UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA

Roberto Fiório Pecorari

FATORES DETERMINANTES NA RECANALIZAÇÃO DA TROMBOSE VENOSA PROFUNDA. ESTUDO RETROSPECTIVO.

PIRACICABA - SP
2019

Roberto Fiório Pecorari

FATORES DETERMINANTES NA RECANALIZAÇÃO DA TROMBOSE VENOSA PROFUNDA. ESTUDO RETROSPECTIVO.

Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia de Piracicaba da Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de Mestre em Odontologia, na Área de Farmacologia, Anestesiologia e Terapêutica

Orientador: Prof. Dr. Francisco Carlos Groppo

Este exemplar corresponde à versão final da dissertação defendida pelo aluno Roberto Fiório Pecorari e orientada pelo Prof. Dr. Francisco Carlos Groppo

PIRACICABA – SP
2019

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Odontologia de Piracicaba
Marilene Girello - CRB 8/6159

P339f

Pecorari, Roberto Fiório, 1971-
Fatores determinantes na recanalização da trombose venosa profunda. Estudo retrospectivo / Roberto Fiório Pecorari. – Piracicaba, SP : [s.n.], 2019.

Orientador: Francisco Carlos Groppo.
Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Odontologia de Piracicaba.

1. Trombose venosa. 2. Anticoagulantes. 3. Rivaroxabana. 4. Varfarina. I. Groppo, Francisco Carlos, 1966-. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Odontologia de Piracicaba. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Determining factors in the recanalization of deep venous thrombosis. Retrospective study
Palavras-chave em inglês:
Venous thrombosis
Anticoagulants
Rivaroxaban
Warfarin
Área de concentração: Farmacologia, Anestesiologia e Terapêutica
Titulação: Mestre em Odontologia
Banca examinadora:
Francisco Carlos Groppo [Orientador]
Rogério Heládio Lopes Motta
Sidney Figueroba Raimundo
Data de defesa: 08-08-2019
Programa de Pós-Graduação: Odontologia

Identificação e informações acadêmicas do(a) aluno(a)
- ORCID do autor: https://orcid.org/0000-0002-1911-3676
- Currículo Lattes do autor: http://lattes.cnpq.br/9851482490573513

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
Faculdade de Odontologia de Piracicaba

A Comissão Julgadora dos trabalhos de Defesa de Dissertação de Mestrado, em sessão pública realizada em 08 de Agosto de 2019, considerou o candidato ROBERTO FIÓRIO PECORARI aprovado.

PROF. DR. FRANCISCO CARLOS GROPPO

PROF. DR. ROGÉRIO HELÁDIO LOPES MOTTA

PROF. DR. SIDNEY FIGUEROBA RAIMUNDO

A Ata da defesa, assinada pelos membros da Comissão Examinadora, consta no SIGA/Sistema de Fluxo de Dissertação/Tese e na Secretaria do Programa da Unidade.

Dedicatória

Dedico esta tese a minha esposa e companheira, Vanessa Gallego Arias Pecorari que sempre incentivou e ajudou na conclusão de um sonho que parecia ser impossível.
Aos meus filhos Lucas e Rafael que sempre me deram carinho e forças para trilhar este caminho, apresentando compreensão com a ausência do pai.
Aos meus pais, Flávio *(in memorian)* e Gilda pela educação que me proporcionaram e pelos exemplos de retidão e seriedade. E sobretudo a Deus que me concedeu forças e sabedoria, colocando tantas pessoas especiais em meu caminho

Agradecimentos

Agradeço à Universidade Estadual de Campinas, por meio do Reitor, Prof. Dr. Marcelo Knobel.

À Faculdade de Odontologia de Piracicaba (FOP – UNICAMP), na pessoa do seu Diretor, Prof. Dr. Francisco Haiter Neto.

Ao departamento de Farmacologia, Anestesiologia e Terapêutica,em especial ao chefe de departamento, orientador, amigo e conselheiro Prof. Dr. Francisco Carlos Groppo. Meus sinceros agradecimentos, pois sem sua dedicação e paciência, esta fase da minha vida não teria sido cumprida.

Aos professores da Área de Farmacologia, Anestesiologia e Terapêutica, Profa. Dra. Maria Cristina Volpato, Prof. Dr. Pedro Luiz Rosalen, Prof. Dr. Eduardo Dias de Andrade, Prof. Dr. José Ranali, e a todos os docentes do Programa de Pós-Graduação em Odontologia de Piracicaba.

Aos meus amigos de jornada na pós-graduação, Klinger, Diego Romário, Rafaela e Fernanda, que fizeram parte da minha vida, pelos conselhos e pela amizade.

À minha família que sempre esteve ao meu lado, apoiando com muita paciência, com muito apoio e acreditando em minha capacidade.

À Maria Elisa dos Santos, secretária eficiente, sempre prestativa com sua delicadeza e generosidade, por sempre nos ajudar nas questões burocráticas. O meu sincero e afetuoso obrigado.

Aos amigos e pessoas que embora não citadas colaboraram e incentivaram, para que este trabalho fosse realizado.

RESUMO

O objetivo desse estudo consistiu em correlacionar fatores determinantes na recanalização de veias afetadas pela trombose venosa profunda (TVP), em pacientes submetidos ao uso de rivaroxabana ou ao tratamento convencional com enoxaparina/varfarina. Foi realizado um estudo observacional retrospectivo utilizando os prontuários médicos de pacientes com TVP, em três hospitais de Piracicaba. Cento e três pacientes, os quais se enquadraram nos critérios de inclusão e exclusão, foram divididos em dois grupos: aqueles tratados com a rivaroxabana e os tratados com varfarina. Foram colhidas informações quanto ao sexo, idade, RNI (relação normatizada internacional), ancestralidade, escolaridade, presença de tumor e seu estadiamento, tabagismo, doenças associadas, uso de medicação, presença de sinais e sintomas e o tempo de internação para o tratamento da TVP. A recanalização foi confirmada por meio de imagens de duplex venoso dos membros inferiores, obtidos no terceiro mês de tratamento. A recanalização foi verificada em 59,2% dos 103 pacientes, independentemente do tratamento. A regressão logística múltipla demonstrou que os pacientes que utilizaram rivaroxabana apresentaram três vezes mais chance de recanalização do que aqueles que usaram a varfarina, sendo que os pacientes com recanalização apresentam cinco vezes mais chance de não apresentarem sinais e sintomas de síndrome pós-flébica. Além disso, o tempo de internação e o custo foi significativamente maior para a varfarina quando comparado com a rivaroxabana. Concluiu-se que recanalização em pacientes com TVP se mostrou dependente do uso da rivaroxabana, a qual se mostrou mais adequada para o tratamento da TVP do que a varfarina.

Palavras-chave: Trombose venosa profunda, rivaroxabana, varfarina.

Abstract

The aim of this study was to correlate determinant factors in the recanalization of veins affected by deep venous thrombosis (DVT) in patients submitted to rivaroxaban and conventional treatment with enoxaparin/warfarin. A retrospective observational study was carried out using the medical records of patients with DVT at three hospitals in Piracicaba. Patients were divided into two groups: those treated with rivaroxaban and those treated with warfarin. Data on gender, age, RNI, ancestry, schooling, presence of tumor and its staging, smoking, associated diseases, medication use, presence of signs and symptoms, and length of hospital stay for DVT were collected. Patients were evaluated for recanalization using venous duplex imaging of the lower limbs, obtained in the third month of treatment. A total of 103 patients with DVT were observed, and 59.2% of them were recanalized. Multiple logistic regression showed that patients using rivaroxaban were three times more likely to be recanalized than those using warfarin, and patients with recanalization were five times more likely to have no signs and symptoms. In addition, length of hospital stay and cost were significantly higher for warfarin compared to rivaroxaban. It was concluded that rivaroxaban was more adequate for the treatment of DVT than warfarin.

Key words: Deep venous thrombosis, rivaroxaban, warfarin

Lista de abreviações:

TVP – Trombose Venosa Profunda

EP – Embolia Pulmonar

IVC – Insuficiência Venosa Profunda

FDA – Food & Drugs Administration

CID – Código Internacional de Doenças

TP – Tempo de Protrombina

RNI – Relação Normatizada Internacional

CYP – Citocromo

NI – Não informado

SUMÁRIO

1. Introdução.....11

2. Revisão da literatura.....14

2.1 Patologia.....14

2.2 Histórico.....15

2.3 Cascata de Coagulação.....17

2.4 Anticoagulantes.....18

2.5 Efeito do tratamento.....22

3. Proposição.....23

4. Material e Métodos.....24

4.1 Delineamento do estudo.....24

4.2 Amostragem.....24

4.3 Aspectos éticos e critérios de inclusão e exclusão.....26

4.4 Análise estatística.....29

5. Resultados.....31

6. Discussão.....38

7. Conclusão.....43

8. Referências.....44

Anexos.....49

Anexo 1 - Solicitação de Isenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido...49

Anexo 2 – Relatório final de similaridade.....51

Anexo 3 – Certificado do Comitê e Ética em Pesquisa.....52

1. Introdução

A trombose venosa profunda é a oclusão de veias musculares provocada pela formação de trombos, normalmente iniciadas nos seios valvares, apresentando grande relevância na população geral. Estima-se que a incidência na população mundial seja de 0,78 casos novos para cada 1.000 habitantes (Heit et al, 2017). É particularmente importante, por apresentar maior incidência, em pacientes com outros fatores de risco, tais como, uso de anticoncepcionais, cirurgias de grande porte, ortopédicas, abdominais, plásticas, oncológicas, imobilizações, pacientes acamados, trombofilias e pacientes em tratamento oncológico (Halámková & Penka, 2017; Ibrahim et al, 2018).

Uma das complicações da trombose venosa profunda (TVP) é a embolia pulmonar (EP), que apresenta uma incidência de até 50% dos pacientes acometidos por tal patologia. Isto significa diminuição da capacidade pulmonar em alguns casos, levando a sequelas graves, com possibilidade de limitação da força de trabalho e impossibilidades de retorno a atividades laborais. Parte dos pacientes acometidos terá evolução desfavorável, culminando em óbitos (Klok et al, 2019).

Esta patologia ainda apresenta altos riscos de morbidade local, através do surgimento de insuficiência venosa crônica (IVC), também conhecida como síndrome pós flebítica (Jeraj et al, 2017). Esta síndrome traz como consequência o aparecimento de dores, edemas, alterações tróficas dos membros inferiores e em casos mais extremos, mas não raros, aparecimento de feridas de difícil tratamento e recorrentes. Inevitavelmente, pacientes em idade produtiva afastar-se-ão de atividades laborais, tornar-se-ão incapazes, com afastamentos frequentes, com prejuízo pessoal e coletivo ou até mesmo aposentadorias precoces (Rabinovich & Kahn , 2014).

