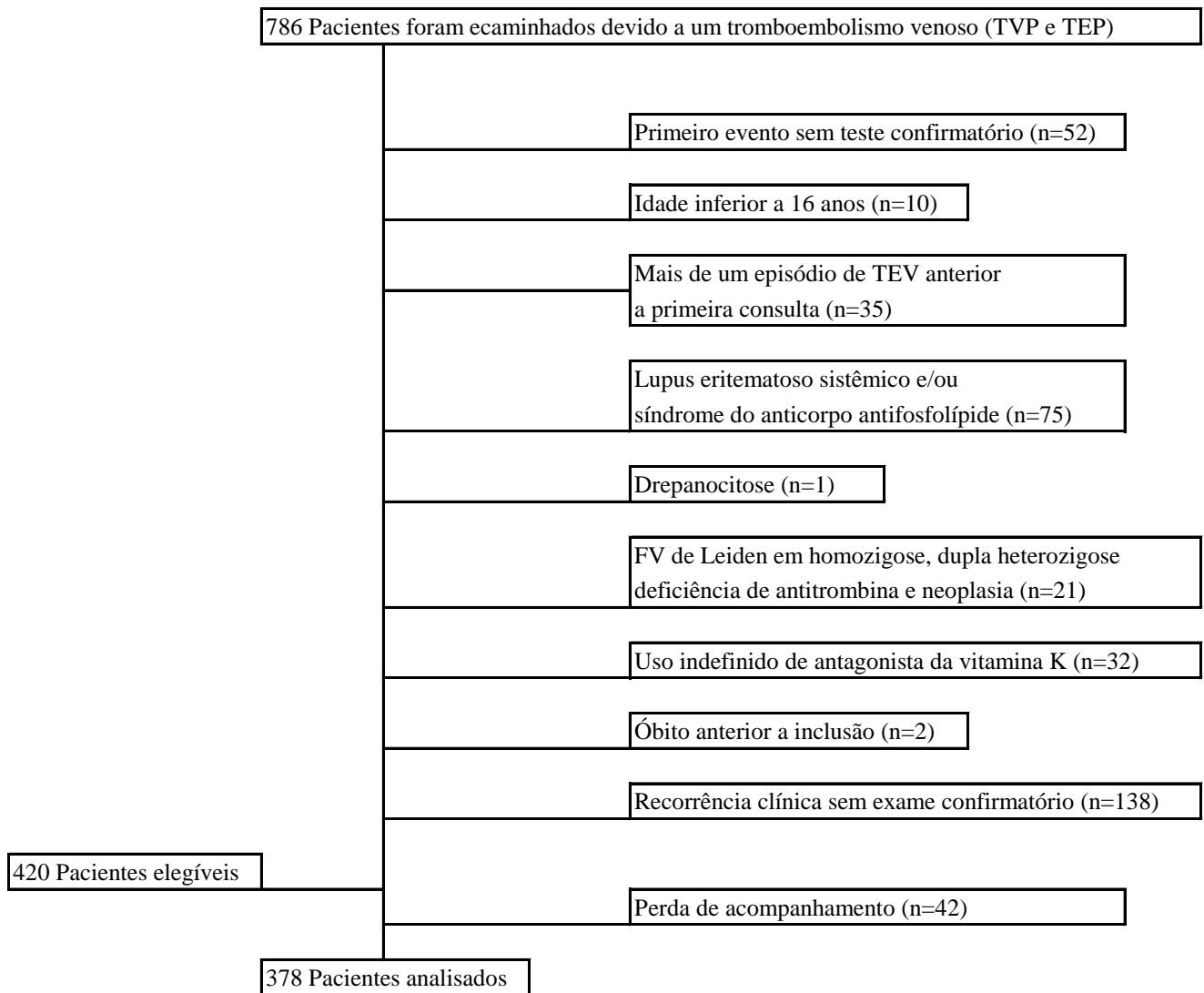
† Modelo A

* Modelo B

Modelo C

TI significa, taxa de incidência; PA, paciente ano; IC, intervalo de confiança.

Figura 1: Diagrama de fluxo da coorte estudada.



Artigo 3

Situações de risco para trombose venosa que ocorreram no passado, um possível marcador de risco de recorrência

Daniel D. Ribeiro, MD^{1, 2}, Willem M. Lijfering, MD, PhD², Sandhi M. Barreto MD, PhD³, Fabiane Dias Lopes, MD¹, Giselli de Souza Pires¹, Frits R. Rosendaal MD, PhD², Suely M. Rezende MD, PhD⁴

Serviço Especial de Hematologia e Oncologia, Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brasil (1); Departamento de Epidemiologia Clínica, Leiden University Medical Center, Leiden, Holanda (2); Departamento de Saúde Pública, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brasil (3); Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brasil (4).

Correspondência: Daniel D. Ribeiro, da Divisão de Hemostasia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil. Av. Alfredo Balena 101, Santa Efigênia, Belo Horizonte, Brasil. Telefone/ Fax 00 553134099397. E-mail: d.ribeiro@lumc.nl ou ddribeiro@terra.com.br

Financiamento /Apoio: CAPES /NUFFIC, FAPEMIG, CNPq.

A trombose venosa é uma doença que ocorre em cerca de 1-2 por 1000 pessoas por ano [1]. Apesar do tratamento adequado, até um quarto dos pacientes com trombose venosa irá experimentar um evento recorrente dentro dos próximos cinco anos [2]. A presença de um fator de risco transitório ou reversível no momento da trombose venosa está associada a uma diminuição do risco de recorrência após o término da terapia anticoagulante [3]. Portanto, um período relativamente curto de tratamento anticoagulante com antagonistas da vitamina K é recomendado para aqueles pacientes com fatores de risco para trombose venosa claramente identificados [4]. Como um número significativo de primeiros eventos ocorrem sem um fator de risco evidente, muitos pacientes poderiam necessitar de tratamento anticoagulante por tempo indeterminado, que poderia aumentar a incidência de efeitos colaterais, como sangramentos graves [5]. O desafio, portanto, é identificar outros grupos de pacientes que também pode ter um baixo risco de recorrência e poderiam receber anticoagulantes por um tempo (curto) fixo.

Levantamos a hipótese de que pacientes em risco de recorrência de trombose venosa, que foram expostos a fatores de risco anteriormente, sem desenvolver trombose na época, teriam um menor risco de recorrência em comparação com aqueles cujo primeiro evento (provocado ou idiopático) não tenha sido precedido por situações de risco no passado. Um estudo anterior demonstrou que o risco de recorrência esteve apenas levemente relacionado com a presença de uma situação de risco para trombose venosa que ocorreram no passado (taxa de incidência de 5,95 por 100 anos paciente) [6]. Como o número absoluto de recorrência foi baixo (N = 25) e o acompanhamento não foi longo o suficientemente (mediana de 30 meses) a reavaliação da mesma coorte de 378 pacientes se fez necessária.

Os indivíduos da coorte e as definições do estudo foram descritos anteriormente [6]. Os indivíduos da coorte e as definições do estudo foram descritos anteriormente [10]. Resumidamente, a coorte foi constituída por pacientes com um evento de trombose venosa que foram todos avaliados pelo mesmo médico (DDR) de abril de 2000 a julho de 2011 no Hospital Universitário da Universidade Federal de Minas Gerais e em um centro médico especializado em hematologia, em Belo Horizonte, Brasil. Os dados dos pacientes foram coletados por um método padronizado usando um formulário com perguntas relacionadas à trombose venosa, primeiro evento e recorrências. Com exceção de 62 pacientes, todos os demais foram contatados por telefone ou tiveram uma avaliação clínica após 01 julho de 2011, naquele momento foram questionados sobre a presença de recorrência de trombose venosa e sobre a presença de fatores desencadeantes. Os mesmos critérios foram utilizados para definir a trombose venosa recorrente, sumariamente, um teste objetivo com uma nova formação de trombo. Análises estratificadas foram utilizadas para avaliar o risco de recorrência de eventos trombóticos por sexo, pela presença ou não de fatores desencadeantes no primeiro evento, pelo montante de recanalização ao exame de imagem próximo ao término da anticoagulação, presença ou ausência de história familiar para trombose venosa e presença ou ausência de situações de risco para trombose venosa no passado. A presença de fatores desencadeante foi avaliada em conjunto com as situações de risco pregressas para trombose venosa. O risco de

recorrência em pacientes com trombose venosa idiopática foi correlacionado com a idade no momento do primeiro evento.

O período de observação teve início após o fim do tratamento com o antagonista da vitamina K e término no momento da recorrência ou na última consulta. As taxas de incidência de eventos trombóticos recorrentes foram calculadas utilizando o número de eventos ao longo do tempo de observação acumulada. Incidências e intervalo de confiança de 95% (IC 95%) foram calculados sob a suposição da distribuição de Poisson. A inclusão do tempo de observação dos pacientes na análise antes da primeira consulta pelo pesquisador poderia ser problemática, por criar um viés de sobrevivência [8]. Por este motivo, realizamos uma análise de sensibilidade onde o período de observação teve início no momento da primeira consulta pelo pesquisador (antagonista da vitamina K previamente suspenso) e término no momento da recorrência ou última consulta (modelo A). Outro tipo de viés pode surgir quando o tempo de acompanhamento não é encerrado em uma determinada data, pois os indivíduos podem ter razões diferentes para não retornar à clínica ou atender uma chamada telefônica. Para tentar ajustar por este viés, realizamos uma segunda análise de sensibilidade onde o tempo de acompanhamento teve início quando o antagonista da vitamina K foi suspenso e término momento da recorrência ou 1º julho de 2011, o que ocorresse primeiro (modelo B). Alguns pacientes não faziam uso de antagonista da vitamina K no momento da primeira consulta e o modelo B, definido como o tempo de observação entre a "data da primeira consulta - data da suspensão do antagonista da vitamina K" permitiu que estes pacientes fossem incluídos. Diferente do modelo C, que foi definido como o período iniciado no momento da primeira consulta (antagonista da vitamina K previamente suspenso) e com término no momento da recorrência ou de 1º julho de 2011, o que ocorresse primeiro.

As análises estatísticas foram realizadas utilizando o software SPSS, versão 17.0 (SPSS Inc., Chicago ILL).

A coorte é composta por 378 pacientes. Dos pacientes, 291 (77%) eram do sexo feminino, 253 (67%) apresentaram trombose venosa com fatores de risco associado, a idade média no momento do primeiro evento foi de 36 anos, 109 (29%) tinha uma trombose venosa distal, 175 (46%) tiveram uma trombose venosa proximal, 71 (19%) tromboembolismo pulmonar e 22 (6%) tinham trombose venosa profunda e tromboembolismo pulmonar associados (esses analisados no grupo tromboembolismo pulmonar). Contraceptivos orais, terapia de reposição hormonal, gravidez ou pós-parto foram os fatores de risco mais prevalentes, presentes 189 vezes (em 65% da população feminina). Ultrassom de compressão / duplex foi o método de imagem de diagnóstico em 284 (75%) pacientes, cintilografia pulmonar de ventilação / perfusão em 54 (14%) pacientes e a angiotomografia computadorizada em 40 (11%) pacientes. A história familiar positiva esteve presente em 95 (25%) e as situações de risco para trombose passadas estiveram presentes em 251 (66%) pacientes. Trombose venosa recorrente ocorreu em 35 (9%) pacientes. A idade média na recorrência foi de 49 anos. Em média, sete meses após o evento inicial, os pacientes foram atendidos por DDR. Apenas dois

pacientes morreram durante o acompanhamento e as causas não são conhecidas. O tempo mediano de acompanhamento foi de 43 meses.

