

Terapia Anticoagulante para Tratamento da Trombose Venosa Profunda – O Que Há de Novo?

Anticoagulant Therapy for Deep Vein Thrombosis Treatment - What's New?

Suzanna Maria Viana Sanches

Especialista em Cirurgia Vascular - SBACV; Society for Vascular Surgery; Santa Casa de Misericórdia da Bahia; Salvador Bahia, Brasil

A utilização de anticoagulantes orais diretos (DOACs), tais como dabigatrana, rivaroxabana, apixabana e edoxabana, está hoje entre as mais novas terapias para o tratamento de trombose venosa profunda. Os DOACs apresentam várias vantagens sobre drogas convencionais, como varfarina, heparinas e antagonistas da vitamina K, como início rápido de ação, farmacocinética previsível, administração simples, ausência de necessidade de monitorização laboratorial, além de fácil manuseio. Com a ampliação do seu uso, tornou-se evidente que os DOACs, além de mais fáceis de manejar, são mais seguros que a terapia convencional. Entretanto, alguns fatores devem ser levados em consideração antes da escolha da terapia com DOACs, como pacientes oncológicos, gestantes e lactantes e pacientes obesos; além de sangramento maior e menor, duração do tratamento e dose-resposta. Dessa forma, para o manejo seguro de DOACs em determinadas condições, mais estudos precisam ser realizados a fim de maior segurança e eficácia para o paciente.

Palavras-chave: DOACs; Trombose venosa profunda; Manejo.

The use of direct oral anticoagulants (DOACs), such as dabigatran, rivaroxaban, apixaban and edoxaban, is the newest therapies for the treatment of deep venous thrombosis. DOACs have several advantages over conventional drugs (warfarin, heparins and vitamin K antagonists), such as rapid onset of action, predictable pharmacokinetics, simple administration, absence of laboratory monitoring, and easy handling. DOACs are easier to handle and safer than conventional therapy. However, some factors should be considerable before choosing the therapy with DOACs, such as oncologic patients, pregnant and lactating, and obese patients; besides major and minor bleeding, duration of treatment and dose-response. So, for the safe management of DOACs more studies need to be performed in order to increase safety and efficacy for the patient.

Keywords: DOACs; Deep vein thrombosis; Management.

Introdução

Nos últimos anos, observou-se um grande progresso no tratamento do tromboembolismo venoso (TEV) com a incorporação dos anticoagulantes orais diretos (DOACs) ao arsenal terapêutico e à assimilação da necessidade de terapia por tempo prolongado em pacientes com alto risco de retrombose.¹

Correspondence addresses:

Dra. Suzanna Sanches
suzannasanches@yahoo.com

Received: October 29, 2018

Revised: December 12, 2018

Accepted: January 20, 2019

Published: March 27, 2019

Data Availability Statement:

All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Competing interests: The authors have declared that no competing interests exist.

Copyright

© 2019 by Santa Casa de Misericórdia da Bahia. All rights reserved. ISSN: 2526-5563

O tratamento clássico com heparinas e antagonistas da vitamina K (AVK) apresenta algumas peculiaridades que podem dificultar o seu uso. As heparinas demandam administração parenteral que, juntamente com o custo, inviabilizam o uso para certos pacientes. Os AVKs encontram na necessidade de monitorização e na vasta lista de interações com alimentos e medicações um obstáculo para o manejo.²

Os DOACs são os inibidores diretos da trombina (dabigatrana) ou do fator X ativado (rivaroxabana, apixabana e edoxabana). A rivaroxabana e apixabana apresentam a possibilidade de alta hospitalar precoce ou mesmo tratamento ambulatorial da trombose venosa profunda (TVP), uma vez que não demandam uso prévio de medicação parenteral. A dabigatrana e edoxabana necessitam de pelo menos cinco dias de uso de heparina não fracionada (HNF), heparina de baixo peso molecular (HBPM) ou fondaparinux para início do seu uso via oral.