O tratamento padrão para trombose venosa profunda consiste no uso inicial de enoxaparina, com efeito imediato da anticoagulação, com sobreposição do uso de varfarina durante os primeiros dias. Quando o nível de anticoagulação for atingido, haverá suspensão da enoxaparina e o uso do medicamento antivitamina K. Seu uso será diário durante 3 a 6 meses (Jeraj et al, 2017). Este esquema posológico necessita periodicamente de controle, o qual é realizado por exame de sangue (RNI), pelo teste da atividade de protrombina/relação normatizada internacional (Janzic et al, 2015).

Este tratamento ainda apresenta outras dificuldades, como interações medicamentosas e alimentares frequentes, com irregularidade de absorção (Leite et al, 2016). Devido a estas particularidades, a coleta de sangue periódica se faz necessária para controle e ajuste de doses, incrementando custos e gerando desconforto ao paciente (Janzic et al, 2015).

Devido a limitações descritas, a busca por novas drogas para o tratamento da trombose tornou-se alvo de incessantes estudos, culminando com o aparecimento de novos medicamentos, porém, somente após aproximadamente 6 décadas (Perzborn et al, 2011).

A nova era dos anticoagulantes iniciou-se em 2004, quando a melagatrana e ximelagatrana foram aprovadas pelo FDA (food & drug administration). Porém, seu uso limitou-se apenas a 2 anos, por apresentar hepatotoxicidade, com quatro casos de hepatite fulminante, sendo retirado do mercado (Gustafsson et al, 2005).

Em 2011, a rivaroxabana foi aprovada para uso como anticoagulante, como inibidor do fator Xa. Após seu lançamento, outras drogas inibidoras do fator Xa (apixabana e edoxabana) e inibidores do fator IIa (dabigatrana) também surgiram. Porém, a rivaroxabana apresenta papel de importante destaque pois é a segunda droga mais comercializada no

Brasil (Guia da Farmácia, 2018). Apresenta como característica eficácia semelhante ao tratamento padrão, com menor risco de sangramento, tornando-a uma droga mais segura no tratamento de patologias pró coagulantes (Cohen et al, 2017).

Estudos comparativos entre o tratamento padrão, composto pela enoxaparina e varfarina, com a rivaroxabana mostram equivalência em eficácia, porém com risco diminuído de sangramento para o segundo grupo (Kohsaka et al, 2017). Porém, a eficácia da recanalização não se encontra bem definida (Prandoni et al, 2017). Contudo, a recanalização das veias apresenta relação direta com a não ocorrência da síndrome pós flebítica (Jeraj et al, 2017), motivando este presente estudo a correlacionar fatores diretos e indiretos que possam interferir na recanalização e minimizar a incidência de síndrome pós flebítica.

No entanto, outras dúvidas surgiram, tal como quanto à eficácia da recanalização do leito venoso acometido e da evolução da qualidade de vida dos indivíduos acometidos pela patologia. A escassez de estudos clínicos levou ao desenvolvimento deste trabalho, procurando avaliar a taxa de recanalização da trombose venosa profunda, em grupos de pacientes tratados com enoxaparina/varfarina comparados a outro grupo tratados com a rivaroxabana.

2. Revisão da Literatura

2.1 Patologia

A trombose venosa profunda é uma patologia de grande relevância médica, apresentando alta incidência na população geral (Heit et al, 2018). Trata-se da coagulação intravascular de veias profundas, predominantemente em membros inferiores.

Isto se apresenta quando há uma quebra na Tríade de Virchow (1856), ou seja, quando há aumento da coagulabilidade sanguínea, como nas trombofilias e em pacientes oncológicos, na estase sanguínea, como em pacientes acamados ou submetidos a cirurgias com restrições na movimentação e quando há lesão endotelial, como em punções venosas (Bagot & Arya, 2018).

Estes coágulos levam ao aparecimento de uma reação inflamatória local, provocando dor no membro acometido. Dificulta o retorno venoso desenvolvendo edema da região, com mudança de coloração e aumento da temperatura pela estase sanguínea que são os principais sintomas agudos da doença (Di Nisio et al, 2018).

Ainda na fase aguda, pelos trombos não possuírem aderência à parede dos vasos e pela ação da contratilidade muscular à movimentação, surge o risco do descolamento de fragmentos destes com a migração para os pulmões, o que é conhecido como embolia pulmonar. Esta complicação ocorre em cerca de 50% dos pacientes com trombose venosa profunda. Sequelas graves poderão surgir, com limitação da capacidade funcional pulmonar e em casos mais graves, o óbito (Klok et al, 2019).

Na fase crônica da doença, o surgimento de alterações locais com destruição da parede venosa e de suas válvulas ou até mesmo a não recanalização dos vasos pode causar a síndrome pós flebítica (Jeraj et al, 2017). Esta temida sequela influencia o retorno

venoso, produzindo edema, peso, cansaço, alterações tróficas da pele do membro e em casos mais graves, o surgimento de úlceras de difícil cicatrização e de alta frequência de recorrência (Leite et al , 2016).

Com a finalidade de redução do risco de morte na embolia pulmonar e das sequelas causadas pelas alterações locais da síndrome pós flebítica, tratamentos com anticoagulantes foram propostos (Di Nisio,2017).

2.2 Histórico

A Heparina foi descoberta acidentalmente em Baltimore, EUA, em 1916, por um aluno do segundo ano de medicina, quando os seus esforços seriam para a descoberta de pró coagulantes, substâncias mais interessantes para uso na 1ª Grande Guerra (Wardrop & Keeling, 2008).

Abandonada durante 2 anos, os estudos foram retomados por Howel, que isolou uma substância aparentemente distinta daquela isolada dois anos antes. Esta substância foi denominada de Hepar, prefixo derivado do grego que significa fígado, tecido onde foi inicialmente isolado (Wardrop & Keeling, 2008).

A substância hidrossolúvel começou a ser comercializada então, mas produzindo muitos efeitos colaterais. A partir deste marco, inúmeros foram os esforços pelo mundo na tentativa de purificação da substância, quando apenas em 1933, Charles e Scott atingiram um grau de pureza suficiente para a diminuição considerável de seus efeitos colaterais (Wardrop & Keeling, 2008).

A enoxaparina é a despolimerização controlada da heparina (~15.000 Daltons) para porções menores e mais homogêneas (4.000-5.000 Daltons). Possui um início de ação mais lento, porém com menos efeitos colaterais e com mais facilidade no controle da

anticoagulação. Seu mecanismo de ação farmacológico é semelhante ao da heparina, não ultrapassando a barreira placentária e foi aprovada para o uso pela Food and Drug Administration (FDA) em 1993 (Hao et al, 2019).

A varfarina foi descoberta também acidentalmente em 1920, quando o gado do Canadá e norte dos Estados Unidos começou a morrer, sem causa definida. Questionando a dieta dos animais, chegou-se à conclusão que um trevo, quando mofado e presente na alimentação destes, seria a causa do distúrbio de coagulação, chamado na época de defeito da protrombina plasmática (Schofield, 1924; Roderick, 1931)

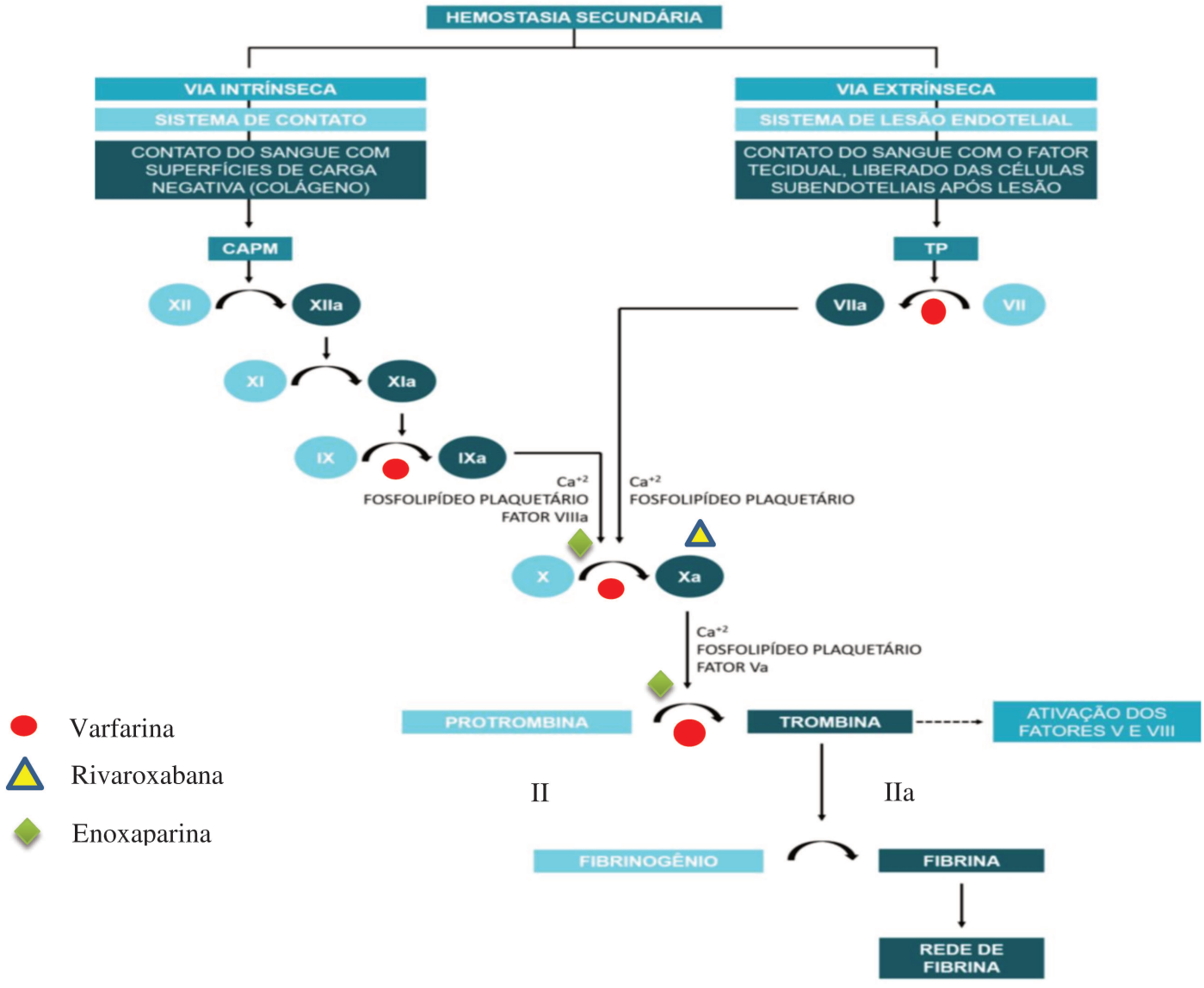
Na década de 40, esta substância foi utilizada como raticida. Após seu sucesso como veneno, o Coumadin foi desenvolvido a partir deste composto. Esta substância foi aplicada para uso clínico com anticoagulante (Overman et al, 1942).

Apenas em 1941, o composto ativo, dicumarol, realmente foi identificado por Mark Stahmann e, como seus estudos foram financiados pela Wisconsin Alumni Research Foundation (WARF), seus direitos de patente foram cedidos a esta empresa (Last et al, 2002).