Pacientes com um primeiro evento provocado e situações de risco para trombose no passado presente (grupo referência) apresentaram uma taxa de incidência para recidiva de 1,26 (IC 95%, 0,60-2,31) por 100 pacientes-ano (Tabela 1). A razão da taxa de incidência de pacientes com um evento provocado sem situações de risco para trombose venosa no passado em comparação com o grupo referência foi de 0,8 (IC 95% 0,2-2,9). Esta razão foi de 2,8 (95% CI, 1,2-6,5) em pacientes com um evento idiopático com situações de risco no passado presentes e 7,1 (IC 95%, 3,0-17,1) em pacientes com um evento idiopático sem situações de risco no passado. Quando avaliado apenas os pacientes com o primeiro evento idiopático, o risco de recorrência foi 2,5 (IC 95%, 1,1-5,9) vezes maior no grupo onde não ocorreu exposição a situações progressas de risco para trombose venosa. O sexo masculino esteve associado a um risco aumentado de recorrência (taxa de incidência 5,5; 95% CI, 2,8-10,8), assim como as trombozes idiopáticas (taxa de incidência, 4,1; 95% CI, 2,1-8,1), e nos pacientes onde a trombose venosa residual foi identificada (taxa de incidência, 2,2; 95% CI, 0,9-5,4). Pacientes com história familiar positiva apresentaram uma taxa de incidência de recorrência de 1,3 (95% CI, 0,6-2,6) em comparação com pacientes com história familiar negativa para trombose venosa. Pacientes com idade > 40 anos com um primeiro evento idiopático tiveram uma razão de taxa de incidência de 0,9 (95% CI, 0,4-2,1) para recorrência em comparação com pacientes com idade < 40 anos com um primeiro evento idiopático (Tabela 2).

Como demonstrado anteriormente [6] os resultados desta coorte estão em concordância com outros estudos, que pacientes com primeiro evento provocado de trombose venosa têm um risco 4-5 vezes menor para a recorrência do que aquelas com eventos idiopáticos [8,9]. Situações de risco para trombose venosa que ocorreram no passado que não resultaram em trombose venosa naquele momento, foram observados em 66% dos pacientes. Embora a alta taxa de respostas positivas a esta questão nos fornecesse uma amostra com o número de pacientes suficiente para avaliara hipótese proposta, a associação com o maior risco de recorrência só pode ser observada no grupo de pacientes com trombose idiopática. Assim, questionar os pacientes com trombose venosa sobre situações de risco para tal que ocorreram anteriormente ao primeiro evento parece fornecer informações adicionais sobre o risco de recorrência quando os eventos idiopáticos são avaliados.

A idade dos pacientes inscritos em nosso estudo (idade média 40 anos) mostra claramente que a coorte não representa uma distribuição aleatória de pacientes com trombose venosa, já que a idade média para o primeiro evento trombótico venoso na comunidade é de 62 anos [10]. Para avaliar se este viés de seleção influenciou as nossas estimativas de risco, foram criados subgrupos que permitiram comparar os nossos resultados com coortes que incluíram pacientes consecutivos a partir de populações não selecionadas [2,3]. Observou-se que estas estimativas de risco foram semelhantes a das populações onde o viés de seleção não ocorreu. Encontramos, como em outros estudos, que o risco de trombose venosa recorrente é de aproximadamente 4-5 vezes maior em homens do que mulheres [11,12]. Se a

presença de trombose venosa residual realmente aumenta o risco de recorrência, ainda não é consenso na literatura, mas parece ser um fator de risco para tal [13]. Este achado foi confirmado em nosso estudo, porém com amplo intervalo de confiança (taxa de incidência 2,2; 95% CI, 0,9-5,4). Portanto, esta informação deve ser tratada com cautela. No entanto, a estimativa de risco pontual é bastante semelhante a um estudo maior (N = 538) sobre a mesma questão, realizado em uma coorte mais generalizável [13,14]. Além disso, idade, um fator de risco importante para um primeiro episódio de trombose venosa, parece desempenhar um papel pequeno no risco de recorrência, como também foi observado por outros grupos de pesquisadores [11,15]. São poucos os estudos que avaliam a relação entre a história familiar positiva e o risco de recorrência, mas os existentes reportaram a ausência de influência sobre o risco de recorrência [16], também de acordo com nossos achados. O fato das análises de subgrupos da coorte em questão revelar resultados semelhantes a outras coortes populacionais e mais generalizáveis reforça a importância do nosso principal achado (ou seja, as situações de risco para trombose que ocorreram no passado estão associadas ao risco de recorrência de trombose venosa nos pacientes que apresentaram um primeiro evento trombótico idiopático).

Alguns aspectos metodológicos do nosso estudo merecem ser comentados. Primeiro, o alto risco absoluto de recorrência encontrado em nosso estudo (2,09 por 100 anos a pessoa) é semelhante aos resultados de estudos populacionais [9,11]. Segundo, o número absoluto de recorrência de eventos total foi baixo (N = 35), o que torna difícil ajustar os resultados através de análises multivariadas. No entanto, análise estratificada demonstrou resultados que estão em concordância com a literatura. Finalmente, os pacientes com trombose venosa distal, apesar de possuírem sabidamente um risco de recorrência menor, foram incluídos nas análises [17,18].

Concluindo, os riscos de recorrência estiveram associados com a natureza do primeiro evento, se idiopático ou não. A ausência de situações de risco para trombose venosa progressas esteve associadas a um aumento no risco de recorrência em pacientes com primeiro evento idiopático. Assim, conhecer a história progressa sobre situações de risco para trombose venosa que ocorreram não relacionadas ao primeiro evento trombótico, pode ser um recurso adicional na avaliação do risco de recorrência em pacientes com primeiro evento idiopático.

Lista de referências

- [1] Naess IA, Christiansen SC, Romundstad P, Cannegieter SC, Rosendaal FR, Hammerstrom J. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *J Thromb Haemost* 2007; 5(4): 692-9.
- [2] Prandoni P, Noventa F, Ghirarduzzi A, Pengo V, Bernardi E, Pesavento R et al. The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism. A prospective cohort study in 1,626 patients. *Haematologica* 2007; 92(2): 199-205.
- [3] Baglin T, Luddington R, Brown K, Baglin C. Incidence of recurrent venous thromboembolism in relation to clinical and thrombophilic risk factors: prospective cohort study. *Lancet* 2003; 362(9383): 523-6.
- [4] Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133(6 Suppl): 454S-545S.
- [5] Veeger NJ, Piersma-Wichers M, Tijssen JG, Hillege HL, van der Meer J. Individual time within target range in patients treated with vitamin K antagonists: main determinant of quality of anticoagulation and predictor of clinical outcome. A retrospective study of 2300 consecutive patients with venous thromboembolism. *Br J Haematol* 2005; 128(4): 513-9.
- [6] Ribeiro DD, Lijfering WM, Barreto SM, Silva IB, Chalup MM, Rosendaal FR, Rezende SM. Past provoking venous thrombosis risk situations on the risk of a recurrent thrombotic event: a cohort study. *Thromb Res* 2011; 128(3): 227-32.
- [7] Glesby MJ, Hoover DR. Survivor treatment selection bias in observational studies: examples from the AIDS literature. *Ann Intern Med* 1996; 124(11): 999-1005.
- [8] Christiansen SC, Cannegieter SC, Koster T, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR. Thrombophilia, clinical factors, and recurrent venous thrombotic events. *JAMA* 2005; 293(19): 2352-61.
- [9] Kearon C, Iorio A, Palareti G. Risk of recurrent venous thromboembolism after stopping treatment in cohort studies: recommendation for acceptable rates and standardized reporting. *J Thromb Haemost* 2010.

- [10] Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, Lohse CM, O'Fallon WM, Melton LJ, III. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Thromb Haemost* 2001; 86(1): 452-63.
- [11] Christiansen SC, Lijfering WM, Helmerhorst FM, Rosendaal FR, Cannegieter SC. Sex difference in risk of recurrent venous thrombosis and the risk profile for a second event. *J Thromb Haemost* 2010; 8(10): 2159-68.
- [12] Kyrle PA, Minar E, Bialonczyk C, Hirschl M, Weltermann A, Eichinger S. The risk of recurrent venous thromboembolism in men and women. *N Engl J Med* 2004; 350(25): 2558-63.
- [13] Prandoni P, Prins MH, Lensing AW, Ghirarduzzi A, Ageno W, Imberti D 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.
- [14] Prandoni P, Lensing AW, 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; 137(12): 955-60.
- [15] Eischer L, Eichinger S, Kyrle PA. Age at first venous thromboembolism and risk of recurrence: a prospective cohort study. *Medicine (Baltimore)* 2009; 88(6): 366-70.
- [16] Hron G, Eichinger S, Weltermann A, Minar E, Bialonczyk C, Hirschl M et al. Family history for venous thromboembolism and the risk for recurrence. *Am J Med* 2006; 119(1): 50-3.
- [17] Baglin T, Douketis J, Tosetto A, Marcucci M, Cushman M, Kyrle P et al. Does the clinical presentation and extent of venous thrombosis predict likelihood and type of recurrence? A patient level meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2010; 8(11): 2436-42.
- [18] Labropoulos N, Jen J, Jen H, Gasparis AP, Tassiopoulos AK. Recurrent deep vein thrombosis: long-term incidence and natural history. *Ann Surg* 2010; 251(4): 749-53.

Tabela 1: Risco de recorrência para tromboembolismo venoso

Tipo do primeiro evento	Situações de risco para trombose no passado	Anos de observação	Mediana de idade no primeiro evento	Número de eventos	TI por 100 PA (IC 95%)	Razão da TI (IC 95%)	Razão da TI † (IC 95%)	Razão da TI * (IC 95%)	Razão da TI # (IC 95%)
Provocado	Presente (N=168)	796	35	10	1.26 (0.60-2.31)	Referência	Referência	Referência	Referência
Provocado	Ausente (N=71)	303	29	3	0.99 (0.20-2.89)	0.8 (0.2-2.9)	0.7 (0.2-2.8)	0.8 (0.2-2.7)	0.7 (2.0-2.7)
Idiopático	Presente (N=83)	342	46	12	3.51 (1.81-6.13)	2.8 (1.2-6.5)	2.6 (1.1-5.9)	2.7 (1.2-6.2)	2.5 (1.1-5.8)
Idiopático	Ausente (N=33)	112	39	10	8.93 (4.28-16.42)	7.1 (3.0-17.1)	6.3 (2.6-15.1)	7.2 (3.0-17.4)	6.1 (2.5-14.7)

† Modelo A

* Modelo B

Modelo C

TI significa, taxa de incidência; PA, paciente ano; IC, intervalo de confiança.

Tabela 2: Trombose venosa em diferentes subgrupos

	Anos de obsevação	Mediana de idade no primeiro evento	Número de eventos	TI por 100 PA (IC 95%)	Razão da TI (IC 95%)	Razão da TI † (IC 95%)	Razão da TI * (IC 95%)	Razão da TI # (IC 95%)
Sexo								
Feminino (N=291)	1352	34	15	1.11 (0.62-1.83)	Referência	Referência	Referência	Referência
Masculino (N=87)	327	41	20	6.11 (3.73-9.45)	5.5 (2.8-10.8)	5.5 (2.8-10.8)	5.4 (2.8-10.6)	5.4 (2.8-10.6)
Fatores de risco								
Provocado (N=253)	1175	32	13	1.11 (0.59-1.89)	Referência	Referência	Referência	Referência
Idiopático (N=122)	485	45	22	4.54 (2.84-6.87)	4.1 (2.1-8.1)	3.8 (1.9-7.5)	4.1 (2.1-8.1)	3.8 (1.9-7.6)
Recanalização ‡								
Completa (N=131)	541	36	6	1.11 (0.41-2.41)	Referência	Referência	Referência	Referência
Incompleta (N=191)	868	34	21	2.42 (1.38-3.93)	2.2 (0.9-5.4)	2.2 (0.9-5.4)	2.2 (0.9-5.5)	2.2 (0.9-5.5)
História familiar ‡								
Ausente (N=275)	1195	35	23	1.92 (1.22-2.89)	Referência	Referência	Referência	Referência
Presente (N=95)	451	38	11	2.44 (1.22-4.36)	1.3 (0.6-2.6)	1.3 (0.6-2.7)	1.2 (0.6-2.4)	1.2 (0.6-2.5)
Idade (anos) TVs idiopáticas								
< 40 (N=43)	164	32	8	4.88 (2.10-9.61)	Referência	Referência	Referência	Referência
>40 (N=79)	322	51	14	4.35 (2.37-7.30)	0.9 (0.4-2.1)	0.9 (0.4-2.1)	0.9 (0.4-2.0)	0.9 (0.4-2.1)

† Modelo A

* Modelo B

Modelo C

‡ Existem alguns dados não recuperados nestes subgrupos.