Desde 2016, os DOACs têm se tornado a primeira opção terapêutica para TEV em pacientes não oncológicos.³ Quando comparados a HBPM + AVK por longos períodos, preenchem critérios de não inferioridade e estão associados a menor risco de sangramento maior nos primeiros meses de tratamento.¹ Esta nova classe de medicamentos apresenta várias vantagens sobre os AVKs, que incluem: início rápido de ação, farmacocinética previsível, administração simples e ausência de necessidade de monitorização laboratorial. Com a ampliação do seu uso, tornou-se evidente que os DOACs, além de mais fáceis de manejar, são mais seguros que a terapia convencional.⁴ Observações recentes sugerem, por exemplo, que a incidência de acidente vascular cerebral (AVC) hemorrágico e volume de sangramento intracraniano com DOACs parecem ser menores que com varfarina.⁵

Ainda não há estudo comparando os DOACs entre si, e a escolha de uma droga em relação à outra é baseada em características individuais e nas preferências do paciente.¹

Os DOACs disponíveis para uso no Brasil são (em ordem de surgimento):

Dabigatrana (Pradaxa®)

Evidências clínicas de dois estudos replicados, multicêntricos, randomizados, duplo-cegos, de grupos paralelos (RE-COVER⁶ e RE-COVER II⁷) demonstraram que a dabigatrana é eficaz e segura no tratamento de TVP e/ou TEP.^{6,7} Esses estudos compararam dabigatrana (150 mg 2x/dia) com varfarina (RNI alvo 2,0-3,0) em pacientes com TVP aguda e/ou TEP, sendo o objetivo principal o de determinar a não inferioridade da dabigatrana à varfarina na redução da ocorrência do desfecho primário - uma composição de TVP recorrente sintomática e/ou TEP e óbitos relacionados dentro do período de tratamento agudo de 6 meses.

Os dois estudos RE-COVER⁶ e RE-COVER II⁷ avaliaram pacientes com TVP e/ou TEP agudas tratados inicialmente por pelo menos 5 dias com terapia parenteral e demonstraram que o tratamento com dabigatrana 150 mg 2x/dia não foi inferior à varfarina (valores de p para não inferioridade: RE-COVER p<0,0001; RE-COVER II; p=0,0002). Eventos hemorrágicos (grave, grave/clinicamente relevante e qualquer sangramento) foram significativamente menores nos pacientes que receberam dabigatrana 150 mg 2x/dia em comparação à varfarina.^{6,7}

Em 2013, foram publicados conjuntamente os estudos REMEDY e RE-SONATE⁸, ambos duplo-cegos e randomizados, comparando dabigatrana 150mg duas vezes ao dia com varfarina ou placebo em pacientes com TEV, que já haviam completado ao menos os três meses iniciais do tratamento.⁸ Foi observada recorrência de TEV em 1,8% no grupo dabigatrana e 1,3% no grupo varfarina (RR 1,44; IC95%: 0,78- +/-2,64; p=0,01 para não inferioridade). Sangramento maior ocorreu em 0,9% dos doentes do grupo dabigatrana e 1,8% do grupo varfarina (RR 0,52; IC95%: 0,27-1,02). Os desfechos de sangramento maior e clinicamente relevante foram menos frequentes no grupo dabigatrana (RR 0,54; IC95%: 0,41-0,71). É digno de nota o achado de síndrome coronariana aguda em 0,9% dos pacientes do grupo dabigatrana *versus* 0,2% no grupo varfarina (p=0,02).⁸

Características farmacológicas

A absorção da dabigatrana ocorre principalmente no estômago distal e duodeno, não havendo dados robustos na literatura que justifiquem seu uso na população gastrectomizada ou pós-bariátrica. Nesta população a preferência é pelo uso de varfarina.⁹ A meia-vida média é de 13,4 h em indivíduos saudáveis e com função renal preservada, havendo aumento progressivo proporcional ao declínio da função renal. Seu uso é proscrito em portadores de disfunção renal grave (ClCr menor ou igual a 30mL/min) e não é necessário ajuste da posologia em doentes com disfunção renal leve a moderada. Em idosos acima de 75 anos, recomenda-se a avaliação periódica da função renal durante o tratamento.¹⁰

O efeito antitrombótico da dabigatrana pode ser revertido pelo idarucizumab (Praxbind®) na dose de 5 g (duas doses consecutivas de 2,5 g com duração de infusão de 5 a 10 minutos cada).