A rivaroxabana é um anticoagulante oral que foi descoberto nos laboratórios da Bayer em Wuppertal, na Alemanha, nos anos de 2000 e aprovada pela FDA em 2011. Apresenta rápida absorção e alta biodisponibilidade, sem a necessidade de monitoramento da coagulação. Desenvolvida para alta segurança em idosos e inicialmente para uso na fibrilação atrial, foi ampliado seu campo de ação como anticoagulante geral, inclusive para uso de tratamento e prevenção de doenças venosas (Perzborn et al, 2011).

2.3 Cascata de coagulação

Conforme esquema da Figura 1, podemos observar os sítios de atuação das drogas, sendo que a varfarina atua sobre os fatores II (protrombina), VII, IX e X, a rivaroxabana sobre o fator Xa (Altay et al, 2017), onde ocorre a conversão das vias intrínsecas e extrínsecas e da enoxaparina sobres os fatores X e II (Hao et al, 2019).



Fonte: Adaptado de www.centerlab.com

Figura 1. Cascata de coagulação.

2.4 Anticoagulantes

O tratamento padrão para trombose venosa profunda consiste no uso inicial de enoxaparina, com efeito imediato para a anticoagulação em pacientes com tromboembolismo venoso, seguido do uso de medicações antivitamina K, após uma sobreposição de 5 dias das drogas (Jeraj et al, 2016). A molécula de enoxaparina é um polissacarídeo da família dos glicosaminoglicanos, tem peso molecular médio de 4.500 Daltons, de administração exclusivamente parenteral, com absorção completa, e biodisponibilidade aproximadamente de 100%. Além disso, apresenta ação direta sobre a protrombina (fator II), com pico de ação entre 3 a 5 horas após a administração. Apresenta moderada ligação com proteínas plasmáticas e uma grande parte livre para exercer seu mecanismo de ação. Apresenta atividade substancial durante um período de 12 horas e é metabolizada no fígado via dessulfatação ou polimerização, com excreção de cerca de 40% via renal (Hao et al, 2019).

Esta droga é essencial para o início do tratamento devido a seu mecanismo de ação imediato. Entretanto, por ser uma droga de administração exclusivamente via parenteral, pode proporcionar desconforto aos pacientes e limita sua utilização ambulatorialmente (Jupalli & Iqbal, 2019).

Após este início de tratamento, segue o uso de antivitamina K, em um período de 3 a 6 meses, como terapia de padrão. Em casos específicos, onde o risco da TVP persiste ou a principal suspeita da causa da trombose persiste a terapia é prolongada (Bona et al., 1997).

Seu mecanismo de ação é baseado na antagonização da vitamina K, inibindo redutases, envolvidas na síntese de hidroquinona, a partir do epóxido (principalmente a epóxido-redutase). Esta inibição contribui para a secreção de proteínas hepáticas

descarboxiladas ou parcialmente descarboxilada, apresentando redução da atividade biológica entre 10 a 40% do normal. Porém, as proteínas já circulantes plenamente carboxiladas não sofrem ação da varfarina. Isto implica na diminuição entre 30 a 50% da quantidade de fatores da cascata de coagulação circulantes, dependentes de vitamina K para sua produção (Fatores II, VII, IX e X) (Rishavy et al, 2018).

Devido à quebra do ciclo da síntese da vitamina K, seus fatores apresentarão novo equilíbrio plasmático dependendo da velocidade de depuração individual somando-se a meia-vida específica de cada fator (Teles et al, 2012).

Como a meia-vida de alguns fatores é longa, como por exemplo o fator II (59 horas) e de outros fatores é relativamente curta, tal como o fator VII (6 horas), o tempo de protrombina (TP) só deve ser estabilizado após alguns dias, sendo em média de 40 horas (Teles et al, 2012).

Sua absorção no trato gastrointestinal é quase que completa quando administrada em jejum, porém reduzida significantemente com a presença de alimentos. Seu pico de concentração plasmática ocorre após aproximadamente 1 hora, mas devido ao seu mecanismo de ação peculiar, não é coincidente com o seu efeito farmacológico (Teles et al, 2012).

Este medicamento apresenta forte ligação com albumina. Por se tratar de uma mistura racêmica e enantiômeros R e S, são metabolizados em locais distintos, sendo a forma R nos CYP1A2, CYP2C19 e CYP3A4, enquanto a forma S no CYP2C9. Seus metabólitos inativos são excretados pela urina e fezes com meia vida variando entre 25 a 60 horas, com média de 40 horas. A duração de seus efeitos é de 2 a 5 dias (Hirshet al, 2001).

A presença de alimentos interfere de forma significativa na absorção da varfarina e pela sua metabolização apresentar sítios similares à de vários outros medicamentos de uso frequente, fortes interações medicamentosas são observadas com antibióticos, anti-inflamatórios, antifúngicos, antiácidos, entre outros (Guidoni et al, 2016) e a manutenção deste na faixa terapêutica torna-se um desafio. Devido a esta particularidade, as dosagens repetidas da atividade de protrombina para adequação e para manutenção de níveis terapêuticos se fazem indispensáveis, trazendo mais desconforto aos pacientes e aumento de custos. Existe ainda a necessidade de evitar a ingestão próximo a refeições, sendo que a varfarina deve ser ingerida em jejum (Date et al, 2016).

Os anticoagulantes inibidores da ativação do fator X da cascata de coagulação, com utilização mais recente na prática clínica, mostram-se efetivos no tratamento dos eventos tromboembólicos em alguns grupos de pacientes, com redução dos problemas relacionados ao uso da varfarina e suposta melhora na resposta da recanalização dos vasos acometidos. Acredita-se que a melhor estabilidade e a rápida ação desta classe de medicação sejam causas responsáveis por uma recanalização mais rápida e eficaz, poupando assim a parede e as válvulas venosas (Prandoni at al, 2017). No entanto, estes fármacos ainda necessitam de estudos para avaliação de sua real eficácia em grupos específicos de pacientes.

A rivaroxabana é absorvida em sua forma ativa pelo intestino delgado proximal, em quase sua totalidade, com pico plasmático de cerca de 2 a 4 horas. Sua biodisponibilidade é de 80 a 100%. Apresenta afinidade pelas proteínas plasmáticas, com ligação de 92 a 95%. Sua ação é direta sobre o fator X, onde ocorre conversão das vias intrínsecas e extrínsecas da cascata de coagulação, apresentando um efeito pleno após poucas horas de sua administração. É metabolizado por meio de CYP3A4, CYP2J2 e por mecanismos

independentes a CYP, sofrendo, portanto, menos interações medicamentosas. Aproximadamente 2/3 do fármaco sofre metabolização, sendo metade excretado pelos rins e a outra metade através das fezes. Cerca de 30% é excretado de forma inalterada pelos rins. Apresenta depuração lenta de 10 L/hora, apresentando uma meia vida de 5 a 9 horas (Kvasnicka et al, 2017).

A classe dos inibidores do fator X foi inicialmente criada para tratamento de fibrilação atrial em pacientes idosos (Altay et al, 2017). Devido à eficácia e segurança nesses indivíduos, novos estudos foram realizados para ampliação do uso dessa classe farmacológica, tais como prevenção e tratamento de trombose venosa profunda (TVP) e tromboembolismo pulmonar (TEP) (Granero et al, 2016).

A partir disto, surgiram estudos comprovando que a eficácia era similar ao padrão enoxaparina, com a vantagem de apresentar tendência a um menor risco de sangramentos maiores, menores e clinicamente significantes (Pandoni et al, 2014). Verificou-se também um menor tempo de internação, sem o desconforto de aplicação parenteral, com menor interação alimentar e medicamentosa, sem necessidade de controle laboratorial (Roberts et al, 2015).

O tratamento padrão estabelecido atualmente para TVP é realizado com enoxaparina e varfarina. No entanto, a utilização de rivaroxabana como monoterapia foi também aprovada para o tratamento de TVP, mostrando superioridade na diminuição de eventos hemorrágicos, com eficácia similar ao tratamento padrão.

Contudo, a resposta da eficácia no tratamento e na recanalização das veias ainda não se encontra bem estabelecido (Jeraj et al,2016).

2.5 Efeito do tratamento

A predominância da síndrome pós flebítica é de 48% em pacientes considerados curados, comparados a 84% em pacientes não curados. Com ênfase na importância clínica, este grupo de indivíduos representa um foco importante de estudos, o que poderia contribuir com a maior longevidade e qualidade de vida (Jeraj et al, 2019). Estes autores, associam a rápida ação e a estabilidade da rivaroxabana nas 4 primeiras semanas de tratamento com a recanalização e não destruição da parede venosa.

Outra hipótese encontra-se na possibilidade de diminuição da resposta inflamatória causada pela inibição direta do fator X, juntamente com a diminuição da trombina, pois já está bem estabelecido na literatura uma relação direta entre a produção de trombos e a liberação de fatores inflamatórios. Ellinghaus et al (2016) e Terry at al (2016) mostraram que anticoagulantes com inibição direta do fator X e da trombina apresentam diminuição de fatores relacionados com a resposta inflamatória, podendo ser a causa direta da melhora da recanalização neste grupo de pacientes.

A recanalização apresenta particular importância, já que quanto mais cedo e mais eficazmente ela ocorre, maior será a preservação da parede e válvulas venosas. Com isto, a incidência da síndrome pós flebítica será reduzida, diminuindo suas consequências ou até mesmo evitando que ela ocorra (Jeraj et al, 2016).

3 Proposição

O objetivo do estudo foi verificar fatores diretos e indiretamente associados a recanalização dos pacientes acometidos por trombose venosa profunda em grupos tratados com enoxaparina/varfarina ou rivaroxabana.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Delineamento do estudo

Foi realizado um estudo clínico observacional retrospectivo analisando prontuários de pacientes com a associação da recanalização (variável de desfecho-dependente) de pacientes com trombose venosa profunda (TVP). Esta avaliação foi realizada por meio de ultrassom venoso, através de um aparelho com denominação de duplex scan, que nos fornece morfologia através de uma escala de cinza (modo B ou Bright), movimentos no interior dos vasos através de cores e emissão de sons produzidos pelo fluxo sanguíneo. Foram obtidas ainda informações de gênero, idade, IMC, ancestralidade, escolaridade, medicação de uso contínuo, presença de tumor, local do tumor, estadiamento, tabagismo, tempo de internação.

4.2 Amostragem:

Foram analisados todos os prontuários dos casos de TVP de 3 hospitais da cidade de Piracicaba, (Hospitais A, B e C), obtidos a partir do CID (código internacional de doenças) da internação, que atendem moradores da cidade e região, durante o período de fevereiro de 2017 a janeiro de 2019. Foram consultados 287 prontuários, sendo que 61 destes não foram incluídos por mudança de diagnóstico após ultrassom venoso (duplex) inicial, 11 prontuários devido à falta de informações iniciais e essenciais para o estudo e 103 por falta de documentação necessária para acompanhamento, como do duplex de controle.