TI significa, taxa de incidência; PA, paciente ano; IC, intervalo de confiança; TV, trombose venosa.

Artigo 4

Influência das trombofilias no risco de recorrência da trombose venosa: avaliação de uma coorte brasileira

Daniel D. Ribeiro, MD^{1,3}, Sandhi M. Barreto MD, PhD², Willem M. Lijfering, MD, PhD³, Fabiane Dias Lopes, MD¹, Giselli de Souza Pires¹, Fernanda Botelho¹, Frits R. Rosendaal MD, PhD³, Suely M. Rezende MD, PhD⁴

Serviço Especial de Hematologia e Oncologia, Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brasil (1); Departamento de Saúde Pública, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brasil (2); Departamento de Epidemiologia Clínica, Leiden University Medical Center, Leiden, Holanda (3); Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brasil (4).

Correspondência: Daniel D. Ribeiro, do Serviço Especial de Hematologia e Oncologia, Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brasil. Av. Alfredo Balena 101, Santa Efigênia, Belo Horizonte, Brasil. Telefone / Fax 00 55 31 34099397. E-mail: d.ribeiro@lumc.nl ou ddribeiro@terra.com.br

Financiamento / Apoio: CAPES / NUFFIC, FAPEMIG, CNPq.

A trombose venosa é uma doença que ocorre em cerca de 1-2 por 1000 pessoas por ano [1]. Apesar do tratamento adequado, até um quarto dos pacientes com trombose venosa experimentará um evento recorrente dentro dos próximos cinco anos [2]. A presença de um fator de risco transitório ou reversível no momento da trombose venosa está associada a uma diminuição do risco de recorrência após o término da terapia anticoagulante [3]. Portanto, um período relativamente curto de tratamento anticoagulante com antagonistas da vitamina K é recomendado para aqueles pacientes com fatores de risco para trombose venosa claramente identificados [4]. Como um número significativo de primeiros eventos ocorre sem um fator de risco evidente (trombose idiopática), muitos pacientes necessitam de tratamento anticoagulante por tempo prolongado ou indeterminado, que poderia aumentar a incidência de efeitos adversos, sendo o mais temível, o sangramento grave [5]. O desafio, portanto, é identificar outros grupos de pacientes com baixo risco de recorrência que poderiam se beneficiar de tratamento anticoagulante por um período menor.

Uma vez que as trombofilias identificadas através de exames laboratoriais podem estar presentes em até 50% dos pacientes com trombose venosa [6], a identificação destas passou a fazer parte da avaliação dos pacientes após o primeiro evento trombótico. Os potenciais benefícios do diagnóstico laboratorial de trombofilia são a oportunidade para elucidar o fator associado à ocorrência da trombose e à possibilidade de orientar e acompanhar as pessoas assintomáticas da família afetada. Por outro lado, existem desvantagens na realização de testes para trombofilia. A maioria das trombofilias hereditárias associa-se a um baixo risco de recorrência após um primeiro episódio de trombose venosa, sendo, portanto extremamente questionável a pesquisa destas após um evento tromboembólico [3,7,8]. No entanto, na prática clínica, estes testes são solicitados indiscriminadamente após o primeiro evento de trombose venosa. A presença das trombofilias como marcadores ou fatores de risco para recorrência em pacientes com trombose venosa idiopática é bem menos estudada. Além disso, a maioria dos estudos que abordou esta questão avaliou somente as trombofilias adquiridas utilizando metodologia laboratorial pouco consistente [7,9].

Com o objetivo de avaliar a relação entre trombofilia e recorrência de trombose venosa, realizamos um estudo de coorte prospectivo para avaliar o risco de recorrência em pacientes com primeiro evento de trombose venosa secundária e idiopática, associado à presença ou ausência das trombofilias.

Os indivíduos da coorte e as definições do estudo foram descritos anteriormente [10]. Resumidamente, a coorte foi constituída por pacientes com um evento de trombose venosa que foram todos avaliados pelo mesmo médico (DDR) de abril de 2000 a julho de 2011 no Hospital Universitário da Universidade Federal de Minas Gerais e em um centro médico especializado em hematologia, em Belo Horizonte, Brasil. Os pacientes foram encaminhados de todo o Estado de Minas Gerais pelos médicos que os atenderam durante o primeiro episódio de trombose venosa. Os pacientes referenciados foram incluídos consecutivamente, mas certamente não correspondem a todos os pacientes com trombose no estado durante o período do estudo. Os dados dos pacientes foram coletados por um método padronizado

usando um formulário com perguntas relacionadas à trombose venosa, primeiro evento e recorrências. Apesar dos esforços para o seguimento de todos os pacientes incluídos, 42 dos 420 pacientes (10%) foram vistos somente no momento da inclusão. Estes pacientes foram excluídos da análise, resultando em uma coorte de 378 pacientes. Com exceção de 62 pacientes (perda de acompanhamento: 16%) todos os demais foram contatados por telefone ou tiveram uma avaliação clínica após 01 de julho 2011. A última consulta dos 62 pacientes que perderam o acompanhamento aconteceu entre 03/09/2005 e 30/03/2011 (dois em 2011, 41 em 2010, sete em 2009, cinco em 2008, cinco em 2007 e um em 2005). Naquele momento, eles foram questionados sobre a presença de recorrência de trombose venosa. O critério utilizado para definir a trombose venosa recorrente foi a existência de um teste objetivo, evidenciando nova formação de trombos. Houve acesso a todos os laudos dos exames de imagem. As informações laboratoriais estavam disponíveis para os seguintes testes: fator VIII, homocisteína, fator V Leiden, mutação G20210A da protrombina e grupo sanguíneo. O risco de recorrência foi analisado separadamente para cada teste e em conjunto. Considerou-se o fator VIII como trombofilia, quando o nível deste esteve acima de 150 UI/dL em pelo menos duas dosagens consecutivas com intervalo mínimo de três meses. Da mesma forma, um nível elevado de homocisteína ($> 20 \mu\text{mol} / \text{L}$) foi considerado somente quando confirmadas em outra amostra de sangue. Todos os pacientes elegíveis para este estudo forneceram consentimento livre e informado e o estudo foi aprovado pelo comitê de ética local.

O período de observação teve início após o fim do tratamento com o antagonista da vitamina K e término no momento da recorrência ou na última consulta. As taxas de incidência de eventos trombóticos recorrentes foram calculadas utilizando o número de eventos ao longo do tempo de observação acumulada em diferentes subgrupos com trombofilias específicas. As taxas de incidências e intervalo de confiança de 95% (IC 95%) foram calculados sob a suposição da distribuição de Poisson. Com os riscos absolutos identificados, a razão entre as taxas de incidência foram calculadas para cada trombofilia. As curvas de sobrevivência pelo Kaplan Meier e a análise de regressão de Cox foram realizadas por se tratar de uma avaliação de eventos no decorrer do tempo de seguimento. O pequeno número de eventos na coorte não permitiu que estes métodos fossem utilizados em todas as análises.

As análises estatísticas foram realizadas utilizando o software SPSS, versão 17.0 (SPSS Inc., Chicago ILL).

A coorte é composta por 378 pacientes. Dos pacientes, 291 (77%) eram do sexo feminino, 253 (67%) apresentaram trombose venosa com fatores de risco associado, a idade mediana no momento do primeiro evento foi de 36 anos. Um total de 109 (29%) pacientes apresentou trombose venosa distal, 175 (46%) trombose venosa proximal, 71 (19%) tromboembolismo pulmonar e 22 (6%) trombose venosa profunda e tromboembolismo pulmonar associados (esses analisados em conjunto no grupo tromboembolismo pulmonar). A idade mediana na recorrência foi de 49 anos. Em média, sete meses após o evento inicial, os pacientes foram avaliados. Apenas dois pacientes morreram durante o acompanhamento e as causas não foram conhecidas. O tempo mediano de acompanhamento foi de 43 meses. Dos

pacientes com fator VIII elevado (N = 47) cinco apresentaram trombose venosa recorrente, dos 13 com aumento da homocisteína um recorreu, e aqueles com presença do fator V Leiden, mutação da protrombina G20210A e pertencentes ao grupo sanguíneo não O (N = 37, 20 e 190, respectivamente) apenas 2, 3 e 19, respectivamente, apresentaram um segundo evento de trombose venosa (Tabela 1). O intervalo de confiança amplo de alguns grupos reflete o pequeno número de eventos, entretanto as estimativas de risco estão próximas a um para todas as trombofilias mostrando a ausência de associação entre o risco de recorrência de trombose venosa e estes testes (Tabela 1).

A segunda avaliação, que utilizou a análise de sobrevivência (Kaplan Meier e regressão Cox), evidenciou resultados semelhantes aos encontrados na tabela 1, onde outra abordagem estatística foi utilizada (Log Rank, $p=0,3$), risco 1,9 (IC 95% 0.6-6.4) vezes maior de recorrência nos pacientes com trombofilia (Figura 1). A análise estratificada (ajustada pela idade momento do primeiro evento e sexo no quando aplicável) não evidenciou diferença no risco de recorrência para trombose venosa dependente do resultado dos testes para trombofilia nos subgrupos avaliados (Tabela 2). Entretanto, em pacientes que apresentaram um primeiro evento idiopático é possível que haja um aumento no risco de recorrência quando as trombofilias estão presentes, risco relativo de 3,7 (IC 95%; 0,5-28,6), porém com intervalo de confiança amplo sem significado estatístico (Tabela 2). O pequeno número de eventos (uma recorrência) nos pacientes com trombose idiopática e sem trombofilias não permite conclusões mais precisas (Log Rank, $p=0,1$) (Figura 2). Este resultado motivou a análise subsequente na qual os pacientes com trombose idiopática e presença de trombofilia foram estratificados por sexo (Log Rank, $p=0,02$) (Figura 3). Dentro deste subgrupo, o sexo masculino esteve associado a um risco de recorrência de trombose venosa de 4,1 (IC 95%, 1.2-14.6) vezes maior que o sexo feminino. Este achado corrobora dados já demonstrados na literatura [11].

Estudos anteriores levantaram a hipótese de que pacientes com primeiro episódio de trombose venosa relacionada à presença de trombofilia hereditária apresentam risco reduzido de recorrência, devido a uma conduta clínica mais agressiva, tal como o prolongamento do tratamento anticoagulante inicial ou intensificação da profilaxia durante situações de risco. No entanto, este estudo não demonstrou diferença no risco de recorrência entre pacientes submetidos ou não ao rastreamento para trombofilias [12]. Apesar de uma ligeira diferença na pergunta proposta pelo presente estudo, a presença de qualquer uma das trombofilias não aumentou o risco de recorrência da trombose venosa no nosso estudo, corroborando com os achados de Coppens *et al* [11]. Contudo, o estudo de Coppens *et al* não estratificou os pacientes quanto ao tipo do primeiro evento (se secundário ou idiopático). Observamos que os pacientes com um primeiro evento idiopático e trombofilia apresentaram um risco 3,7 vezes maior de recorrência, incremento este não observado quando os pacientes com um primeiro evento secundário foram analisados. Uma coorte inglesa avaliada em 2003 não revelou aumento no risco de recorrência em pacientes com trombose idiopática e trombose com fatores desencadeantes diferente de cirurgias (avaliadas em conjunto, diferença fundamental em relação ao atual estudo) quando as trombofilias estiveram presentes [13]. O mesmo aconteceu

na coorte Holandesa, porém as trombozes idiopáticas não foram avaliadas separadamente [7]. Uma coorte italiana, descrita em 2007, evidenciou um risco de recorrência de trombose aumentado nos pacientes com trombose idiopática e alterações laboratoriais presentes (*Hazard Ratio* ajustado 1.91 [IC 95%; 1,35-2,69]) [2]. O aumento do risco de recorrência em pacientes com trombofilia, em comparação com aqueles sem trombofilia, pode ser facilmente explicado pela teoria do potencial de trombose; no primeiro grupo este não é alterado após o primeiro evento, enquanto no segundo o potencial diminui significativamente [14]. No entanto, devido ao pequeno número de eventos, este achado deve ser confirmado em outros estudos.