Rivaroxabana (Xarelto®)

Trata-se de droga extensamente estudada em estudos clínicos e de mundo real, sendo o seu uso respaldado inicialmente pela série Einstein DVT/ Einstein extension¹¹ (2010) e Einstein PE (2012)¹².

O Einstein DVT¹¹ foi um estudo de não inferioridade, com 3.449 pacientes com TVP aguda sintomática randomizados para uso de rivaroxabana (15 mg por via oral duas vezes ao dia por 21 dias, seguido de 20 mg por via oral uma vez ao dia) ou terapia padrão (enoxaparina 1 mg/kg de 12/12h sobreposta a varfarina ajustada até RNI entre 2,0-3,0). O tempo de tratamento foi 3,6 ou 12 meses. O desfecho de eficácia avaliado foi recorrência de TEV e o de segurança foi sangramento maior ou menor clinicamente relevante.

As taxas de recorrência foram 2,1% no grupo de pacientes tratados com rivaroxabana e 3,0% nos tratados com varfarina (RR 0,68; IC 95%: 0,44-1,04; p<0,01). Não houve diferença na incidência de sangramentos (8,1% nos dois grupos).¹¹

Em paralelo ao Einstein DVT, foi conduzido o Einstein Extension, estudo de superioridade, duplo-cego e randomizado, em que se comparou a rivaroxabana (20mg/dia) com placebo por 6 a 12

meses adicionais em pacientes que completaram 6 a 12 meses de tratamento para TEV. Neste trabalho, a rivaroxabana foi superior e promoveu redução exuberante na taxa de recorrência sintomática: 1,3% no grupo rivaroxabana *versus* 7,1% no grupo placebo (RR 0,18; IC95%: 0,09-0,39; p<0,001). O desfecho de segurança estudado foi sangramento maior, não havendo diferença estatisticamente significativa entre os grupos (0,7% no grupo rivaroxabana *versus* 0% no grupo placebo).¹¹

Mais recentemente, foi publicado o Einstein Choice¹³, estudo de Fase 3, duplo-cego e randomizado, que comparou rivaroxabana nas doses de 10 ou 20mg/dia *versus* aspirina para prevenção da recorrência de TEV. Os doentes elegíveis já haviam sido tratados por 6 a 12 meses após o evento trombotico inicial e as medicações foram administradas por até 12 meses. O desfecho de eficácia pesquisado foi recorrência sintomática de TEV e o de segurança, sangramento maior. Foram incluídos 3.365 pacientes. Observou-se recorrência de TEV em 1,5% dos pacientes do grupo rivaroxabana (20mg); 1,2% no grupo rivaroxabana (10 mg) e 4,4% do grupo aspirina (RR para 20 mg de rivaroxabana *versus* aspirina =0.34; IC 95% 0.20-0.59 / RR para 10 mg de rivaroxabana *versus* aspirina: 0.26; IC 95% 0.14 - 0.47; p<0,001 para ambas as comparações). Sangramento maior ocorreu em 0,5% no grupo recebendo 20 mg de rivaroxabana, 0,4% no grupo recebendo 10 mg de rivaroxabana e em 0,3% no grupo da aspirina. A incidência de sangramento clinicamente relevante não maior foi, respectivamente, 2,7%, 2,0% e 1,8%. Deste trabalho, concluiu-se que entre pacientes com TEV elegíveis para anticoagulação estendida, o risco de recorrência foi significativamente menor com rivaroxabana que com aspirina, sem aumento significativo nas taxas de sangramento.¹³

Características farmacológicas

A rivaroxabana é um inibidor do fator X ativado (Xa), com início de ação por volta de 30 minutos da administração oral, com biodisponibilidade superior a 80% (doses de 15 e 20 mg precisam ser ingeridas com alimentos). A droga pode ser usada por via oral ou sonda gástrica, mas não por sonda enteral, visto

que sua absorção ocorre prioritariamente no estômago, duodeno e jejuno proximal. Por este mesmo motivo, ainda não há dados de segurança e eficácia na população pós-bariátrica ou gastrectomizada.^{4,9}

A meia-vida aumenta com a idade (5 a 9 horas em jovens e 11-13 horas em idosos) e dois terços da dose oral são metabolizados pelo fígado pelo citocromo P450 (CYP3A4) e glicoproteína P (P-gp). É necessário ajuste da dose de acordo com a função renal quando o clearance de creatinina for inferior a 50mL/min conforme Tabela 1.