Assim, a amostra foi composta inicialmente de 112 pacientes, os quais 9 foram excluídos em função dos critérios de exclusão, sendo 3 por troca de medicação, 3 por intervenção cirúrgica, 3 por sangramento maior (2 no grupo da rivaroxabana e 1 no grupo

da varfarina) totalizando 103 pacientes (Figura 2). O poder do teste foi calculado a post hoc, utilizando a família de teste do Qui-quadrado (“Goodness-of-fit”) de tabela de contingência 2X2 (gl=1), utilizando um tamanho de efeito médio de 0,3, um nível de significância de 0,05 e n=103. Esses parâmetros resultaram em um poder de 0,8609, ou seja, acima de 80%.

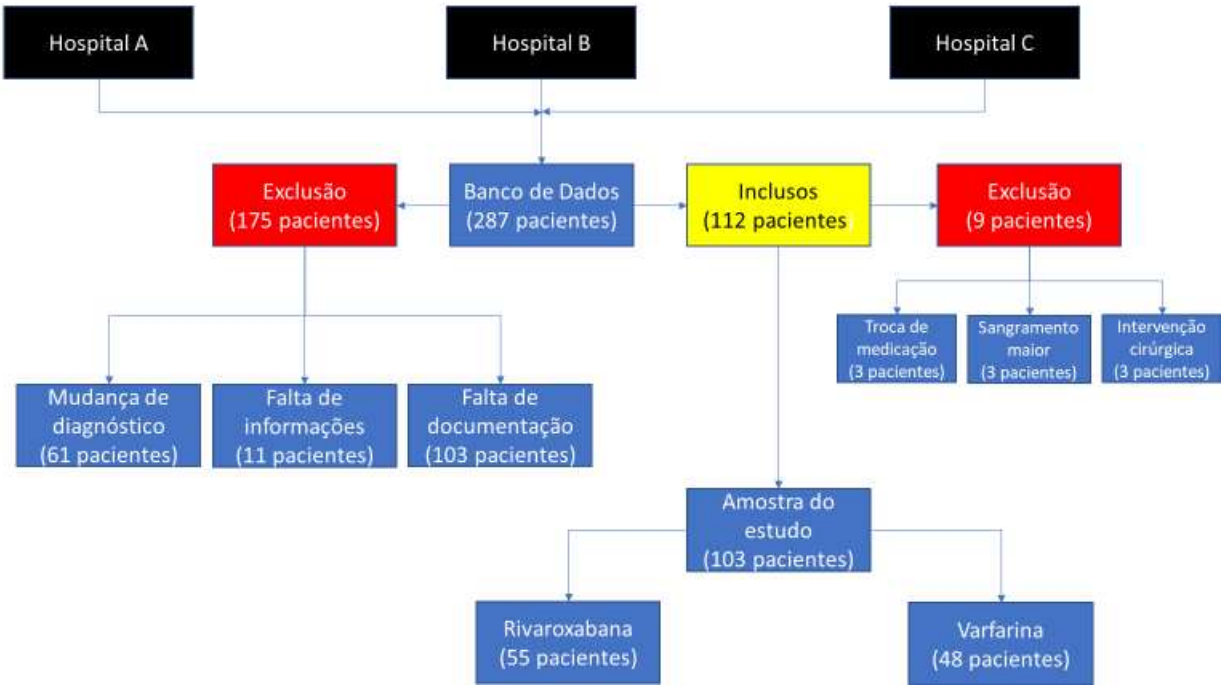


Figura 2. Fluxograma da seleção da amostragem.

Realizamos o custo médio na cidade de Piracicaba para o tratamento de TVP no período de 3 meses. A cotação foi realizada com base preços das internações em regime ambulatorial e em apartamentos nos três hospitais de Piracicaba. Multiplicamos o valor do custo médio das diárias de cada regime de internação pelo número de dias de permanência hospitalar média encontrada no estudo. Fizemos ainda a cotação das medicações em três redes de farmácias do município. Multiplicamos a média dos valores de cada droga pelo número de doses necessárias para o tratamento em 3

meses, considerando o tempo de internação encontrado no estudo, uma vez que a enoxaparina foi realizada apenas no período de internação hospitalar.

Consideramos um número mínimo de 6 dosagens de controle da coagulação por meio do RNI. Três dosagens intra hospitalar, uma vez que o paciente permaneceu internado por 5,1 dias no grupo de enoxaparina/varfarina e que a segunda droga que necessita de tal controle só inicia sua ação após média de 40 horas. Portanto, os dois primeiros dias de tratamento não foi efetuada a coleta do exame, sendo realizada para estabilização nos demais dias de internação. As demais dosagens no primeiro, segundo e terceiro mês de tratamento. Multiplicamos então o valor médio obtido em três laboratórios diferentes pelas 6 doses estipuladas.

4.3 Aspectos éticos e critérios de inclusão e exclusão

Este estudo obteve a aprovação do comitê de ética com o número de protocolo #2.684.509 (Anexo 1).

Como trata-se de estudo observacional retrospectivo, que contempla o uso de informações disponíveis em prontuários médicos, as quais foram analisadas de forma anônima, sendo os resultados apresentados de forma agregada, não permitindo a identificação dos participantes de pesquisa, foi solicitado a isenção da obtenção do TCLE.

Não foram utilizados nesta pesquisa materiais biológicos coletados e/ou armazenados como parte da rotina institucional. Não houve riscos substanciais à privacidade e confidencialidade dos dados do participante ou aos vínculos de confiança entre pesquisador e pesquisado ou entre a instituição e o pesquisado.

Os prontuários que não apresentaram duplex ou que o diagnóstico não fosse a suspeita clínica inicial, foram excluídos do trabalho. Aqueles que foram submetidos a cirurgias, sangramentos maiores com transfusões sanguíneas ou implantes de filtro de veia cava, interrupção do tratamento ou mudança de uso de droga também foram excluídos.

Os remanescentes foram estudados com novo duplex para pesquisa da evolução, sempre buscando o ultrassom mais próximo da data de 3 meses. Pacientes com perda de acompanhamento, sem duplex de controle também foram excluídos.

Os dados coletados dos duplex foram dicotomizados em pacientes com recanalização total ou sem recanalização total.

Foram considerados os prontuários que apontaram a utilização da terapêutica padrão com enoxaparina e varfarina (grupo controle) ou utilização da rivaroxabana (grupo experimental). Pacientes que fizeram uso de outras drogas anticoagulantes também foram excluídos do estudo.

Critérios de inclusão:

1) Pacientes que apresentavam casos agudos de tromboembolismo venoso.
2) Presença de duplex inicial diagnosticando trombose venosa aguda.
3) Pacientes que não apresentavam procedimento durante seus tratamentos.
4) Pacientes que não foram submetidos a transfusões sanguíneas.
5) Pacientes que mantiveram o mesmo medicamento no tempo zero até reavaliação com duplex.
6) Pacientes com ausência de sangramentos maiores.

Critérios de exclusão:

1) Pacientes que tinham interrompido ou que apresentavam descontinuidade do tratamento.
2) Pacientes que tinham utilizado drogas que interfeririam no tratamento.
3) Pacientes com insuficiência renal crônica, com clearance renal abaixo de 30 mg/dl.
4) Ausência de exames de duplex para avaliação do inicial e evolução com 3 meses.
5) Prontuários sem as informações mínimas necessárias para o estudo.

O equipamento utilizado para avaliação diagnóstica e do controle foi o duplex, mostrado na Figura 3. A mesma figura mostra as imagens obtidas no modo B (bright) na escala de cinza, no modo *color* e no modo *dopler*. O modo B é mostrado em escala de cinza e mostra a morfologia do vaso. O modo color apresenta-se após a seleção de um “box”, no qual tudo que apresenta movimento será colorido pelo azul (quando em um sentido) e vermelho (quando em sentido contrário). Já o modo dopler apresenta um gráfico mostrando a intensidade do fluxo no interior do vaso, produzindo um ruído típico pela passagem do sangue.

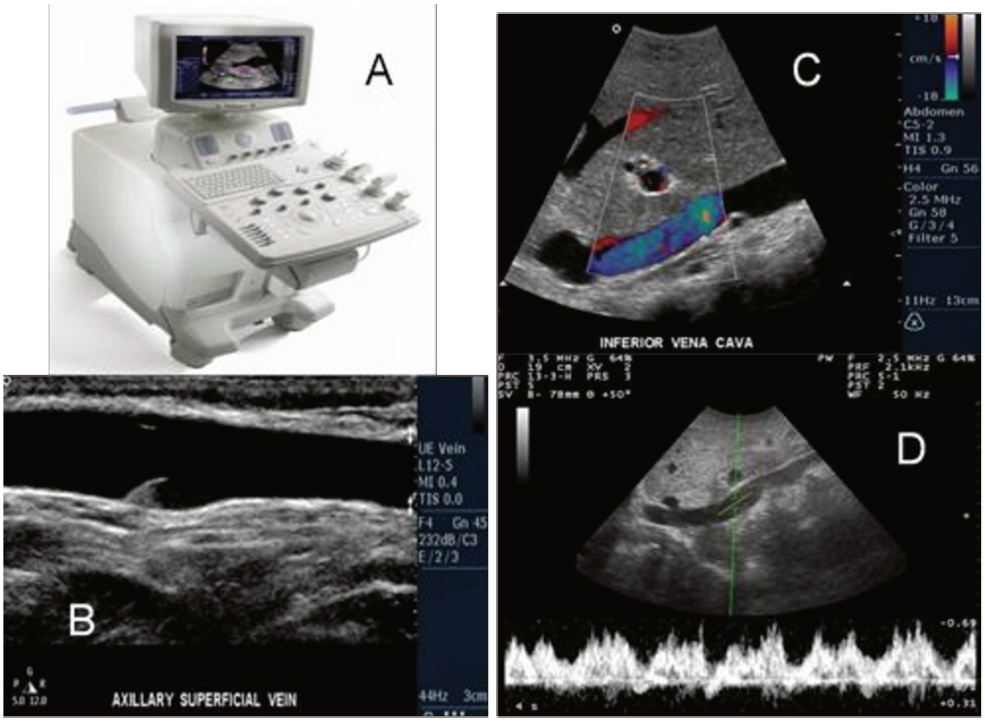


Figura 3. Equipamento utilizado* (A), imagem em modo *bright*** (B), imagem em modo *color*** (C) e em modo dopler *** (D). * - medsonic.com.br; ** - www.angioskin.com.br; *** - www.cedeco.com.br

4.4 Análise estatística

Foi realizado a análise descritiva do perfil da amostra. Para verificar a homogeneidade de distribuição entre os pacientes tratados com Rivaroxabana e Varfarina foi aplicado o teste de Qui-quadrado ou Exato de Fisher para as variáveis qualitativas nominais e o teste de Mann-Whitney para as variáveis quantitativas discretas.

Após a verificação na distribuição da amostra dentro dos dois grupos de medicamentos, foi realizado a análise de regressão. Para a verificação das associações da variável dependente (recanalização) com as variáveis independentes foi aplicado análise de regressão simples (univariada) e as variáveis que apresentaram p≤0,20 foram selecionadas para o modelo de regressão múltiplo. Foi considerado como variáveis do

modelo múltiplo final todas as variáveis que apresentaram p≤0,05. Para a análise do resíduo do modelo foi realizado pelo teste de Hosmer e Lemeshow. O software utilizado foi o SPSS 23 (IBM corp.).