Uma limitação do nosso estudo relaciona-se à seleção dos pacientes encaminhados, que foram referidos a dois centros especializados em hemostasia. A coorte estudada é claramente diferente quando comparada a pacientes identificados em estudos de base populacional. Em média, nossa coorte é quase 30 anos mais jovem [15]. Portanto, nossos achados não são passíveis de generalização. Apesar de apenas 0,5% de 378 pacientes terem falecido durante o acompanhamento, a perda de acompanhamento aconteceu em 16% dos pacientes, sendo assim provável que algum óbito tenha ocorrido neste grupo. No entanto, uma vez que as trombofilias não estão associadas com uma expectativa de vida reduzida [16,17], é pouco provável que a mortalidade dos pacientes que perderam o acompanhamento altere nossos resultados de forma significativa.

Podemos concluir do nosso estudo que a avaliação da presença de trombofilia em pacientes não selecionados após um primeiro evento de trombose venosa profunda não se faz clinicamente efetiva. Novos estudos são necessários para elucidar se os pacientes com um primeiro evento idiopático e um resultado negativo para trombofilia apresentam menor risco de recorrência de trombose venosa. É possível que pacientes do sexo masculino, com um primeiro evento idiopático e com trombofilia necessitem anticoagulação por período prolongado.

Lista de referências

- [1] Naess IA, Christiansen SC, Romundstad P, Cannegieter SC, Rosendaal FR, Hammerstrom J. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *J Thromb Haemost* 2007; 5(4): 692-9.
- [2] Prandoni P, Noventa F, Ghirarduzzi A, Pengo V, Bernardi E, Pesavento R et al. The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism. A prospective cohort study in 1,626 patients. *Haematologica* 2007; 92(2): 199-205.
- [3] Baglin T, Luddington R, Brown K, Baglin C. Incidence of recurrent venous thromboembolism in relation to clinical and thrombophilic risk factors: prospective cohort study. *Lancet* 2003; 362(9383): 523-6.
- [4] Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133(6 Suppl): 454S-545S.
- [5] Veeger NJ, Piersma-Wichers M, Tijssen JG, Hillege HL, van der Meer J. Individual time within target range in patients treated with vitamin K antagonists: main determinant of quality of anticoagulation and predictor of clinical outcome. A retrospective study of 2300 consecutive patients with venous thromboembolism. *Br J Haematol* 2005; 128(4): 513-9.
- [6] Bauer KA. The thrombophilias: well-defined risk factors with uncertain therapeutic implications. *Ann Intern Med* 2001; 135(5): 367-73.
- [7] Christiansen SC, Cannegieter SC, Koster T, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR. Thrombophilia, clinical factors, and recurrent venous thrombotic events. *JAMA* 2005; 293(19): 2352-61.
- [8] Ho WK, Hankey GJ, Quinlan DJ, Eikelboom JW. Risk of recurrent venous thromboembolism in patients with common thrombophilia: a systematic review. *Arch Intern Med* 2006; 166(7): 729-36.
- [9] Kyrle PA, Eichinger S. The risk of recurrent venous thromboembolism: the Austrian Study on Recurrent Venous Thromboembolism. *Wien Klin Wochenschr* 2003; 115(13-14): 471-4.
- [10] Ribeiro DD, Lijfering WM, Barreto SM, Silva IB, Chalup MM, Rosendaal FR, Rezende SM. Past provoking venous thrombosis risk situations on the risk of a recurrent thrombotic event: a cohort study. *Thromb Res* 2011; 128(3): 227-32.
- [11] Christiansen SC, Lijfering WM, Helmerhorst FM, Rosendaal FR, Cannegieter SC. Sex difference in risk of recurrent venous thrombosis and the risk profile for a second event. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 2159-2168.
- [12] Coppens M, Reijnders JH, Middeldorp S, Doggen CJ, Rosendaal FR. Testing for inherited thrombophilia does not reduce the recurrence of venous thrombosis. *J Thromb Haemost* 2008; 6(9): 1474-7.
- [13] Baglin T, Luddington R, Brown K, Baglin C. Incidence of recurrent venous thromboembolism in relation to clinical and thrombophilic risk factors: prospective cohort study. *Lancet* 2003; 362(9383): 523-6.

- [14] Lijfering WM, Rosendaal FR, Cannegieter SC. Risk factors for venous thrombosis - current understanding from an epidemiological point of view. *Br J Haematol* 2010; 149(6): 824-33.
- [15] Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, Lohse CM, O'Fallon WM, Melton LJ, III. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Thromb Haemost* 2001; 86(1): 452-63.
- [16] Heijmans BT, Westendorp RG, Knook DL, Kluit C, Slagboom PE. The risk of mortality and the factor V Leiden mutation in a population-based cohort. *Thromb Haemost* 1998; 80(4): 607-9.
- [17] Pabinger I, Vossen CY, Lang J, Conard J, Garcia-Dabrio MC, Miesbach W et al. Mortality and Inherited Thrombophilia: results from the European Prospective Cohort on Thrombophilia (EPCOT). *J Thromb Haemost* 2011; 10-7836.

Tabela 1. Risco de recorrência de trombose venosa em diferentes subgrupos de trombofilia

	Número (%)	Anos em observação	Pacientes com TV recorrente (%)	TI por 100 PA (IC 95%)	Razão da TI (IC 95%)
Trombofilias					
Fator VIIIc					
Normal	298(86)	1363	27(8)	1.98 (1.31-2.88)	Referência
Elevado (>150%)	47(14)	177	5(1)	2.82 (0.92-6.59)	1.4 (0.6-3.7)
Homocisteína					
Normal	340(96)	1526	31(9)	2.03 (1.38-2.88)	Referência
Elevada (>20 mMol/L)	13(4)	47	1(0.3)	2.13 (0.05-11.85)	1.1 (0.1-7.7)
Fator V Leiden					
Negativo	329(90)	1407	31(9)	2.20 (1.50-3.13)	Referência
Positivo	37(10)	192	2(0.5)	1.04 (0.13-3.76)	0.5 (0.1-2.0)
Mutação da protrombina					
Negativo	337(94)	1509	29(8)	1.92 (1.29-2.76)	Referência
Positivo	20(6)	68	3(0.8)	4.41 (0.91-12.89)	2.3 (0.7-7.5)
Grupo sanguíneo					
O	71(27)	308	5(2)	1.62 (0.53-3.79)	Referência
Não O	190(73)	837	19(8)	2.27 (1.37-3.55)	1.4 (0.5-3.7)
Todos os grupos de trombofilias					
Não	52(19)	219	3(6)	1.31 (0.28-4.00)	Referência
Sim ‡	224(81)	975	22(10)	2.27 (1.41-3.42)	1.6 (0.5-5.5)

‡ Presença de pelo menos um dos seguintes: fator VIII ou homocisteína elevados, fator V Leiden, mutação da protrombina ou grupo sanguíneo não O

TI denota, taxa de incidência; PA, paciente ano; IC, intervalo de confiança; TV, trombose venosa

Tabela 2. Trombofilia e risco de recorrência em diferentes grupos

	Risco relativo (IC 95%)	Risco relativo (IC 95%)	Risco relativo (IC 95%)	Risco relativo (IC 95%)	Risco relativo (IC 95%)
	Geral*	Idiopática*	Provocada*	Masculino*	Feminino*
Trombofilia					
Não	Referência	Referência	Referência	Referência	Referência
Sim ‡	1.9 (0.6-6.4)	3.7 (0.5-28.6)	1.0 (0.2-5.1)	1.8 (0.4-8.2)	2.3 (0.3-18.5)

* Ajustado pela idade no momento do primeiro evento e sexo quando aplicável

‡ Presença de pelo menos um dos seguintes: fator VIII ou homocisteína elevados, fator V de Leiden, mutação da protrombina ou grupo sanguíneo não O

TI denota, taxa de incidência; IC, intervalo de confiança

Figura 1

Curva de sobrevida de pacientes com trombose venosa estratificados pela presença de trombofilias

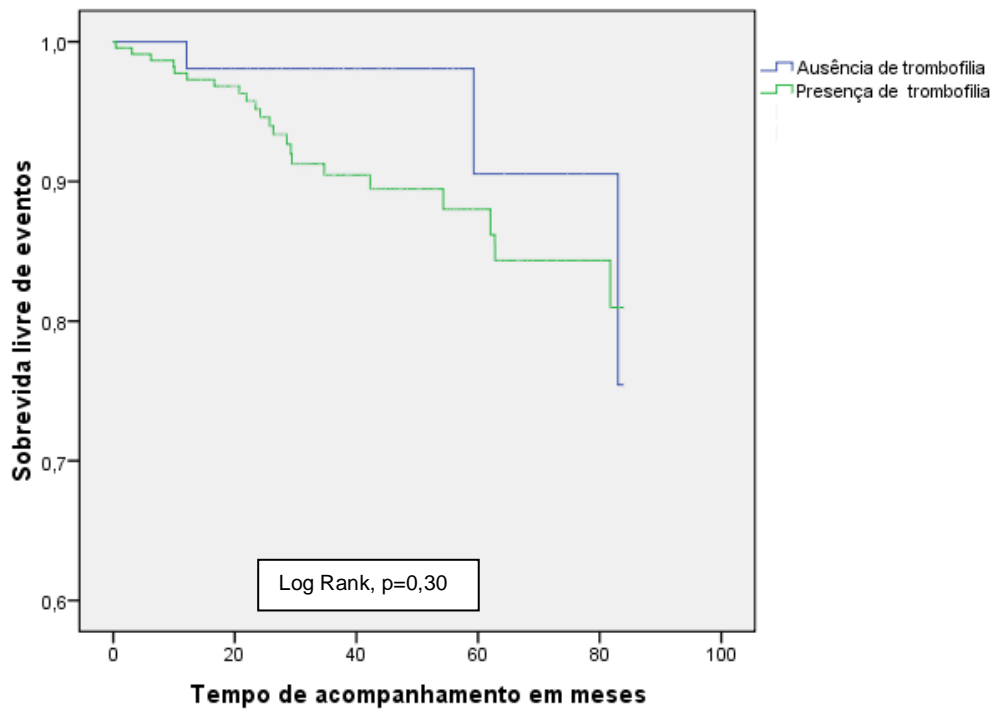


Figura 2

Curva de sobrevida de pacientes com primeiro evento de trombose idiopática estratificados pela presença de trombofilias