Tabela 1. Ajuste da dose de rivaroxabana conforme função renal.¹⁶

ClCr	Posologia	
	Semanas 1-3	Após 3 semanas
30-49 mL/min	15 mg bid	15 mg 1xdia

ClCr - Clearance de creatinina; Bid - duas doses diárias.

Não há no presente momento dados suficientes sobre segurança para respaldar o uso de rivaroxabana para tratamento de TVP em pacientes portadores de disfunção renal grave.

Apixabana (Eliquis®)

Foi avaliada para tratamento de TEV inicialmente nos estudos AMPLIFY¹⁴ E AMPLIFY EXT¹⁵. Ambos foram estudos multinacionais, duplo-cegos, randomizados e de grupos paralelos, em pacientes com TVP proximal sintomática e/ou TEP sintomático.

No AMPLIFY¹³, os pacientes foram randomizados para tratamento com 10 mg via oral de apixabana duas vezes ao dia durante 7 dias seguidos por 5 mg via oral duas vezes ao dia durante 6 meses. O comparador foi a terapia padrão (enoxaparina subcutânea 1 mg/kg duas vezes ao dia, sobreposta a varfarina ajustada para RNI alvo de 2,0-3,0) durante 6 meses. Foi permitido que os pacientes entrassem no estudo com ou sem anticoagulação parenteral anterior (até 48 horas).

O objetivo primário do estudo foi determinar se a apixabana era não inferior à terapia com enoxaparina/varfarina no desfecho combinado de eventos de tromboembolismo venoso (TEV) sintomático recorrente (TVP ou TEP não fatais) ou

óbito relacionado aos eventos de TEV durante 6 meses de terapia.

Neste estudo, a apixabana demonstrou ser não inferior à enoxaparina/varfarina no desfecho combinado de eventos. A eficácia da apixabana no tratamento inicial de eventos de TEV foi consistente entre os pacientes que foram tratados para um TEP (RR= 0,9; IC 95%: 0,5-1,6) ou TVP (Risco Relativo de 0,8; IC 95%: 0,5-1,3). O desfecho primário de segurança foi sangramento maior. Na análise dos dados, a apixabana foi estatisticamente superior à enoxaparina/varfarina neste quesito (RR 0,31; IC 95%:0,17- 0,55; p <0,0001).

No estudo AMPLIFY EXT¹⁵, os pacientes foram randomizados para o tratamento com 2,5 mg de apixabana duas vezes ao dia por via oral, 5 mg de apixabana duas vezes ao dia por via oral, ou placebo durante 12 meses após concluir 6 a 12 meses de tratamento inicial com anticoagulante. Aproximadamente um terço dos pacientes participou do estudo AMPLIFY antes da inclusão no estudo AMPLIFY-EXT.

O objetivo primário do estudo foi determinar se a apixabana era superior ao placebo no desfecho combinado de eventos de TEV sintomático recorrente (TVP ou TEP não fatais) ou óbito por qualquer causa.

Neste trabalho, ambas as doses de apixabana foram estatisticamente superiores ao placebo no desfecho primário de eventos de TEV sintomático recorrente ou óbito por qualquer causa. A eficácia da apixabana para a prevenção de uma recidiva de eventos de TEV foi mantida entre os subgrupos, incluindo idade, sexo, IMC e função renal.¹⁵

No grupo que recebeu a dose de 2,5 mg (n=840), a incidência de TVP não fatal foi de 0,7% versus 9,2% no grupo placebo (Risco Relativo de 0,18; IC95%: 0,10-0,32). No grupo que recebeu a dose de 5,0 mg (n=829), a incidência de TVP não fatal foi de 1,0% versus 9,2% no grupo placebo (Risco Relativo de 0,19; IC95%:0,11-0,33).¹⁵