5 Resultados

A análise descritiva das variáveis sociodemográfica e clínicas da amostra estudada caracterizou-se por 69,9% de mulheres e 30,2% de homens com idade média de 55,07 anos e desvio-padrão de 16,77 anos (Tabela 1), sendo que 76% dos pacientes eram provenientes da cidade de Piracicaba (Gráfico1).

O tempo médio de internação foi de 3,75 dias. A prevalência de recanalização dos 103 pacientes com TVP foi de 59,2% (n=61). Vinte pacientes desta amostra apresentavam câncer (19,4%), sendo 15 mulheres e 5 homens. Destes, 55% eram de mama, 5% de ovários, 10% de útero, 20% de próstata, 5% de reto e 5% do Sistema nervoso central. A maioria da amostra eram não fumantes (83,5%) e 53,4% não apresentaram doenças associadas. A Tabela 1 abaixo mostra a distribuição dos dois grupos em relação a algumas das variáveis estudadas.

Tabela 1. Distribuição absoluta da amostra nos grupos em função de algumas variáveis.

		Grupo		Total (n=103)	p*
		Rivaroxabana (n=55)	Varfarina (n=48)		
Gênero	Feminino	40	32	72	0,6500
	Masculino	15	16	31	
Classificação	Eutrófico	40	29	68	0,2004
	Sobrepeso ou obeso	12	17	29	
	Não relatado	3	2	5	
Diagnóstico confirmado	TVP	51	47	98	0,3686
	TVP + TEP	4	1	5	
Tumor	Não	43	40	83	0,6820
	Sim	12	8	20	
Tabagismo	Não	48	38	86	0,5380
	Sim	7	9	16	
	NI	0	1	1	
Doença associada	Não	26	29	55	0,2559
	Sim	29	19	48	
Causa	Não	23	18	41	0,8065
	Sim	32	30	62	

* - teste do Qui-quadrado ou exato de Fisher.
TVP – Trombose venosa profunda

TEP – Tromboembolismo pulmonar
NI – Não informado

Foi possível observar que houve proporcionalmente maior quantidade de pessoas com recanalização no grupo da rivaroxabana, mas o grupo da varfarina apresentou maior quantidade de relatos de sinais/sintomas e de RNI requerido.

A Tabela 2 mostra as diferenças entre os grupos com relação à idade, peso, altura e período de tratamento.

Tabela 2. Diferenças entre os grupos com relação à idade, peso, altura e período de tratamento.

	Grupo - mediana (1º - 3º quartil)		
	Rivaroxabana (n=55)	Varfarina (n=48)	p*
Idade (em anos)	60 (43 - 74)	48 (38,5 - 60)	0,0110
Peso (em quilos)	73 (65-85)	76 (63-91)	0,3260
Altura (em cm)	165 (161-171)	168 (159-173)	0,8450
Período de tratamento	3 (3-5)	5 (4-6)	<0,0001
Período para duplex	112 (93-140)	147 (107-187)	0,0050

* - teste de Mann-Whitney.

A idade dos pacientes no grupo da rivaroxabana foi significativamente maior do que no grupo da varfarina. Já o período de tratamento foi significativamente maior para a varfarina. Não houve diferenças estatisticamente significantes entre os dois grupos para nenhuma outra variável.

Sendo a recanalização o objetivo desejável do tratamento com os anticoagulantes, os dados foram submetidos à análise de regressão logística múltipla, visando observar quais fatores seriam responsáveis pela recanalização na amostra do estudo.

A Tabela 3 abaixo mostra a regressão univariada com os *odds ratio* (OR) brutos.

Tabela 3. Análise de regressão logística univariada para a recanalização, em função das variáveis em estudo.

Variáveis	Categorias	Recanalização n (%)		$OR_{(Bruto)}$	IC_{95} OR	p valor (Wald)	p valor (X_2)
		Sim	Não				
Gênero	Masculino	18 (58,1)	13 (41,9)	0,934	0,397-2,195	0,875	0,875
	Feminino	43 (59,7)	29 (40,3)	Ref	-		
Faixa etária	Menor que 30 anos	6 (85,7)	1 (14,3)	4,182	0,471-37,1	0,199	0,312
	31- 50 anos	22 (55)	18 (45)	0,852	0,375-1,933	0,701	
	Maior que 50 anos	33 (58,9)	23 (41,1)	Ref	-	0,367	
Ancestralidade	Branco	56 (61,5)	35 (38,5)	Ref	-	0,468	0,326
	Negro	1 (50)	1 (50)	0,625	0,38-10,3	0,743	
	Pardo	3 (33,3)	6 (66,7)	0,313	0,701-1,331	0,116	
Escolaridade	Analfabeto	1 (50)	1 (50)	Ref.	-	0,302	0,205
	Fundamental	6 (37,5)	10 (62,5)	0,6	0,031 - 11,5	0,734	
	Médio	28 (63,6)	16 (36,4)	1,750	0,102 - 29,0	0,699	
	Superior	26 (63,4)	15 (36,6)	1,733	0,101 - 29,8	0,705	
Medicação	Varfarina	20 (41,7)	28 (58,3)	Ref.	-	**0,001**	**0,001**
	Rivaroxabana	41 (74,5)	14 (25,5)	4,10	1,779-9,5		
RNI	Sim	20 (42,6)	27(57,4)	Ref	-	**0,002**	**0,002**
	Não	41 (73,2)	15 (26,8)	3,690	1,614 -8,4		
Presença de tumor	Sim	10 (50)	10 (50)	Ref.	-	0,352	0,353
	Não	51 (61,4)	32 (38,6)	1,594	0,597 - 4,254		
Estadiamento	Ausência	55 (63,2)	32 (36,8)	3,008	0,817 - 11,1	0,098	0,158
	Ganglionar	4 (36,4)	7 (63,6)	Ref	-	0,172	
	Outros locais	2 (40)	3 (60)	1,167	0,133 - 10,2	0,889	
Tabagismo	Sim	8 (47,1)	9 (52,9)	Ref	-	0,268	0,289
	Não	53 (61,6)	33 (38,4)	1,807	0,634 - 5,1		
Doenças associadas	Sim	32 (66,7)	16 (33,3)	Ref.	-	0,153	0,151
	Não	29 (52,7)	26 (47,3)	1,793	0,806 – 4,0		
Sinais e Sintomas	Sim	33 (47,1)	37 (52,9)	Ref.	-	**0,001**	**0,000**
	Não	28 (84,8)	5 (15,2)	6,279	2,173 - 18,1		
Tempo internação	Até 4 dias	45 (65,2)	24 (34,8)	2,109	0,914 - 4,9	0,080	0,078
	Acima de 4 dias	16 (47,1)	18 (52,9)	Ref.	-		

RNI – Relação normatizada internacional

A Tabela acima revela que, dentre as variáveis estudadas e analisadas separadamente, apenas a medicação empregada, os sinais/sintomas e o uso do RNI foram capazes de explicar satisfatoriamente ($p<0.05$) a recanalização. Assim, para analisar se

esses fatores estariam associados à recanalização, foi realizada uma análise de regressão logística múltipla (Tabela 4) foram selecionadas as variáveis com valor de *p* do modelo univariado menor ou igual a 0,20. A ordem de entrada no modelo múltiplo seguiu de acordo com valores crescentes de *p*. Na modelagem adotou-se a estratégia *forward selection*.

A ordem de entrada no modelo múltiplo seguiu a seguinte ordem: sinais e sintomas, medicamento de uso contínuo, RNI, tempo de internação categorizado, doenças associadas e estadiamento.

Tabela 4. Valores da $OR_{ajustada}$ (IC_{95}) e os valores de p no modelo de regressão logística múltipla.

Variáveis		**Recanalização n (%)**		**OR_{Ajust} (IC)**	**p-valor**
		Sim	**Não**		
Sinais e sintomas	Sim	33 (47,1)	37 (52,9)	Ref	**0,004**
	Não	28 (84,8)	5 (15,2)	5,0 (1,7 - 14,9)	
Medicamento uso contínuo	Varfarina	20 (41,7)	28 (58,3)	Ref	**0,009**
	Rivaroxabana	41 (74,5)	14 (25,5)	3,22 (1,34 - 7,76)	

O modelo múltiplo com os parâmetros ajustados foi significativo (Qui-quadrado, p<0.0001) mostrou que o uso de rivaroxabana aumenta a chance de recanalização em 3,22 vezes em relação a varfarina. Além disso, os pacientes que recanalizaram obtiveram 5,0 vezes menos chance de apresentar sinais e sintomas em relação aos pacientes não recanalizados, como mostra a Tabela 4. O RNI (p=0,462), tempo de internação (p=0,579), doenças associadas (p=0,157) e estadiamento (p=0,230) não foram importantes para o modelo. A análise de resíduos do modelo tido como final foi realizado pelo teste de Hosmer e Lemeshow, para avaliar se existe aderência do modelo. O teste demonstrou que o modelo apresentou boa aderência (p=0,8690).

O tempo de internação foi analisado em função do tipo de medicamento pelo teste t-student não pareado para amostras heterocedásticas. Os resultados demonstraram que o tempo de internação foi maior para a varfarina quando comparado com a rivaroxabana, como mostra a Figura 4.

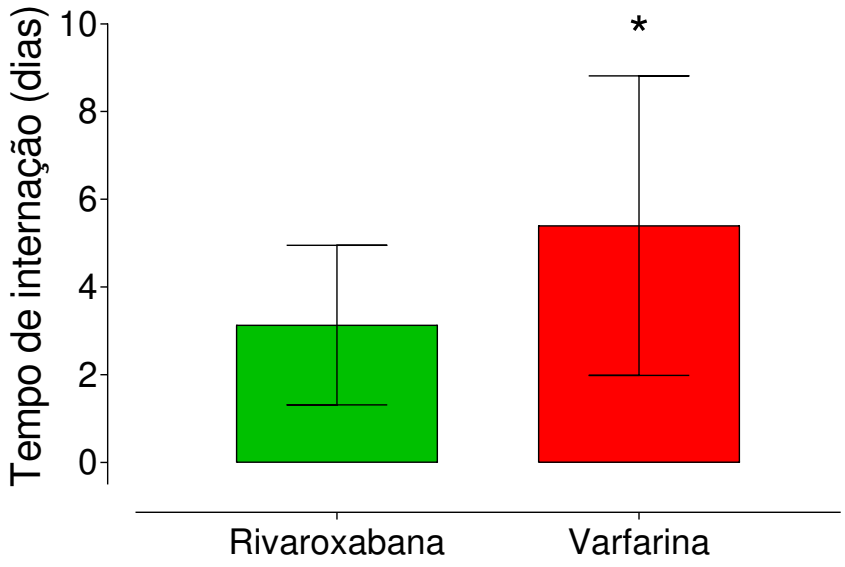


Figura 4. Tempo de internação (média ± desvio-padrão) em função dos grupos. * - p=0,00015.