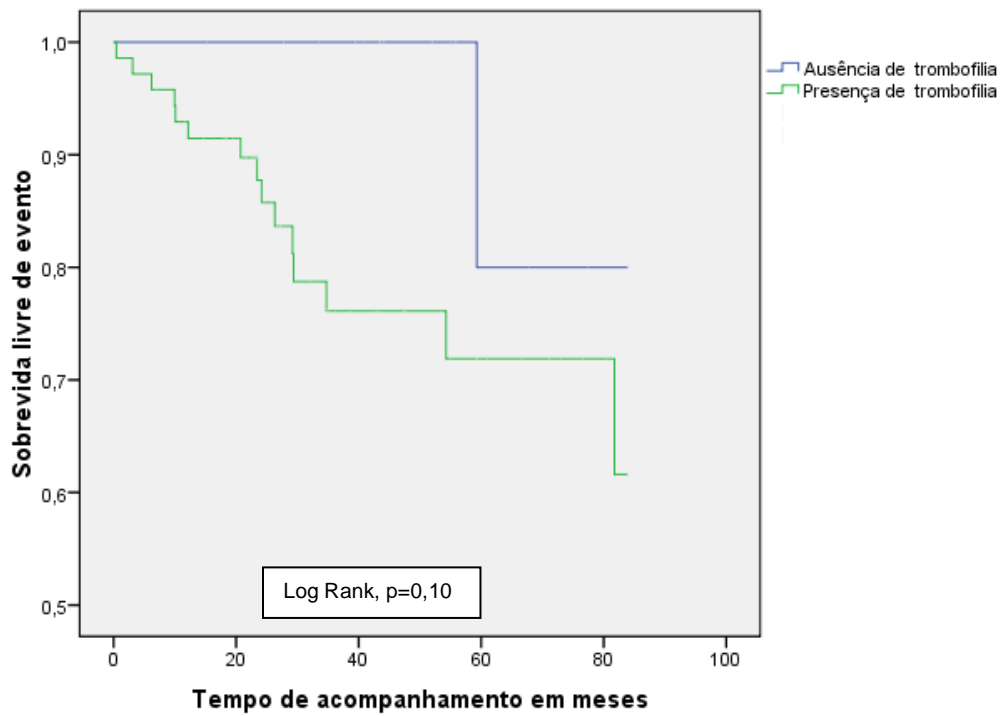
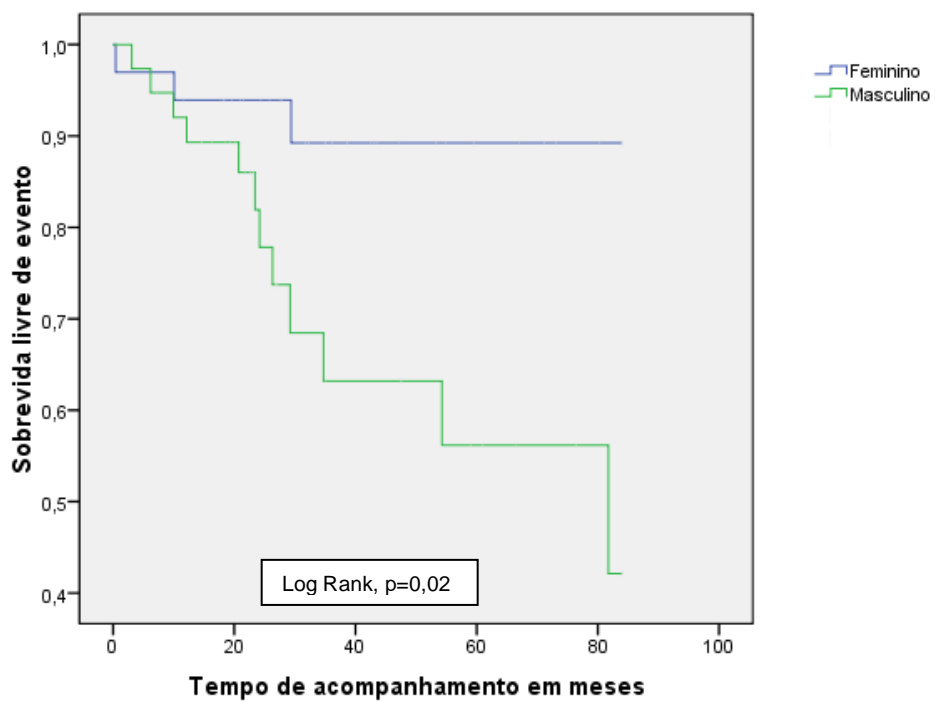


Figura 3

Curva de sobrevida de pacientes com trombose idiopática e presença de trombofilia estratificado por sexo



7 Anexos

7.1 Anexo 1

Coleta de dados

Avaliação da recorrência de trombose venosa em pacientes atendidos em Ambulatórios de Hemostasia.

0- IDENTIFICAÇÃO

ID: _____

Nome : _____

Data de nascimento: _____ Registro/prontuário: _____

Endereço: Rua/Av/Logradouro: _____ nº _____ / Apto: _____

Cidade _____ Estado: _____

e-mail: _____ Celular: _____ Telefone: _____

Naturalidade: _____ Tel comercial: _____

Profissão: _____ Sexo: **Masculino** **Feminino**

Data da **primeira consulta** no serviço ____/____/____ Hematológica **(HM)** HC UFMG **(HC)**

Data de **inclusão no estudo** ____/____/____ Data 1 de preenchimento de dados: ____/____/____

Forma de coleta de dados: Paciente+revisão prontuário **(PC)** Através da revisão do prontuário **(PR)**

Dados objetivos atuais: (no momento da coleta de dados -momento do primeiro preenchimento)

Peso: _____ Kg Altura: _____ cm IMC: _____

IMC > 30: Sim Não

1-DATA DA ÚLTIMA CONSULTA (objetivo é saber se o paciente continua sendo acompanhado):

Data: _____ Data: _____ Data: _____ Data: _____

Data: _____ Data: _____ Data: _____ Data: _____

Data: _____ Data: _____ Data: _____ Data: _____

Data: _____ Data: _____ Data: _____ Data: _____

Data: _____ Data: _____ Data: _____ Data: _____

Data: _____ Data: _____ Data: _____ Data: _____

Falecimento: Sim Não

Causa: _____

Coleta de dados: Completa Incompleta

Observações e Dados a serem completados:

2- PRIMEIRO FENÔMENO TROMBOEMBÓLICO (o que levou a consulta no serviço)

Idade: __ __ __ , __ Data de ocorrência: _____

Local(is) de ocorrência:

Venoso:

- 1-MIE distal 2-MIE proximal 3-MID distal 4-MID proximal 5-MSE
6-MSD 7-TEP 8-TV Cava 9-TSVCerebral 10-TVPorta
11-SBC 12-TVMesentérica 13-TVRenal 14-TVCRetina Isq 15-TVCRetina Não Isq
16-TVS MID 17-TVS MIE 18-TVS MSD 19-TVS MSE

20-MIE distal + TEP 21-MIE Proximal + TEP 22-MID Distal + TEP 23-MID Proximal + TEP 24-outro

Outro local (escrever): _____

Diagnóstico confirmado: Sim Não

Data de realização: _____

Exame confirmatório:

1-Duplex Scan 2-Venografia 3-Angio TC 4-Cintilografia 5-Arteriografia 6-RNM

Fatores desencadeantes associados :

Sim Não

NL- Não se lembra da presença ou não de desencadeantes

Imobilização MMII - gesso (últimos 3 meses) : **1** Sim Não

Trauma: imobilização/internação(últimos 3 meses) **2** Sim Não

Internação por mais de 3 dias (últimos 3 meses): **3** Sim Não

Internação com sepse (últimos 3 meses): **4** Sim Não

Infecção (abscesso) localizada próximo à obstrução? **5** Sim Não

Cirurgia (c/ mais de 30 min nos últimos 3 meses): Sim Não

Local: **6-Neurológica** **7-Ap. Digestivo** **8-Torácica-pulmonar**
 9-Torácica-cardíaca **10-Vascular** **11-Ginecológica** **12-Outros**
 13-Ortopédicas <30min **14-Ortopédicas >30min.**

15-ortopédica: próteses de joelho e quadril

Quimioterapia (últimos 3 meses): **16** Sim Não

Neoplasia em atividade:**17** Sim Não Tipo: _____

Doença autoimune: Sim Não **18-LES** **19-AR** **20-D.Behcet**
 21-D.Chron **22-RCU** **23-outras**

FAN positivo sem doença auto-imune manifesta: **24** Sim Não

Uso de anticoncepcional (uso no momento da TEV) Sim Não tempo de uso: _____ meses

Tipo: Conjugado Progesterona Estrógeno
 NA/Homem Não sabe qual tipo

Modo: Oral Transdérmico Injetável

Fator Rh: Positivo Negativo NR

GLOBAL DE LEUCÓCITOS

(VR padrão:> 3.500 < 11.000)

Dosagem Alterada?

(Em relação ao laboratório de coleta)

Data

Normal Diminuída Aumentada NR

Normal Diminuída Aumentada NR

PLAQUETÁRIA

(VR padrão:>150.000 <450.000)

Dosagem Alterada?

(Em relação ao laboratório de coleta)

Data

Normal Diminuída Aumentada NR

Normal Diminuída Aumentada NR

HEMOGLOBINA

(VR Homens: 13,5 A 18 g/dl)

Mulheres: 12 A 16 g/dl)

Dosagem Alterada?

(Em relação ao laboratório de coleta)

Data

Normal Diminuída Aumentada NR

Normal Diminuída Aumentada NR

Eletrof Hb

(VR padrão: AA)

Resultado Alterado?

Não Sim

Data

Opções: AA AS AC SS CC STal CTal Tal Outras

Tempo Trombina

(VR padrão:< 2 segundos em
relação ao controle)

Dosagem Alterada?

(Em relação ao laboratório de coleta)

Data

Normal Diminuída Aumentada NR

Normal Diminuída Aumentada NR

Fator VIII C

(VR 50 a 150%)

Dosagem Alterada?

(Em relação ao laboratório de coleta)

Data

Normal Diminuída Aumentada NR

Normal Diminuída Aumentada NR

Normal Diminuída Aumentada NR

Fibrinogênio

(VR padrão:200 a 450mg/dl)

Dosagem Alterada?

(Em relação ao laboratório de coleta)

Data

Normal Diminuída Aumentada NR

Normal Diminuída Aumentada NR

Normal Diminuída Aumentada NR

PCR

(VR padrão:< 6mg/dl)

Dosagem Alterada?

(Em relação ao laboratório de coleta)

Data

Normal Diminuída Aumentada NR

Normal Diminuída Aumentada NR

Normal Diminuída Aumentada NR

Antitrombina

(VR padrão:70 a 130%)

Dosagem Alterada?

(Em relação ao laboratório de coleta)

Data

_____	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Diminuída <input type="checkbox"/> Aumentada <input type="checkbox"/> NR	_____
_____	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Diminuída <input type="checkbox"/> Aumentada <input type="checkbox"/> NR	_____

Proteína S Livre

Valor de referencia
 Homens: > ou = a 65%
 Mulheres
 Pré-menopausa em uso de anticoncep oral: > ou = a 47%
 Pré-menopausa sem anticoncep oral: > ou = a 53%
 Pós-menopausa: > ou = a 58%)

Dosagem Alterada? (Em relação ao laboratório de coleta) Data

_____	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Diminuída <input type="checkbox"/> Aumentada <input type="checkbox"/> NR	_____
_____	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Diminuída <input type="checkbox"/> Aumentada <input type="checkbox"/> NR	_____
_____	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Diminuída <input type="checkbox"/> Aumentada <input type="checkbox"/> NR	_____

Proteína C

(VR padrão:65 a 145%)

Cromogenica Coagulométrica

Dosagem Alterada?
 (Em relação ao laboratório de coleta) Data

_____	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Diminuída <input type="checkbox"/> Aumentada <input type="checkbox"/> NR	_____
_____	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Diminuída <input type="checkbox"/> Aumentada <input type="checkbox"/> NR	_____

Resis Prot. C ativada

(VR padrão:Negativo:
 positivo se <120seg;
 negativo se > ou = 120 seg)

Dosagem Alterada?
 (Em relação ao laboratório de coleta) Data

_____	<input type="checkbox"/> Negativo/Normal <input type="checkbox"/> Positivo <input type="checkbox"/> NR	_____
_____	<input type="checkbox"/> Negativo/Normal <input type="checkbox"/> Positivo <input type="checkbox"/> NR	_____

F V de Leiden

(VR padrão: Ausente)

Mutação Data

_____	<input type="checkbox"/> Ausente <input type="checkbox"/> Heterozigose <input type="checkbox"/> Homozigose <input type="checkbox"/> NR	_____
-------	--	-------

G20210A

(VR padrão: Ausente)

Mutação Data

_____	<input type="checkbox"/> Ausente <input type="checkbox"/> Heterozigose <input type="checkbox"/> Homozigose <input type="checkbox"/> NR	_____
-------	--	-------

MTHFr

(VR padrão: Ausente)

Mutação Data

_____	<input type="checkbox"/> Ausente <input type="checkbox"/> Heterozigose <input type="checkbox"/> Homozigose <input type="checkbox"/> NR	_____
-------	--	-------

JAK 2

(VR padrão: Ausente)

Mutação Data

_____	<input type="checkbox"/> Ausente <input type="checkbox"/> Heterozigose <input type="checkbox"/> Homozigose <input type="checkbox"/> NR	_____
-------	--	-------

Vit B 12

(VR padrão:193 a 982 ng/m HC
 Masc 93 a 479 ng/m **Outros**
 Fem 116 a 517 ng/m **Outros**)