O desfecho primário de segurança foi sangramento maior, sendo observadas incidências semelhantes entre os grupos apixabana e placebo. Não houve uma diferença estatisticamente significativa na ocorrência de sangramento maior, sangramento

cl clinicamente relevante não maior (CRNMB), sangramento menor e todos os sangramentos entre os grupos de tratamento com 2,5 mg de apixabana duas vezes ao dia e placebo. A frequência do sangramento maior + CRNMB no grupo de 5 mg de apixabana duas vezes ao dia não foi estatisticamente diferente do grupo placebo.

Características farmacológicas

A apixabana é rapidamente absorvida com concentração máxima (C_{máx}) de 3 a 4 horas após a ingestão do comprimido, podendo ser administrada por via oral ou gástrica independentemente da ingestão de alimentos. Assim como a rivaroxabana, é absorvida principalmente no segmento proximal do intestino delgado e na porção distal do estômago, não havendo dados que respaldem o uso na população gastrectomizada ou pós-bariátrica.⁹ Sua meia-vida é de aproximadamente 12 horas e a eliminação renal corresponde a cerca de 27%, não sendo necessário ajuste de dose na disfunção renal leve a moderada (ClCr 30-80mL/min). Para doentes com ClCr entre 15-30mL/min, é recomendada redução de 50% da dose terapêutica e é proscrito o uso se ClCr < 15mL/min.¹⁶

Edoxabana (Lixiana®)

O uso da edoxabana para tratamento de trombose venosa profunda e embolia pulmonar é validado pelo HOKUSAI VTE,¹⁷ um estudo duplo-cego e multinacional que incluiu mais de 8.000 doentes e comparou a segurança e eficácia da edoxabana (60mg oral uma vez ao dia com heparina sobreposta a varfarina – ajustada para RNI entre 2,0-3,0) em pacientes com evento tromboembólico agudo e sintomático (TVP e/ou TEP). Todos os pacientes receberam terapia inicial com HBPM ou HNF por no mínimo cinco dias (a média de uso de heparina no grupo edoxabana foi de sete dias e no grupo varfarina oito dias).

Os pacientes randomizados para edoxabana receberam dose reduzida (30mg/dia) quando apresentaram um ou mais dos seguintes critérios:

1. ClCr 30-50mL/min;
2. Peso < 60Kg ou

3. Uso concomitante de inibidores específicos de P-gp (como macrolídeos e imidazólicos).

A duração do tratamento foi de 3 a 12 meses. O desfecho primário de eficácia foi recorrência de TEV e de segurança a ocorrência de sangramento maior ou CRNMB (cl clinicamente relevante não maior). A taxa de recorrência de TEV foi de 3,2% no grupo edoxabana e 3,5% no grupo varfarina (RR 0,89; IC95%: 0,70-1,13 e p < 0,001 para não inferioridade).

O desfecho principal de segurança foi a incidência de sangramento clinicamente relevante (SCR), uma composição de sangramento maior + CRNMB. SCR foi observado 8,5% dos doentes do grupo edoxabana e 10,3% do grupo varfarina (RR 0,81; IC95%: 0,71-0,94; p = 0,001 para superioridade). Sangramento maior ocorreu em 1,4% no grupo edoxabana *versus* 1,6% no grupo varfarina.⁷

Na população selecionada para dose reduzida (30 mg) de edoxabana, foi observada a ocorrência de SCR em 7,9% no grupo edoxabana contra 12,8% nos doentes que receberam varfarina (risco relativo 0,62; IC95%: 0,44-0,86). Foi ainda vista nesta população a ocorrência de sangramento maior em 1,5% no grupo edoxabana e 3,1% no grupo varfarina (risco relativo 0,50; IC95%: 0,24-1,03).¹⁷

Características farmacológicas

Após administração oral, o pico de concentração plasmática é observado em 1-2 horas. A biodisponibilidade é de 62% e não é afetada pela alimentação, podendo ser ingerido com ou sem alimentos. O comprimido pode ser consumido intacto ou triturado, por via oral ou nasogástrica.