Com base no período de internação encontrado no estudo e no tempo de tratamento de 3 meses, realizamos um levantamento médio de valores gastos em cada grupo, como se segue:

Tabela 5. Valores encontrados em Piracicaba para internação, exames e medicações

Internação	**Hospital A**	**Hospital B**	**Hospital C**
Ambulatório	**R$ 280,31**	**R$ 1.700,00**	**R$ 353,10**
Apartamento	**R$ 430,61**	**R$ 2.200,00**	**R$ 620,60**
	Laboratório α	**Laboratório β**	**Laboratório δ**
RNI	**R$ 11,23**	**R$ 9,99**	**R$ 9,95**
	Farmácia X	**Farmácia Y**	**Farmácia Z**
Rivaroxabana	**R$ 211,66**	**R$ 212,17**	**R$268,10**
Varfarina	**R$ 19,79**	**R$ 20,10**	**R$ 21,83**
Enoxaparina	**R$ 71,21**	**R$ 64,43**	**R$ 97,85**

Utilizamos a média aritmética dos custos encontrados na cidade de Piracicaba e obtivemos os custos de tratamento de três meses para a terapia padrão (enoxaparina + varfarina) e da rivaroxabana, através das fórmulas:

Custo tratamento padrão = (C. I. x 5,17) + (C.E. x 6) + (C.M. x doses)

Onde:

Custos de Interação = C.I

Tempo de internação encontrado no grupo do tratamento padrão = 5,7

Custos de exame = C.E

Número de dosagens mínimas durante o tratamento = 6

Custos de Medicamento = C.M.

Doses dos medicamentos utilizados durante o tratamento, levando-se em conta 2 doses de enoxaparina/dia durante o período de internação que foi de 5,1 dias = doses

Custo tratamento NAOC = (C.I. x 2,8) + (C.M. x doses)

Custos de Interação = C.I

Tempo de internação encontrado no grupo do tratamento com rivaroxabana = 2,8

Custos de Medicamento = C.M

Doses do medicamento utilizado durante o tratamento

Tabela 6. Custos para o tratamento de 3 meses para padrão e rivaroxabana

	Apartamento	**Ambulatório**
Tratamento padrão	R$ 6.505,61	R$ 4.752,37
Tratamento NAOC	R$ 3.727,05	R$ 2.850,85
Diferença	R$ 2.778,56 (42,71%)	R$ 1.901,52 (40,02%)

6 Discussão

O presente estudo apresentou limitações por se tratar de estudo retrospectivo, sendo dependente de informações colhidas previamente, com avaliação de vários profissionais, os quais não tinham padronização na colheita dos dados. Além disso, foram colhidos dados de um número limitado de pacientes, pois poucos apresentavam dados do duplex e dados muito subjetivos dos sinais e sintomas da síndrome pós trombótica. Apesar das limitações, os resultados apresentaram concordância com aqueles dados observados na literatura mundial, considerando o tipo e a distribuição da amostra, até mesmo com estudos prospectivos. Isto mostra que a amostra foi equilibrada e satisfatória, apesar destas limitações. Mesmo considerando que o número de pacientes avaliados não foi muito elevado, este foi condizente ou superior a outro estudo comparando essas drogas, tal como Jeraj et al (2017a) que observou 100 pacientes.

No presente estudo, a proporção de mulheres acometidas pela TVP foi maior que de homens. De fato, as mulheres podem apresentar mais frequentemente essa patologia devido ao uso de anticoncepcionais e das alterações hormonais, especialmente aquelas da gravidez (Nordstrom & Weiss, 2016). Entretanto, a presença de recanalização não foi afetada pelo sexo, resultado similar aquele observado por Zhang et al (2016).

A média de idade verificada no presente estudo foi cerca de 55 anos, idade similar àquela encontrada por Jeraj et al. (2017b) e Prandoni et al (2017), os quais observaram média de idade de 59 e 61 anos, respectivamente. Curiosamente, os pacientes tratados com rivaroxabana apresentaram idade significativamente maior do que aqueles do grupo tratado com varfarina. Embora a idade não tenha sido determinante nesse estudo, Piovella et al (2012) argumenta que quanto mais avançada a idade, menor seria a taxa de recanalização e, assim, seria esperada menor recanalização no grupo da rivaroxabana.

Porém, observamos maior taxa de sucesso na recanalização nesse grupo, o que sugere que a droga apresenta superioridade no tratamento e recanalização precoce da TVP.

A ancestralidade também tem sido um fator importante para TVP, sendo a proporção maior em afrodescendentes e menor naqueles de origem asiática (Heit et al, 2018). Em nosso estudo, entretanto, foi observada uma maior proporção de pacientes caucasianos. Isto provavelmente se deve a região estudada, onde há um predomínio desta população. Por se tratar de um estudo retrospectivo, as informações colhidas sobre etnia podem também não representar a realidade, uma vez que a declaração da ancestralidade depende de cunho pessoal, principalmente em caso de miscigenação. Apesar disso, não houve relação entre recanalização e ancestralidade, o que vai ao encontro de resultados prévios (Zhang et al, 2016).

Na análise univariada, uma taxa maior de recanalização foi observada nos pacientes acometidos por TVP submetidos ao tratamento com a rivaroxabana, o que se mostrou concordante com os resultados de Jeraj et al (2017a). Também os sinais e sintomas apresentaram uma menor presença no grupo tratado com rivaroxabana nessa análise, quando comparado ao grupo da enoxaparina/varfarina. Considerando que o presente estudo teve acompanhamento de um curto período (apenas 3 meses), podemos afirmar que a recanalização observada foi precoce. Esse fato pode ser considerado muito positivo, pois como proposto por Jeraj et al (2017), a recanalização precoce e total é inversamente proporcional aos sintomas da síndrome pós flebítica.

Como exposto por Hisada & Mackman em 2017, pacientes com diversos tipos de câncer apresentam incidência expressivamente maior que a população geral. Embora, a presença de tumor ou seu estadiamento não influenciaram a taxa de recanalização no presente estudo, a amostra se apresentou restrita a um pequeno número de casos, não

permitindo qualquer conclusão sobre a relação do câncer com a recanalização. Além disso, outras doenças, tais como diabete, hipertensão e tabagismo também não influenciaram a taxa de recanalização, de maneira similar aos resultados observados por Zhang et al (2016).

O tempo médio entre o exame duplex inicial e final foi maior no grupo tratado com a enoxaparina/varfarina. Obviamente, maior tempo entre os exames poderia favorecer esse tratamento, pois aumentaria a chance de recanalização (Prandoni et al, 2017). No entanto, os resultados do tratamento com rivaroxabana apresentou maior taxa de recanalização, reforçando a hipótese de uma maior eficácia no tratamento com esta classe medicamentosa.

O tempo de internação também foi superior no grupo tratado com enoxaparina/varfarina. Assim, o tratamento com rivaroxabana poderia representar uma agilidade na alta do paciente, com redução de custos hospitalares e conforto ao paciente. Pela observação dos prontuários, não foram verificadas internações posteriores, reforçando a eficácia e segurança do tratamento com a rivaroxabana. De fato, Porath et al (2019) mostrou que os custos de internação de pacientes tratados com inibidores diretos do fator X foram menores quando comparados a pacientes submetidos a tratamento com terapia padrão (enoxaparina/varfarina). Além disso, houve mais tratamentos ambulatoriais, evitando internações.

O custo dos tratamentos também deve ser considerado para entender o contexto do seu uso. Em estudo realizado no Brasil, o custo mensal para o tratamento com rivaroxabana foi de R$ 2.910,68 e R$ 4.981,88 para o tratamento padrão. Ou seja, foi verificada uma redução média de aproximadamente dois mil reais, particularmente devido a redução do tempo de internação hospitalar (Piedade, 2017). Em Piracicaba, considerando o preço

médio da internação hospitalar, com o custo médio das medicações e a realização de exames necessários para acompanhamento, com média de pesquisa de 3 locais diferentes, chegamos ao custo médio de R$ 4.752,37 em ambulatório e R$ 6.505,61 em apartamento para o tratamento com varfarina e R$ 2.850,85 em ambulatório e R$ 3.727,05 em apartamento para a rivaroxabana. Isto mostra uma economia de R$ 1.901,52 no regime ambulatorial e R$ 2.778,56 no regime de apartamento no tratamento de 3 meses da patologia, enfatizando que a internação hospitalar exerce grande peso no custo do tratamento.

Entretanto, como o custo direto ao paciente é relativo à compra da medicação, a população de menor poder aquisitivo acaba optando pelo uso da varfarina, por se tratar de uma medicação de menor custo direto. Uma vez que o tratamento com varfarina apresenta-se mais oneroso ao sistema de saúde e com uma eficácia menor na recanalização, a presença da rivaroxabana em farmácias de alto custo ou mesmo a disponibilidade aos pacientes passa ser uma alternativa a ser discutida num futuro próximo.

Na presença de recanalização, a sintomatologia da síndrome pósflebítica apresenta-se menos grave ou inexistente, enquanto na ausência dela a síndrome é mais acentuada e mais frequente. Isto reforça a necessidade de tratamento de pacientes acometidos por TVP, como sugerido por Markel (2005). Além disso, quanto mais eficaz e maior a recuperação das veias para sua condição anatômica inicial, menor serão as sequelas.

A rivaroxabana, por se tratar de uma droga desenvolvida para tratar pessoas em uma faixa etária mais avançada, além de seu mecanismo de ação mais estável, se mostra mais segura que o tratamento padrão. De fato, vários estudos mostram que a eficácia do tratamento é semelhante, porém a rivaroxabana apresenta menor risco de sangramento (Zhang et al., 2016; Jeraj et al, 2017a; Prandoni et al, 2017; Hanafya et al, 2019). Mesmo

em grupos oncológicos foi mostrado que a segurança dessa droga é maior pelo menor risco de sangramento, exceto no grupo de pacientes com tumores do tubo gastrintestinal, no qual o risco de sangramento é um pouco mais elevado (Yoshio et al, 2017).

Houve, no presente estudo, alguma uma associação entre o exame RNI e a taxa de recanalização. Isso se deve ao fato de que esse exame é pedido apenas para os pacientes tratados com varfarina. Aqueles tratados com rivaroxabana não necessitam de controle periódicos com exames laboratoriais, devido a estabilidade desta medicação no organismo, fato que não é observado com a varfarina.

Embora outros estudos tenham mostrado a superioridade do tratamento com a rivaroxabana sobre a varfarina (Jeraj et al, 2017; Antignani et al, 2019; Hanafy et al, 2019), o achado mais importante do presente estudo foi verificar de forma conclusiva que a recanalização depende do uso de rivaroxabana. Além disso, a recanalização também se mostrou crucial para diminuir os sinais e sintomas da síndrome pós-trombótica.

7 Conclusão:

Apesar do tratamento da rivaroxabana versus enoxaparina/varfarina ser considerado similar com menor taxa de sangramento, a rivaroxabana foi crucial para aumentar a taxa de recanalização e para a diminuição da síndrome pós flebítica.