Dosagem Alterada?
 (Em relação ao laboratório de coleta) Data

_____	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Diminuída <input type="checkbox"/> Aumentada <input type="checkbox"/> NR	_____
_____	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Diminuída <input type="checkbox"/> Aumentada <input type="checkbox"/> NR	_____

Ácido fólico

(VR padrão:3 a 17 pg/ml)

Dosagem Alterada?
 (Em relação ao laboratório de coleta) Data

_____	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Diminuída <input type="checkbox"/> Aumentada <input type="checkbox"/> NR	_____
_____	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Diminuída <input type="checkbox"/> Aumentada <input type="checkbox"/> NR	_____

Homocisteína

Dosagem Alterada? Data

(VR padrão: < 15 mcml/L)	(Em relação ao laboratório de coleta)	
_____	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Diminuída <input type="checkbox"/> Aumentada <input type="checkbox"/> NR	_____
_____	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Diminuída <input type="checkbox"/> Aumentada <input type="checkbox"/> NR	_____
ALUP¹ TCK	Dosagem Alterada?	
(VR padrão: negativo)	(Em relação ao laboratório de coleta)	Data
_____	<input type="checkbox"/> Negativo/Normal <input type="checkbox"/> Positivo <input type="checkbox"/> NR	_____
_____	<input type="checkbox"/> Negativo/Normal <input type="checkbox"/> Positivo <input type="checkbox"/> NR	_____
_____	<input type="checkbox"/> Negativo/Normal <input type="checkbox"/> Positivo <input type="checkbox"/> NR	_____
ALUP TVVRd	Dosagem Alterada?	
(VR padrão: negativo)	(Em relação ao laboratório de coleta)	Data
_____	<input type="checkbox"/> Negativo/Normal <input type="checkbox"/> Positivo <input type="checkbox"/> NR	_____
_____	<input type="checkbox"/> Negativo/Normal <input type="checkbox"/> Positivo <input type="checkbox"/> NR	_____
_____	<input type="checkbox"/> Negativo/Normal <input type="checkbox"/> Positivo <input type="checkbox"/> NR	_____
ALUP TITT	Dosagem Alterada?	
(VR padrão: negativo)	(Em relação ao laboratório de coleta)	Data
_____	<input type="checkbox"/> Negativo/Normal <input type="checkbox"/> Positivo <input type="checkbox"/> NR	_____
_____	<input type="checkbox"/> Negativo/Normal <input type="checkbox"/> Positivo <input type="checkbox"/> NR	_____
ALUP Fase Hexag	Dosagem Alterada?	
(VR padrão: negativo)	(Em relação ao laboratório de coleta)	Data
_____	<input type="checkbox"/> Negativo/Normal <input type="checkbox"/> Positivo <input type="checkbox"/> NR	_____
_____	<input type="checkbox"/> Negativo/Normal <input type="checkbox"/> Positivo <input type="checkbox"/> NR	_____
ALUP Sílica	Dosagem Alterada?	
	(Em relação ao laboratório de coleta)	Data
_____	<input type="checkbox"/> Negativo/Normal <input type="checkbox"/> Positivo <input type="checkbox"/> NR	_____
_____	<input type="checkbox"/> Negativo/Normal <input type="checkbox"/> Positivo <input type="checkbox"/> NR	_____
ACL² IgG	Dosagem Alterada?	
(VR padrão: < 40 GPL)	(Em relação ao laboratório de coleta)	Data
_____	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Aumentada <input type="checkbox"/> NR	_____
_____	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Aumentada <input type="checkbox"/> NR	_____
_____	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Aumentada <input type="checkbox"/> NR	_____
ACL IgM	Dosagem Alterada?	
(VR padrão: < 40MPL)	(Em relação ao laboratório de coleta)	Data
_____	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Aumentada <input type="checkbox"/> NR	_____
_____	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Aumentada <input type="checkbox"/> NR	_____
_____	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Aumentada <input type="checkbox"/> NR	_____
β2 glicoproteína I IgM	Dosagem Alterada?	
(VR padrão: < 5)	(Em relação ao laboratório de coleta)	Data
_____	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Aumentada <input type="checkbox"/> NR	_____

¹ ALUP = Anticoagulante lupico: 4 metodos. HC: TCK e TVVRd; (e em geral qdo nada estiver escrito); outros: descrito junto ao exame.

² ACL = Anticardiolipina /

_____	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Aumentada <input type="checkbox"/> NR	_____
β2 glicoproteína I IgG	Dosagem Alterada?	Data
(VR padrão: < 5)	(Em relação ao laboratório de coleta)	
_____	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Aumentada <input type="checkbox"/> NR	_____
_____	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Aumentada <input type="checkbox"/> NR	_____
SAAF**	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	_____
SAAF TRANSITÓRIA***	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	_____
VDRL	Dosagem Alterada?	Data
(VR padrão: Negativo)	(Em relação ao laboratório de coleta)	
_____	<input type="checkbox"/> Negativo/Normal <input type="checkbox"/> Positivo Título_____ <input type="checkbox"/> NR	_____
_____	<input type="checkbox"/> Negativo/Normal <input type="checkbox"/> Positivo Título_____ <input type="checkbox"/> NR	_____
FAN³	Dosagem Alterada?	Data
(VR padrão: Negativo)	(Em relação ao laboratório de coleta)	
_____	<input type="checkbox"/> Negativo/Normal <input type="checkbox"/> Positivo Título_____ <input type="checkbox"/> NR	_____
_____	<input type="checkbox"/> Negativo/Normal <input type="checkbox"/> Positivo Título_____ <input type="checkbox"/> NR	_____
Glicemia de jejum	Dosagem Alterada?	Data
(VR padrão: 60 a 99mg/dl)	(Em relação ao laboratório de coleta)	
_____	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Diminuída <input type="checkbox"/> Aumentada <input type="checkbox"/> NR	_____
_____	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Diminuída <input type="checkbox"/> Aumentada <input type="checkbox"/> NR	_____
Albumina	Dosagem Alterada?	Data
(VR padrão: > = 3,6 g/dl)	(Em relação ao laboratório de coleta)	
_____	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Diminuída <input type="checkbox"/> NR	_____
_____	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Diminuída <input type="checkbox"/> NR	_____
Creatinina:	Dosagem Alterada?	Data
(VR padrão: < 1,3)	(Em relação ao laboratório de coleta)	
_____	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Aumentada <input type="checkbox"/> NR	_____
_____	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Aumentada <input type="checkbox"/> NR	_____

**SAAF – sim: 2 exames (ACL OU IgG OU IgM; ALUP qualquer; Anti Beta 2 IgG ou IgM) consecutivos positivos com intervalo de 3 meses, com 3º exame positivo, se tiver.

***SAAF transitória – sim: 2 exames consecutivos positivos com intervalo de 3 meses com 3º exame negativo.

³ FAN - Se apresentar valores diferentes p/ núcleo, nucleolo, citoplasma, aparelho mitótico, etc: escrever maior valor de título e indicar a frente onde.

4- HISTÓRIA FAMILIAR

História familiar positiva (TEV): Sim Não Desconhece

Parentes de 1º grau (pais, irmãos, filhos) com TEV confirmada por imagem ou com uso confirmado de AVK

HF de complicações gestacionais: Sim Não Desconhece

Parentes de 1º grau com história confirmada de: 3 ou mais abortamentos antes de 10ª semana de gestação, perda fetal de feto morfológicamente normal sem causa aparente após a 10ª semana e um ou mais partos prematuros de fetos morfológicamente normais antes de 34ª semana de gestação devido à pré-eclâmpsia, eclâmpsia ou insuficiência placentária.

5- Anticoagulação relacionada ao evento que motivou a consulta no HC/hematológica

Ainda em Uso de Varfarina (Marevan) (no momento da consulta/coleta de dados) Sim Não Não fez Uso

Início _____ Término _____ Total: _____ meses

Uso de antiagregante⁴ após a suspensão do anticoagulante oral? Sim Não

Exame confirmatório - Duplex scan, cintilografia ou angio TC no momento ou após a suspensão do AVK Sim Não Data: _____

Recanalização: Ausente Completa Incompleta

Dímero D no momento da suspensão, alterado? Sim Não Valor _____ Data: _____
 NR

Elisa (< 496 ng/ml) Imunoturbid (< (0,50 mcg/ml) Elfa (< 500 ng/ml) Quimiolum (15 a 147)

Dímero D 1 mês após suspensão, alterado? Sim Não Valor _____ Data: _____
 NR

Elisa (< 496 ng/ml) Imunoturbid (< (0,50 mcg/ml) Elfa (< 500 ng/ml) Quimiolum (15 a 147)

Dímero D⁵ 3 meses após suspensão, alterado? Sim Não Valor _____ data: _____
 NR

Elisa (< 496 ng/ml) Imunoturbid (< (0,50 mcg/ml) Elfa (< 500 ng/ml) Quimiolum (15 a 147)

Dímero D aleatório1, alterado? Sim Não Valor _____ data: _____

Elisa (< 496 ng/ml) Imunoturbid (< (0,50 mcg/ml) Elfa (< 500 ng/ml) Quimiolum (15 a 147)

Dímero D aleatório2, alterado? Sim Não Valor _____ data: _____

Elisa (< 496 ng/ml) Imunoturbid (< (0,50 mcg/ml) Elfa (< 500 ng/ml) Quimiolum (15 a 147)

Dímero D aleatório3, alterado? Sim Não Valor _____ data: _____

Elisa (< 496 ng/ml) Imunoturbid (< (0,50 mcg/ml) Elfa (< 500 ng/ml) Quimiolum (15 a 147)

TTPa- imediatamente antes da suspensão do AVK Paciente _____ P/C _____ data: _____
 NR Sim Não Controle _____

TTPa- 1 mês após suspensão do AVK Paciente _____ P/C _____ data: _____
 NR Sim Não Controle _____

⁴ Tipos de anti-agregante plaquetários: AAS, Buferin Cardio, Somalgin, Plavix (Clopidogrel), Dipiridamol, Disgren, etc.

⁵ Métodos X Laboratório – Laboratório São Paulo-imunoturbidimetria; Pardini – Elisa; Imunoturbid; HC – Elfa.

TTPa- 3 mês após suspensão do AVK	Paciente_____ P/C_____ data:_____
<input type="checkbox"/> NR <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	Controle_____
TTPa aleatório 1	Paciente_____ P/C_____ data:_____
<input type="checkbox"/> NR <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	Controle_____
TTPa aleatório 2	Paciente_____ P/C_____ data:_____
<input type="checkbox"/> NR <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	Controle_____
TTPa aleatório 2	Paciente_____ P/C_____ data:_____
<input type="checkbox"/> NR <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	Controle_____

6- SITUAÇÕES DE RISCO NO PASSADO SEM TEV ASSOCIADO:

Cirurgias:	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	Idade_____anos (última, se + de 1)
Cirurgias ortopédicas:	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	Idade_____anos (última, se + de 1)
Anticoncepcional oral:	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> NA	Tempo_____meses Idade do início _____anos
Reposição hormonal:	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> NA	Tempo_____meses Idade do início _____anos
Gestações:	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> NA	Nº_____
Cesarianas:	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> NA	Nº_____
Abortamentos:	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> NA	Nº_____
Imobilizações - gesso:	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	Idade_____anos (última, se + de 1)
Internações por mais de 3 dias:	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	Idade_____anos (última, se + de 1)