8 REFERÊNCIAS

1. Antignani PL, Allegra C, Fareed J. Treatment of deep vein thrombosis with rivaroxaban and its potential to prevent the post-thrombotic syndrome. Int Angiol.;38(1):17-21. 2019 Feb.
2. Altay S, Yıldırımtürk Ö, Çakmak HA, Aşkın L, Sinan ÜY, Beşli F, Gedikli Ö, Özden Tok Ö; NOAC-TURK Study Collaborators. New oral anticoagulants-TURKey (NOAC-TURK): Multicenter cross-sectional study. Anatol J Cardiol.;17(5):353-361. 2017 May.
3. Bagot CN, Arya R. Virchow and his triad: a question of attribution. Br J Haematol.;143(2):180-90. Out/2018.
4. Bona RD, Hickey AD, Wallace DM. Efficacy and safety of oral anticoagulation in patients with câncer. Thromb. Haeemost.;78(1):137-40. Jul/1997.
5. Cohen AT, Bauersachs R, Rivaroxaban and the EINSTEIN clinical trial programme.Blood Coagul Fibrinolysis.;30(3):85-95. Abr/2019.
6. Cohen AT, Gitt AK, Bauersachs R, Fronk EM Laeis P, Mismetti P, Monreal M, Willich SN, Bramlage P, Agnelli G. The management of acute venous thromboembolism in clinical practice. Results from the European PREFER in VTE Registry. Thromb. Haemost.;27(7):1326-1337. Jun/2017
7. Date K, Kishimoto S, Fujii Y, Togo K, Kakuta Y, Mizuno T, Tsukiya T, Takewa Y, Nishimura T, Ono M, Tatsumi E. Effects of feeding state on anticoagulation in adult goats treated with warfarin. J Artif Organs.;19(3):301-4. Set/2016.
8. Di Nisio M, Van Es N, Büller HR. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism. Lancet.;388(10063):3060-3073. Jan/2018
9. Di Nisio M, Wichers IM, Middeldorp S. Treatment for superficial thrombophlebitis of the leg. Cochrane Database Syst Rev. 25;(2). Fev/2018.
10. Ellinghaus P, Perzborn E, Hauenschild P, Gerdes C, Heitmeier S, Visser M, Summer H, Laux V. Expression of pro-inflammatory genes in human endothelial cells: Comparison of rivaroxaban and dabigatran. Thromb Res.; 142:44-51. Jun/2016.
11. Granero J, Díaz de Rada P, Lozano LM, Martínez J, Herrera A. Rivaroxaban versus standard of care in venous thromboembolism prevention following hip or

knee arthroplasty in daily clinical practice (Spanish data from the international study XAMOS). Rev Esp Cir Ortop Traumatol.;60(1):44-52. Jan/2016.

12. Guidone CM, Camargo HP, Obreli-Neto PR, Girotto E, Pereira LR. Study of warfarin utilization in hospitalized patients: analysis of possible drug interactions. Int J Clin Pharm.;38(5):1048-51. Out/2016.
13. Gustafsson D. Discovery of ximelagatran in an historical perspective. Semin Vasc Med.;5(3):227-34. Ago/2005.
14. Halámková J, Penka M. Current Recommendations for the Prevention and Treatment of Venous Thromboembolism in Cancer Patients. Klin Onkol.;30(2): 100-105. Spring/2017.
15. Hanafy AS, Elsalamb S, Dawoudc M. Randomized controlled trial of rivaroxabana versus warfarin in the management of acutenon-neoplastic portal vein thrombosis. Vascul Pharmacol.;113:86-91. Fev/2019.
16. Hao C, Sun M, Wang H, Zhang L, Wang W. Low molecular weight heparins and their clinical applications. Prog Mol Biol Transl Sci.;163:21-39. Mar/2019.
17. Heit John A., Armasu Sebastian M., McCauley Bryan M. , Kullo Iftikhar J. , Sicotte Hugues , Pathak Jyotishman , Chute Christopher G. , Gottesman Omri, Bottinger Erwin P. , Denny Joshua C. , Roden Dan M. , Li Rongling , Ritchie Marylyn D. , Andrade Mariza. Identification of unique venous thromboembolism-susceptibility variants in African-Americans. Thromb Haemost.; 117(4): 758–768. Fev/2017
18. Hirsh J, Dalen J, Anderson DR, Poller L, Bussey H, Ansell J, Deykin D. Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. Chest.;119(1):8S-21S. Jan/2001.
19. Hisada Y, Mackman N. Cancer-associated pathways and biomarkers of venous thrombosis. Blood.;130(13): 1499–1506. Set/2017.
20. Ibrahim NA, Hassan FM, Elgari MM, Abdalla SE. Vasc Health Risk Manag. Risk factors for deep vein thrombosis of lower extremities in Sudanese women.;20(14):157-164. Ago/2018.
21. Janzic A, Kos M. Cost effectiveness of novel oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation depending on the quality of warfarin anticoagulation control. Pharmacoeconomics.;33(4):395-408. Abr/2015.

22. Jeraj L, Jezovnik MK, Poredos P. Rivaroxaban versus warfarin in the prevention of post-thrombotic syndrome. Thromb Res.; 157:46–48. Set/2017a.
23. Jeraj L, Jezovnik MK, and Poredos P. Insufficient Recanalization of Thrombotic Venous Occlusion—Risk for Postthrombotic Syndrome. J. Vasc, interv Radiol.; 28:941–944. Jul/2017b.
24. Jupalli A, Iqbal AM. Enoxaparin.StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019-. 2019 Mar 19.
25. Klok FA, Presles E, Tromeur C, Barco S, Konstantinides SV, Sanchez O, Pernod G, Raj L, Robin P, Le Roux PY, Hoffman C, Mélac S, Bertoletti L, Girard P, Laporte S, Mismetti P, Meyer G, Leroyer C, Couturaud F. Evaluation of the predictive value of the bleeding prediction score VTE-BLEED for recurrent venous thromboembolism. Pract Thromb Haemost.;3(3):364-371. Mai/2019.
26. Kohsaka S, Murata T, Izumi N, Katada J, Wang F, Terayama Y. Bleeding risk of apixaban, dabigatran, and low-dose rivaroxaban compared with warfarin in Japanese patients with non-valvular atrial fibrillation: a propensity matched analysis of administrative claims data.Curr Med Res Opin.;33(11):1955-1963. Nov/2017.
27. Kvasnicka T, Malikova I, Zenahlikova Z, Kettnerova K, Brzezkova R, Zima T, Ulrych J, Briza J, Netuka I, Kvasnicka J. Rivaroxaban - Metabolism, Pharmacologic Properties and Drug Interactions. Curr Drug Metab.;18(7):636-642. Jul/2017.
28. Last JA. The missing link: the story of Karl Paul Link. Toxicological Sciences.; 66(1): 4–6. Mar/2002.
29. Leite PM, Martins MA, Castilho RO. Review on mechanisms and interactions in concomitant use of herbs and warfarin therapy. Biomed Pharmacother.;83:14-21. Out/2016.
30. Markel A. Origin and natural history of deep vein thrombosis of the legs. Semin Vasc Med.;5(1):65-74. Fev/2005.
31. Nordstrom S M & Weiss E J. Sex differences in thrombosis. Expert Review of Hematology.;1(1):3-8. Out/2016.

32. Overman, R.S., Field, J.B., Baumann, C.A. & Link, K.P. Studies on the hemorrhagic sweet clover disease. IX. The effect of diet and vitamin k on the hypoprothrombinemia induced by 3,3'-methylenebis(4-hydroxycoumarin) in the rat. The Journal of Nutrition.;23:589–602. Jan/1942.

33. Perzborn E, Roehrig S, Straub A, Kubitza D, Misselwitz F. The discovery and development of rivaroxaban, an oral, direct factor Xa inhibitor. Nat Rev Drug Discov.;10(1):61-75. Jan/2011.

34. Piedade AD, Paladini L, Kashiura D, Lemmer T, Sauer F, Campos KO. Economic Analysis of the treatment of venous thromboembolism with rivaroxaban in comparison with enoxaparin plus warfarin under the perspective of the Brazilian Private System. J Bras Econ Saúde;9(1):109-21. Abr/2017.

35. Piovella F, Crippa L, Barone M, et al. Normalization rates of compression ultrasonography in patients with a first episode of deep vein thrombosis of the lower limbs: association with recurrence and new thrombosis. Haematologica.;87(5):515–22. Mai/2012.

36. Porath AD, Clodfelter S, Slaton T, Bookhart BK, Kozma CM, Rand ML, Bloch MJ.Policy. Change for Deep Vein Thrombosis: Effects on Length of Stay and Hospitalization Costs of Moving From Warfarin to Direct Oral Anticoagulants. Clin Ther.;41(2):269-279. Fev/2019.

37. Prandoni P, Ageno W, Mumoli N, Zanatta N, Imberti D, Visonà A, et al. Recanalization rate in patients with proximal vein thrombosis treated with the direct oral anticoagulants. Thromb Res.; 153:97-100. Mai/2017

38. Prandoni P, Temraz S, Barbar S, Pesavento R, Taher A. The value of inhibitors of factor Xa for the treatment of pulmonary embolism. Intern Emerg Med.;9(6):617-22. Set/2014.

39. Rabinovich A, Kahn. How to predict and diagnose postthrombotic syndrome. How to predict and diagnose postthrombotic syndrome. Pol Arch Med Wewn.;124(7-8):410-6. Mai/2014.

40. Rishavy Mark A., Hallgren Kevin W., Wilson Lee, Singh Savita,R unge Kurt W. , Berkner Kathleen L. Warfarin alters vitamin K metabolism: a surprising

mechanism of VKORC1 uncoupling necessitates an additional reductase. Blood.; 131(25): 2826–2835. Jun/2018

41. Roberts KM, Knight TB, Padilla-Tolentino E, Murthy M, Peterson EJ. Length of Stay Comparison between Rivaroxaban and Warfarin in the Treatment of Pulmonary Embolism. Thrombosis.;414523 Dez/2015.
42. Roderick, L.M. A problem in the coagulation of blood: 'sweet clover disease of cattle. American Journal of Physiology.;96: 413– 425. Dez/1931.
43. Schofield, F.W. The cause of a new disease in cattle stimulating hemorrhagic septicaemia and blackleg. Journal of the American Veterinary Medicine Association.;64: 553– 575. Out/1924.
44. Teles JS, Fukuda E Y, Feder D. Warfarin: pharmacological profile and drug interactions with antidepressants. Einstein.;10(1):110-5. Fev/2012.
45. Terry CM, He Y, Cheung AK. Rivaroxaban improves patency and decreases inflammation in a mouse model of catheter thrombosis. Thromb Res.; 144:106-12. Ago/2016.
46. Wardrop D, Keeling D. The story of the discovery of heparin and warfarin. Br J Haematol.;141(6):757-63. Jun/2008.
47. Yoshio T, Tomida H, Iwasaki R, Horiuchi Y, Omae M, Ishiyama A, et al. Effect of direct oral anticoagulants on the risk of delayed bleeding after gastric endoscopic submucosal dissection. Dig Endosc.;29(6):686-694. Set/2017.
48. Zhang C, Fu Q, Zhao Y, Mu S, Liu L2. Med Sci Monit. Short-Term Anticoagulant Therapy and Thrombus Location Are Independent Risk Factors for Delayed Recanalization of Deep Vein Thrombosis.;22: 219–225. Jan/2016.

Anexo 1 - Solicitação de Isenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
Referência: Efeito comparativo entre o uso de rivaroxabana e da enoxaparina/warfarina sobre a recanalização de trombose venosa profunda de pacientes oncológicos. Estudo retrospectivo.
Pesquisador Responsável: Roberto Fiório Pecorari

Ao Comitê de Ética em Pesquisa FOP/UNICAMP:

Vimos por meio deste documento solicitar a dispensa de obtenção de um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) para o estudo intitulado Efeito comparativo entre o uso de rivaroxabana e da enoxaparina/warfarina sobre a recanalização de trombose venosa profunda de pacientes oncológicos. Estudo retrospectivo, proposto por Roberto Fiório Pecorari e Francisco Carlos Groppo.

A dispensa do uso de TCLE se fundamenta: i) por ser um estudo observacional, analítico ou descritivo retrospectivo, que empregará apenas informações de prontuários médicos, sistemas de informação institucionais e/ou demais fontes de dados e informações clínicas disponíveis na instituição sem previsão de utilização de material biológico; ii) porque todos os dados serão manejados e analisados de forma anônima, sem identificação nominal dos participantes de pesquisa; iii) porque os resultados decorrentes do estudo serão apresentados de forma agregada, não permitindo a identificação individual dos participantes, e iv) porque se trata de um estudo não intervencionista (sem intervenções clínicas) e sem alterações/influências na rotina/tratamento do participante de pesquisa, e consequentemente sem adição de riscos ou prejuízos ao bem-estar dos mesmos.

O investigador principal e demais colaboradores envolvidos no estudo acima se comprometem, individual e coletivamente, a utilizar os dados provenientes deste, apenas para os fins descritos e a cumprir todas as diretrizes e normas regulamentadoras descritas na Res. CNS Nº 466/12, e suas complementares, no que diz respeito ao sigilo e confidencialidade dos dados coletados.
Piracicaba, [data]

[Assinatura]
[Nome do(a) pesquisador(a) responsável]
[Número do documento de identidade

Anexo 1

Questionário para avaliação dos parâmetros em estudo

Prontuário: Idade:

Sexo: Cor: Peso: Altura:

Da doença:

Diabetes☐ Hipertensão☐ Tabagismo☐ Reposição hormonal☐

Uso de medicamentos: ☐Sim ☐Não

Quais:

Esquema terapêutico para doença de base

Esquema posológico:

Duplex venoso inicial

Duplex venoso após 3 meses ou primeiro controle de tratamento

Episódios de sangramento durante 3 meses

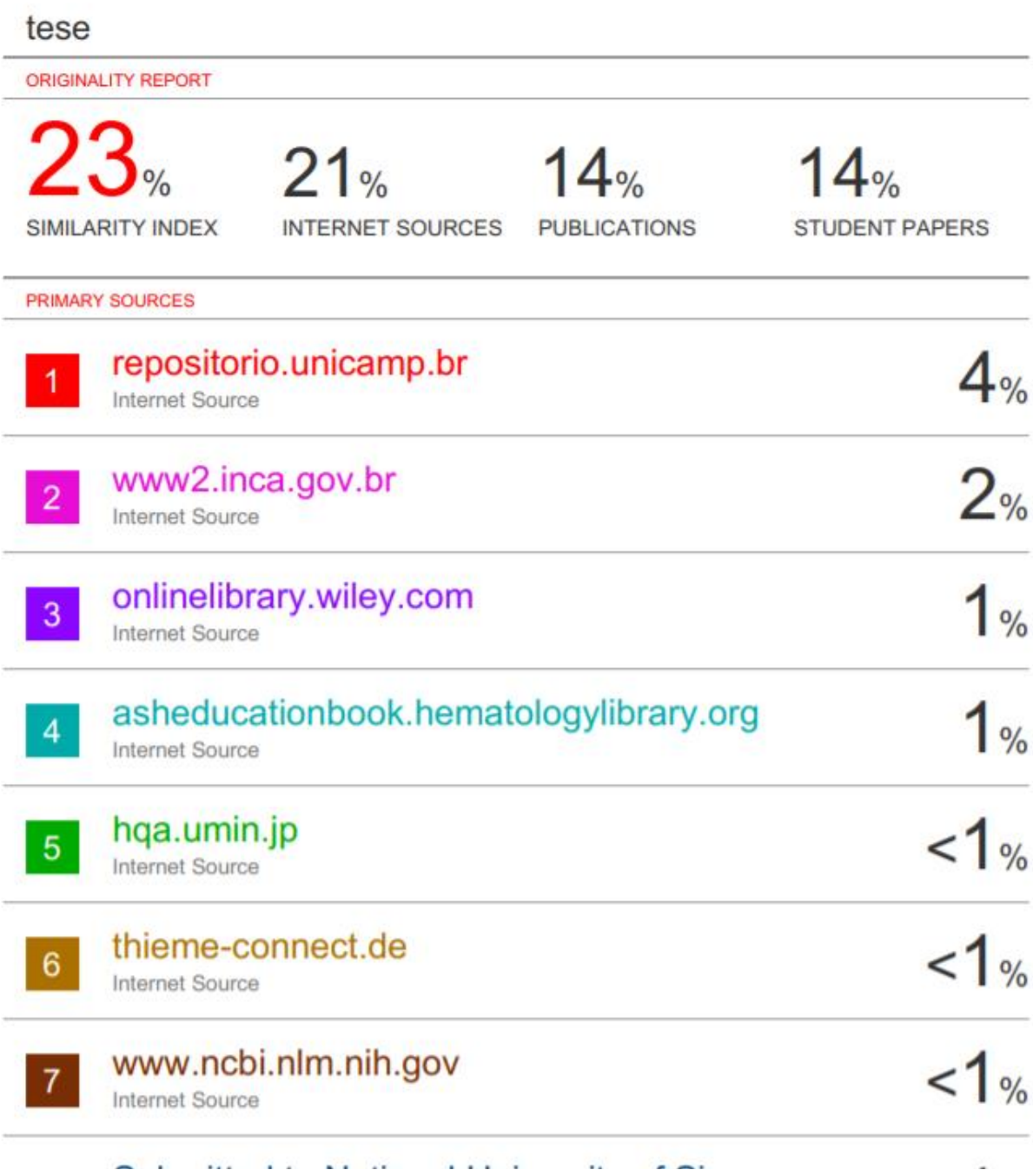
Maiores☐ Quantos:_____ Menores☐ Quantos:_____

Progressão da patologia

Persistência ☐ Desaparecimento ☐

Descrição da sintomatologia expressa no prontuário

Anexo 2 – Relatório final de similaridade



tese

ORIGINALITY REPORT

23%	21%	14%	14%
SIMILARITY INDEX	INTERNET SOURCES	PUBLICATIONS	STUDENT PAPERS

PRIMARY SOURCES

1	repositorio.unicamp.br Internet Source	4%
2	www2.inca.gov.br Internet Source	2%
3	onlinelibrary.wiley.com Internet Source	1%
4	asheducationbook.hematologylibrary.org Internet Source	1%
5	hqa.umin.jp Internet Source	<1%
6	thieme-connect.de Internet Source	<1%
7	www.ncbi.nlm.nih.gov Internet Source	<1%

Anexo 3 – Certificado do Comitê e Ética em Pesquisa

UNICAMP - FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA DA

Continuação do Parecer: 2.684.505

Considerações Finais a critério do CEP:

Parecer de aprovação de Protocolo emitido "ad referendum" conforme autorização do Comitê na reunião de 21/02/2018. Será submetido para homologação na reunião de 20/06/2018.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1096749.pdf	20/05/2018 20:56:15		Aceito
Outros	Pendencia_9.docx	20/05/2018 20:54:12	ROBERTO FIORIO PECORARI	Aceito
Outros	Pendencia_8.docx	20/05/2018 20:51:45	ROBERTO FIORIO PECORARI	Aceito
Outros	Pendencia_7.docx	20/05/2018 20:44:52	ROBERTO FIORIO PECORARI	Aceito
Outros	Pendencia_6.docx	20/05/2018 20:36:14	ROBERTO FIORIO PECORARI	Aceito
Outros	Pendencia_5.docx	20/05/2018 20:32:45	ROBERTO FIORIO PECORARI	Aceito
Outros	Pendencia_4.docx	20/05/2018 20:30:29	ROBERTO FIORIO PECORARI	Aceito
Outros	Pendencia_3.docx	20/05/2018 20:26:40	ROBERTO FIORIO PECORARI	Aceito
Outros	Pendencia_2.docx	20/05/2018 20:24:13	ROBERTO FIORIO PECORARI	Aceito
Outros	Pendencia_1.docx	20/05/2018 20:21:22	ROBERTO FIORIO PECORARI	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Estudoretrospectivo.docx	14/05/2018 21:52:05	ROBERTO FIORIO PECORARI	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	SantaCasa.jpg	14/05/2018 21:49:51	ROBERTO FIORIO PECORARI	Aceito
Outros	CEPcompleto.pdf	25/04/2018 10:19:19	Leny Cecilia Faro Pereira	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TermodeConsentimentoLivreEsclarecido.pdf	24/04/2018 21:07:17	ROBERTO FIORIO PECORARI	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Doc1.pdf	24/04/2018 20:21:04	ROBERTO FIORIO PECORARI	Aceito
Outros	HFC.jpg	23/04/2018 10:22:19	ROBERTO FIORIO PECORARI	Aceito
Declaração de	Declaracaoinstituicao.jpg	23/04/2018	ROBERTO FIORIO	Aceito

Endereço: Av.Limeira 901 Caixa Postal 52
Bairro: Areião **CEP:** 13.414-903
UF: SP **Município:** PIRACICABA
Telefone: (19)2106-5349 **Fax:** (19)2106-5349 **E-mail:** cep@fop.unicamp.br

...tuicao e ...estrutura	Declaracaoinstituicao.jpg	10:14:50	PECORARI	Aceito
Orçamento	Orcamento.docx	16/04/2018 12:17:30	ROBERTO FIORIO PECORARI	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	Material_biologico.docx	16/04/2018 12:07:16	ROBERTO FIORIO PECORARI	Aceito
Declaração do Patrocinador	Declaracao_do_Patrocinador.docx	16/04/2018 12:03:44	ROBERTO FIORIO PECORARI	Aceito
Cronograma	Cronograma.docx	16/04/2018 11:48:54	ROBERTO FIORIO PECORARI	Aceito
Folha de Rosto	img001.pdf	25/03/2018 21:55:20	ROBERTO FIORIO PECORARI	Aceito

Situação do Parecer:
Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:
Não

PIRACICABA, 30 de Maio de 2018

Assinado por:
jacks jorge junior
(Coordenador)