7- TROMBOSE RECORRENTE APÓS ACOMPANHAMENTO NO HC-UFMG

Recorrência? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	Data de ocorrência:_____				
Em uso de anticoagulante:	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não				
Faixa terapêutica(RNI entre 2 ,00 e 3,00 no momento da trombose):	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não				
Novos Local(is) de ocorrência:	Venoso:				
1-MIE distal <input type="checkbox"/>	2-MIE proximal <input type="checkbox"/>	3-MID distal <input type="checkbox"/>	4-MID proximal <input type="checkbox"/>	5-MSE <input type="checkbox"/>	
6-MSD <input type="checkbox"/>	7-TEP <input type="checkbox"/>	8-TVCava <input type="checkbox"/>	9-TSVCerebral <input type="checkbox"/>	10-TVPorta <input type="checkbox"/>	
11-SBC <input type="checkbox"/>	12-TVMesentérica <input type="checkbox"/>	13-TVRenal <input type="checkbox"/>	14-TVCRetina Isq <input type="checkbox"/>	15-TVCRetina Não Isq <input type="checkbox"/>	
16-TVS MID <input type="checkbox"/>	17-TVS MIE <input type="checkbox"/>	18-TVS MSD <input type="checkbox"/>	19-TVS MSE <input type="checkbox"/>		
20-MIE distal + TEP <input type="checkbox"/>	21-MIE Proximal + TEP <input type="checkbox"/>	22-MID Distal + TEP <input type="checkbox"/>	23-MID Proximal + TEP <input type="checkbox"/>	24-outro <input type="checkbox"/>	
Outro local: _____					
Arterial:	25-MIE distal <input type="checkbox"/>	26-MIE proximal <input type="checkbox"/>	27-MID distal <input type="checkbox"/>	28-MID proximal <input type="checkbox"/>	
	29-Oclusão de artéria na retina <input type="checkbox"/>	30-MSD <input type="checkbox"/>	31-AVC <input type="checkbox"/>	32-IAM <input type="checkbox"/>	
	33-Oclusão de artéria mesentérica <input type="checkbox"/>	34-MSE <input type="checkbox"/>	35-Outro <input type="checkbox"/>		
Outro local: _____					
Diagnóstico confirmado:	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não				
Exame confirmatório:					
1-Duplex Scan <input type="checkbox"/>	2-Venografia <input type="checkbox"/>	3-Angio TC <input type="checkbox"/>	4-Cintilografia <input type="checkbox"/>	5-Arteriografia <input type="checkbox"/>	6-RNM <input type="checkbox"/>
Onde foi realizado:	Data de realização:_____				

Diagnóstico clínico com opção de reinício da anticoagulação: Sim Não

Retrombose espontânea: Sim Não

Fatores desencadeantes associados : Sim Não

NL- Não se lembra da presença ou não de desencadeantes

IMC>30: Sim **1** Não Peso: _____ Kg Altura: _____ cm IMC: _____

Imobilização MMII - gesso (últimos 3 meses) Sim **2** Não

Trauma: imobilização/internação (últimos 3 meses) Sim **3** Não

Internação por mais de 3 dias (últimos 3 meses): Sim **4** Não

Internação com sepse (últimos 3 meses): Sim **5** Não

Infecção (abscesso) localizada próximo à obstrução? Sim **6** Não

Cirurgia (c/ mais de 30 min nos últimos 3 meses): Sim Não

Local: **7-Neurológica** **8-Ap. Digestivo** **9-Torácica-pulmonar**
 10-Torácica-cardíaca **11-Vascular** **12-Ginecológica** **13-Outros**
 14-Ortopédicas <30min **15-Ortopédicas >30min.**
 16-ortopédica: próteses de joelho e quadril

Quimioterapia (últimos 3 meses): Sim **17** Não

Neoplasia em atividade: Sim **18** Não Tipo: _____

Doença autoimune: Sim Não **19-LES** **20-AR** **21-D.Behcet**
 22-D.Chron **23-RCU** **24-outras**

FAN positivo sem doença autoimune manifesta: Sim **25** Não Título: _____

Uso de anticoncepcional (uso no momento da TEV) Sim Não tempo de uso: _____ meses

Tipo: Conjugado Progesterona Estrógeno
 Não sabe qual tipo

Modo: Oral Transdérmico Injetável
 Intradérmico DIU c/hormônio Irrelevante

{ **26-Conjugado oral** **27-Estrógeno oral** **28-Progesterona oral** **29-Não sabe qual tipo oral** } { **30-Conjugado transdérmico** **31-Estrógeno transdérmico** **32-Progesterona transdérmico** **33-não sabe o tipo transdérmico** } { **34-Conjugado injetável** **35-Estrógeno injetável** **36-Progesterona injetável** **37-Não sabe qual tipo injetável** } { **38-Conjugado intradérmico** **39-Estrógeno intradérmico** **40-Progesterona intradérmico** **41-não sabe o tipo intradérmico** } { **42-DIU com hormônio** } { **43-não se aplica (homem)** }

Terapia de reposição hormonal (atual): Sim Não NA/homem

Tipo: Conjugado Progesterona Estrógeno
 Não sabe qual tipo

44-Conjugado oral **45-Estrógeno oral** **46-Progesterona oral** **47-Não sabe qual tipo oral**
 48-Conjugado transdérmico **49-Estrógeno transdérmico** **50-Progesterona transdérmico** **51-não sabe o tipo transdérmico**

Estímulo hormonal para coleta de óvulos: Sim **52** Não NA/homem

Período gestacional: Sim Não Não se aplica/homem

Trimestre: **53-1º trimestre** **54-2º trimestre** **55- 3º trimestre**

Pós-parto (até 3 meses): Sim Não NA/homem

Tipo: **56-Cesariana** **57-Parto normal**

Doença mieloproliferativa: Sim Não

Tipo: **58-LMC** **59- PV** **60- TE**
 61-DMP não definida **62- MF**

Hemoglobinúria Paroxística Noturna: Sim **63** Não

Presença de cateter venoso central no sitio da trombose:	<input type="checkbox"/> Sim 64	<input type="checkbox"/> Não
Púrpura trombocitopênica trombótica:	<input type="checkbox"/> Sim 65	<input type="checkbox"/> Não
Insuficiência cardíaca congestiva – classe III ou IV de NY	<input type="checkbox"/> Sim 66	<input type="checkbox"/> Não
Síndrome nefrótica: (> ou = 3g de proteinúria)	<input type="checkbox"/> Sim 67	<input type="checkbox"/> Não
Diabetes miellitus: (2 medidas glic jejum > 126mg/dl, ou diagnóstico prévio)	<input type="checkbox"/> Sim 68	<input type="checkbox"/> Não
Má formação vascular:(hemangioma gigante)	<input type="checkbox"/> Sim 69	<input type="checkbox"/> Não
Disfunção hepática (albumina < 3,6 ou atividade de protrombina <70 anterior ao uso do anticoagulante oral)	<input type="checkbox"/> Sim 70	<input type="checkbox"/> Não
Outros:	_____	

Anticoagulação relacionada ao evento (recorrência) HC/hematológica

Ainda em Uso de Varfarina (Marevan) (no momento da consulta de retorno de recorrência) Sim Não

Início_____ Término_____ Total: _____ meses

Marevan suspenso (dia, mês e ano da suspensão):_____

7.2 Anexo 2

Coleta de dados por telefone

Registro: _____ ID (número de identificação no banco de dados): _____

Data: _____ Local de atendimento: _____

Introdução:

Olá, eu poderia falar com o Sr/Sra.....?

Se NÃO: quando seria conveniente ligar de novo? Obrigado ligarei outra vez.

Se SIM: Olá Sr/Sra....., aqui é (nome do entrevistador) trabalho na Hematológica, consultório do Dr. Daniel ou no Hospital das Clínicas Serviço de Hematologia. Estou ligando devido ao seu passado de trombose venosa profunda ou tromboembolismo pulmonar. Gostaria de atualizar seus registros (nos casos de pacientes que não vem à consulta a mais de 6 meses, tentar marcar um retorno, lembrar que o paciente pode ter “perdido” o convênio, não cobrar consulta caso isto tenha ocorrido). Todos os pacientes que já tem mais de 2 anos de acompanhamento após o término do anticoagulante oral podem ser vistos ou entrevistados anualmente. No retorno, explicar a pesquisa e colher TCLE.

Para que eu possa atualizar seus dados preciso lhe fazer algumas perguntas, vamos nos concentrar nos fatos ocorridos após a última entrevista/consulta, após a suspensão do anticoagulante oral (marevan, coumadin, varfarina ou marcumar).

Leia cada pergunta, pausando brevemente entre cada opção de resposta. Se necessário, repita a questão ou as opções de resposta.

Caso seja informado do falecimento do paciente: lamento, gostaria de expressar nossos sentimentos. Tentar descobrir a data e causa do óbito. Data: _____ Não se lembra/Não sabe Causa: _____ Não se lembra/Não sabe

Perguntas:

1 – Desde seu último contato com o Dr. Daniel, isto é, sua última consulta no Hospital das Clínicas ou na Hematológica, que ocorreu no dia, Sr/Sra sofreu um novo episódio de trombose em membros inferiores (TVP), embolia pulmonar (TEP) ou trombose venosa em qualquer outro local do corpo?

TVP TEP Outro Local NÃO NÃO SE LEMBRA/NÃO SABE

Outro _____

Local: _____

Se nova trombose fazer as perguntas 2,3,4 e 5. Se NÃO fazer apenas a pergunta 6

2 – Este novo episódio foi comprovado através de exame de imagem?

Duplex scan MMII Cintilografia Pulmonar Angiotomografia Pulmonar Não se lembra/Não sabe

Outros : _____

3 – Quando ocorreu o novo episódio (data)?

Data: _____ NÃO SE LEMBRA/NÃO SABE

3 – O Sr/Sra foi internado para se tratar desta segunda trombose/embolia pulmonar?

SIM NÃO NÃO SE LEMBRA/NÃO SABE

4 – O Sr/Sra voltou a usar o anticoagulante oral após este novo episódio de trombose/embolia pulmonar?

SIM NÃO NÃO SE LEMBRA/NÃO SABE

5 – Nos três meses que antecederem este novo episódio de trombose/embolia pulmonar você estava:

5.1-usando anticoncepcional oral?

SIM NÃO NÃO SE LEMBRA/NÃO SABE NÃO SE APLICA (homem)

Qual : _____ NÃO SE LEMBRA/NÃO SABE

5.2-usando terapia de reposição hormonal?

SIM NÃO NÃO SE LEMBRA/NÃO SABE NÃO SE APLICA (homem)

Qual : _____ NÃO SE LEMBRA/NÃO SABE

5.3-sofreu algum tipo de cirurgia? SIM NÃO NÃO SE LEMBRA/NÃO SABE

Qual : _____ NÃO SE LEMBRA/NÃO SABE

5.4-Estava grávida ou nos dois primeiros meses após o parto?

SIM NÃO NÃO SE LEMBRA/NÃO SABE NÃO SE APLICA (homem)

5.5-Recebeu o diagnostico de alguma doença nova? SIM NÃO NÃO SE LEMBRA/NÃO SABE

Qual : _____ NÃO SE LEMBRA/NÃO SABE

6 – Por algum outro motivo (doença cardíaca, acidente vascular cerebral, suspeita clínica de trombose/embolia pulmonar sem confirmação, etc...), você voltou a utilizar algum anticoagulante oral após esta data (marevan, coumadin, varfarina ou marcumar)?

SIM NÃO NÃO SE LEMBRA/NÃO SABE

7.3 Anexo 3

Termo de consentimento

Título do estudo: Avaliação de fatores associados à recorrência de trombose venosa

Por meio deste documento gostaríamos de convidá-lo (a) participar deste projeto de pesquisa, que tem como objetivo avaliar o perfil dos pacientes que apresentaram ou apresentarão recorrência de trombose venosa. Para os devidos esclarecimentos foi elaborado um roteiro de perguntas e respostas. Por meio dele será possível compreender os procedimentos e as informações essenciais sobre sua participação. Um profissional da área de saúde irá auxiliá-lo na compreensão de cada um dos pontos descritos abaixo.

1-TÍTULO: QUAL O NOME DO ESTUDO?

Avaliação de fatores associados à recorrência de trombose venosa

2-INTRODUÇÃO: O QUE É TROMBOSE, TROMBOFILIAS E TROMBOELASTOMETRIA?

Nosso sangue possui a capacidade de permanecer fluido (líquido) dentro dos vasos (veias e artérias) e de coagular quando estes vasos sofrem ruptura. A formação do coágulo dentro do vaso, obstruindo seu fluxo, é chamada de trombose. O uso dos anticoagulantes é útil para a prevenção de novos episódios de trombose e para evitar que o trombo existente aumente de tamanho. O próprio organismo é quem vai “dissolver o coágulo” (fibrinólise).

Chamamos de trombofilia a tendência ao desenvolvimento de trombose, embora, nem sempre alguém que possui trombofilia terá trombose. Vários fatores estão associados a trombose venosa, assim como com a sua repetição (recorrência).

3-JUSTIFICATIVA: POR QUE VAMOS FAZER ESTE ESTUDO?

O presente estudo propõe avaliar a recorrência de trombose na população de pacientes acompanhados no Ambulatório de Hemostasia do HC UFMG em associação com fatores clínicos, presença de fatores desencadeantes, história familiar para trombose e uso de anticoagulante oral e seu nível de anticoagulação no momento da recorrência de trombose. Esta associação é conhecida para alguns destes fatores de acordo com dados da literatura internacional. Entretanto, de forma geral, são bastante escassos os dados deste tipo de estudo na população brasileira.

4-SUJEITOS DA PESQUISA: QUEM PODE PARTICIPAR?

Qualquer pessoa que tiver tido um ou mais episódios de trombose venosa profunda ou tromboembolismo pulmonar confirmado por método de imagem, que concorde em participar do estudo.

5-PROCEDIMENTO I: COMO PARTICIPAR?

Caso você aceite participar, você deverá:

5.1- Assinar os documentos que comprovam sua livre e consciente participação;

5.2- Responder perguntas sobre seus dados pessoais (nome, endereço, filiação e etc) e sobre sua doença.

5.3- Ser submetido a um exame clínico

5.4- Ser submetido a coleta de uma amostra de sangue (15 mL).

6-PROCEDIMENTOS II: O QUE SERÁ FEITO COM O SANGUE E AS INFORMAÇÕES?

6.1- Sua amostra de sangue será usada para a realização de exames da coagulação. É importante esclarecer que não faremos nenhum outro tipo de exame senão aqueles destinados a estudar fatores de risco para trombose além de fatores relacionados ao risco de recorrência de trombose. Uma amostra de DNA permanecerá armazenada e poderá ser utilizada em projetos de pesquisa futuros mediante sua aprovação e/ou do(s) comitê(s) de ética.

6.2- As perguntas que você responder serão úteis para relacionar a trombose, os fatores de risco e desencadeantes com a recorrência da trombose. Seus dados somente serão conhecidos pelos profissionais ligados diretamente ao projeto.

7-RESULTADOS: QUAL O DESTINO DOS RESULTADOS?

Os resultados de seus exames serão repassados a você por um profissional especializado e capacitado no ambulatório de hemostasia do Hospital das Clínicas da UFMG. Ele lhe dará todas as explicações sobre seus riscos de recorrência da trombose. Você e/ou sua família também têm o direito de não ser informado do resultado, caso seja essa a escolha.

8-DESCONFORTO/RISCOS: EXISTE ALGUM PERIGO EM PARTICIPAR DESTA PESQUISA?

Somente riscos menores relacionados à coleta de sangue. Pode ocorrer algum mal estar passageiro decorrente de nervosismo, assim como o desconforto da dor provocada pela picada de uma agulha. Existe a possibilidade de ocorrência de pequenas manchas arroxeadas no local da coleta de sangue.

A coleta será realizada em ambiente adequado, por profissional habilitado para realizar o procedimento segundo as normas técnicas necessárias e com capacidade para atendê-lo em qualquer eventualidade.

9-BENEFÍCIOS: POR QUE É IMPORTANTE PARTICIPAR?

O conhecimento sobre o risco de recorrência da trombose é extremamente importante na avaliação do risco versus benefício de se usar o anticoagulante oral por tempo prolongado ou indefinidamente. Este estudo vai permitir um maior conhecimento sobre estes riscos, possibilitando um acompanhamento mais seguro dos pacientes, com definições mais precisas sobre o tempo de uso do anticoagulante oral.

10-ACOMPANHAMENTO/ASSISTÊNCIA: O PARTICIPANTE PODE TER ALGUM PROBLEMA DE SAÚDE POR CAUSA DA PESQUISA?

O presente estudo tem caráter diagnóstico e, portanto, não oferece riscos ao bem estar físico de seus participantes a não ser aqueles relacionados à coleta. Não existe o uso de qualquer medicamento ou a indicação de qualquer procedimento médico em função da pesquisa. Também não existe nenhum mal estar ou agravo físico decorrentes dos exames que serão realizados no laboratório.

11-LIBERDADE DE RECUSAR: O PARTICIPANTE PODE RECUSAR-SE A PARTICIPAR?

Sua participação neste estudo é totalmente voluntária. Você tem a liberdade e o direito de recusar sua participação sem prejuízo de qualquer tipo de atendimento médico ou de qualquer outra natureza que você usualmente recebe no ambulatório de hemostasia.

12-CONFIDENCIALIDADE: A IDENTIDADE E OS RESULTADOS SERÃO SIGILOSOS?

Durante toda a realização da pesquisa, sua identidade será mantida em total sigilo, pelos pesquisadores, pelas instituições e pelos executores que trabalham no estudo. Os resultados dos procedimentos executados serão analisados e alocados em tabelas, figuras ou gráficos que serão divulgados em palestras, conferências, periódicos científicos ou outra forma de divulgação que propicie o repasse dos conhecimentos para a sociedade e para as autoridades normativas em saúde de acordo com as normas/leis reguladoras a que estão submetidas este estudo. Entretanto, em nenhum momento seu nome será exposto ou divulgado.

13-RETIRADA DO CONSENTIMENTO: É POSSÍVEL DESISTIR DE PARTICIPAR?

O participante tem o direito, em qualquer momento ou etapa da pesquisa, de retirar seu consentimento e suspender sua participação sem que isso afete de modo negativo seu atendimento.

14-INDENIZAÇÃO/RESSARCIMENTOS: O PARTICIPANTE TEM GASTOS?

Todos os procedimentos realizados são inteiramente gratuitos. Sua participação é voluntária e não remunerada.

15-PESQUISADORES RESPONSÁVEIS: QUAIS SÃO OS COORDENADORES DESTE ESTUDO?

15.1-Dr. Daniel Dias Ribeiro: Médico, membro do serviço de hematologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais.

Telefone para contato: 31-34099399

Endereço Eletrônico: ddribeiro@terra.com.br

15.2-Dra. Suely Meireles Rezende: Professora Adjunta da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais.

Telefone para contato: 31-34099746

Endereço Eletrônico: srezende@medicina.ufmg.br

Nota importante : os telefones e endereço eletrônicos acima estão à disposição dos participantes para quaisquer esclarecimentos

16-DECLARAÇÃO DE CONSENTIMENTO

Eu,.....

Certifico que recebi uma cópia deste Termo de Consentimento, que fui devidamente informado de seu conteúdo e esclarecido quanto aos seus propósitos. Atesto, ainda, que estou de acordo com a realização do estudo e, portanto, autorizo a execução do trabalho de pesquisa, com a minha colaboração, espontaneamente.

Belo Horizonte - Dia _____ Mês _____ Ano _____

.....
Assinatura/ Impressão dactiloscópica

.....
Daniel Dias Ribeiro - CRMMG 29391

Telefone de contato: 31-34099399

Comitê de Ética UFMG: Unidade Administrativa II (prédio da FUNDEP), 2º andar, sala
2005 - CEP 31270-901 - Telefone: 3409-4592 – BH/MG



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP

Parecer N°. ETIC 300/08

**Interessado(a): Profa. Suely Meireles Rezende
Departamento de Clínica Médica
Faculdade de Medicina - UFMG**

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG - COEP aprovou, no dia 6 de agosto de 2008, o projeto de pesquisa intitulado "**Avaliação de fatores associados à recorrência de trombose venosa**" bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'M. T. Marques Amaral', with a large, stylized flourish at the end.

**Profa. Maria Teresa Marques Amaral
Coordenadora do COEP-UFMG**




FACULDADE DE MEDICINA
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO
Av. Prof. Alfredo Balena 190 / sala 533
Belo Horizonte - MG - CEP 30.130-100
Fone: (031) 3409.9641 FAX: (31) 3409.9640



DECLARAÇÃO


A Comissão Examinadora, abaixo assinada, composta pelos Professores Doutores Sandhi Maria Barreto, Willem M. Lifering, Antônio Luiz Pinho Ribeiro, Maria das Graças Carvalho, Vania Morelli, Telma Gadelha, aprovou a tese de doutorado: "AVALIAÇÃO DE FATORES ASSOCIADOS À RECORRÊNCIA DE TROMBOSE VENOSA", apresentado pelo mestrando DANIEL DIAS RIBEIRO, para obtenção do título de Doutor em Saúde do Adulto, pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto – área de concentração em Ciências Clínicas, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, realizada em 02 de março de 2012.


Prof. Sandhi Maria Barreto
Coorientadora


Prof. Willem M. Lifering
Coorientador


Prof. Antônio Luiz Pinho Ribeiro


Prof. Maria das Graças Carvalho


Prof. Vania Morelli


Prof. Telma Gadelha

7.6 Anexo 6



FACULDADE DE MEDICINA
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO

Av. Prof. Alfredo Balena 190 / sala 533
Belo Horizonte - MG - CEP 30.130-100
Fone: (031) 3409.9641 FAX: (31) 3409.9640



ATA DA DEFESA DE TESE DE DOUTORADO DE **DANIEL DIAS RIBEIRO**, nº de registro 2008685742.

Às nove horas do dia 02 de março de dois mil e doze, reuniu-se na Faculdade de Medicina da UFMG, a Comissão Examinadora de tese indicada pelo Colegiado do Programa, para julgar, em exame final, o trabalho intitulado: **“AVALIAÇÃO DE FATORES ASSOCIADOS À RECORRÊNCIA DE TROMBOSE VENOSA”**, requisito final para a obtenção do grau de Doutor em Saúde do Adulto, pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto – área de concentração em Ciências Clínicas. Abrindo a sessão, a Presidente da Comissão, Profa. Sandhi Maria Barreto, após dar a conhecer aos presentes o teor das normas regulamentares do trabalho final passou a palavra ao candidato para apresentação de seu trabalho. Seguiu-se a arguição pelos examinadores, com a respectiva defesa do candidato. Logo após, a Comissão se reuniu sem a presença do candidato e do público para julgamento e expedição do resultado final. Foram atribuídas as seguintes indicações:

Profa. Sandhi Maria Barreto/coorientadora	Instituição: UFMG	Indicação: <u>Aprovado</u>
Prof. Willem M. Lifering	Instituição: UFMG	Indicação: <u>APROVADO</u>
Prof. Antônio Luiz Pinho Ribeiro	Instituição: UFMG	Indicação: <u>APROVADO</u>
Profa. Maria das Graças Carvalho	Instituição: UFMG	Indicação: <u>APROVADO</u>
Profa. Vania Morelli	Instituição: UNIFESP	Indicação: <u>APROVADO</u>
Profa. Telma Gadelha	Instituição: UFRJ	Indicação: <u>APROVADO</u>

Pelas indicações, o candidato foi considerado APROVADO.

O resultado final foi comunicado publicamente ao candidato pelo Presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, a Presidente encerrou a sessão e lavrou a presente ATA, que será assinada por todos os membros participantes da Comissão Examinadora. Belo Horizonte, 02 de Março de 2012.

Profa. Sandhi Maria Barreto / coorientadora [Assinatura]
Prof. Willem M. Lifering / coorientador [Assinatura]
Prof. Antônio Luiz Pinho Ribeiro [Assinatura]
Profa. Maria das Graças Carvalho [Assinatura]
Profa. Vania Morelli [Assinatura]
Profa. Telma Gadelha [Assinatura]
Profa. Teresa Cristina de Abreu Ferrari/Coordenadora [Assinatura]

Obs.: Este documento não terá validade sem a assinatura e carimbo do Coordenador.

Obs.: Este documento não terá validade sem a assinatura e carimbo do Coordenador.

Profª Teresa Cristina de Abreu Ferrari
Coord. PG. em Ciências Aplicadas
à Saúde do Adulto
Faculdade de Medicina / UFMG