A absorção da edoxabana ocorre no segmento proximal do intestino delgado,¹⁸ não sendo recomendado o uso via sonda nasoenteral.

Há excreção renal de 50% e meia-vida de 10-14 horas em pacientes hígidos. É recomendada redução de 50% da dose na disfunção renal com ClCr entre 30 e 50mL/min e não é recomendado o uso na disfunção renal grave.¹⁹

Em 2018, o FDA autorizou o uso de Andexanet Alfa (Andexxa®) para reversão do efeito dos inibidores diretos do fator Xa (rivaroxabana, apixabana e edoxabana) em casos de sangramentos graves e que possam ameaçar a vida do paciente.²⁰

Interações Medicamentosas dos DOACs

Um mecanismo de interação importante para todos os DOACs consiste na ressecção através da glicoproteína P (P-gp), um transportador de efluxo localizado nas membranas do intestino delgado, barreira hemato-encefálica, fígado e rins. A P-gp regula a absorção das drogas para a corrente sanguínea e os tecidos, participando do clearance renal e intestinal dessas drogas.¹⁶

A isoforma 3A4 do citocromo P450 (CYP3A4) é uma enzima hepática envolvida de maneira relevante no metabolismo da rivaroxabana e apixabana, mas não dos demais DOACs. As medicações inibidoras de P-gp ou CYP3A4 levam a aumento da concentração sérica das drogas por elas metabolizadas, elevando o risco de sangramentos. Já com os indutores de P-gp e CYP acontece o inverso, o que aumenta o risco tromboembólico.^{4,16}

Pacientes idosos acima de 75 anos e os portadores de disfunção renal apresentam maior risco de complicações hemorrágicas quando em uso de DOACs, o que pode ser agravado se uso concomitante de inibidores de P-gp e/ou CYP3A4.^{4,16} As Figuras 1 e 2 mostram resumidamente as recomendações atuais sobre o manejo de possíveis interações medicamentosas mediadas por essas vias metabólicas. A listagem de medicamentos abaixo não esgota o tema e é sugerido ao prescritor que conheça as drogas em uso pelo doente e verifique as possibilidades de interação.

Escolha do Anticoagulante

Alguns fatores podem influenciar na escolha do anticoagulante. Na população oncológica, as HBPM são a primeira opção terapêutica, especialmente em casos de diagnóstico recente, TEV extenso, doença metastática, sintomas exuberantes, quimioterapia em curso e vômitos relacionados à doença.³ Mais recentemente, a Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia (ISTH) acrescentou o uso de rivaroxabana ou edoxabana para tratamento de TEV em pacientes oncológicos desde que o doente apresente baixo risco de sangramento e não haja interação medicamentosa com o tratamento em

curso.²⁴ Tal indicação é embasada pelos estudos Select-D e Hokusai Cancer^{20,21} que avaliaram, respectivamente, rivaroxabana e edoxabana neste grupo de pacientes.

Nos pacientes que não desejam terapia parenteral, é preferível o uso de rivaroxabana ou apixabana, uma vez que os demais anticoagulantes orais dependem da administração prévia de heparina.³ Hepatopatas graves e portadores de coagulopatia também se beneficiam preferencialmente do uso de heparina.

Diferentes DOACs possuem ajustes específicos conforme o declínio da função renal, porém há consenso de que não devem ser usados em doentes com disfunção renal grave.^{3,4} Neste caso, a primeira opção conforme o American College of Chest Physicians (ACCP), em sua última publicação (2016), continua sendo AVK.³

Em pacientes coronariopatas, deve-se evitar o uso de dabigatrana, uma vez que esteve associada a maior incidência de eventos agudos coronarianos quando comparada a AVK, o que não foi observado com os outros DOACs.³

Para pacientes com sintomas dispépticos ou risco elevado de sangramento gastrointestinal, é preferível o uso de AVK ou HBPM, podendo-se avaliar apixabana em casos específicos. Dabigatrana aumenta sintomas dispépticos e, juntamente com rivaroxabana e edoxabana, parece estar associada a maior ocorrência de sangramentos gastrointestinais que AVK.

Duração do Tratamento

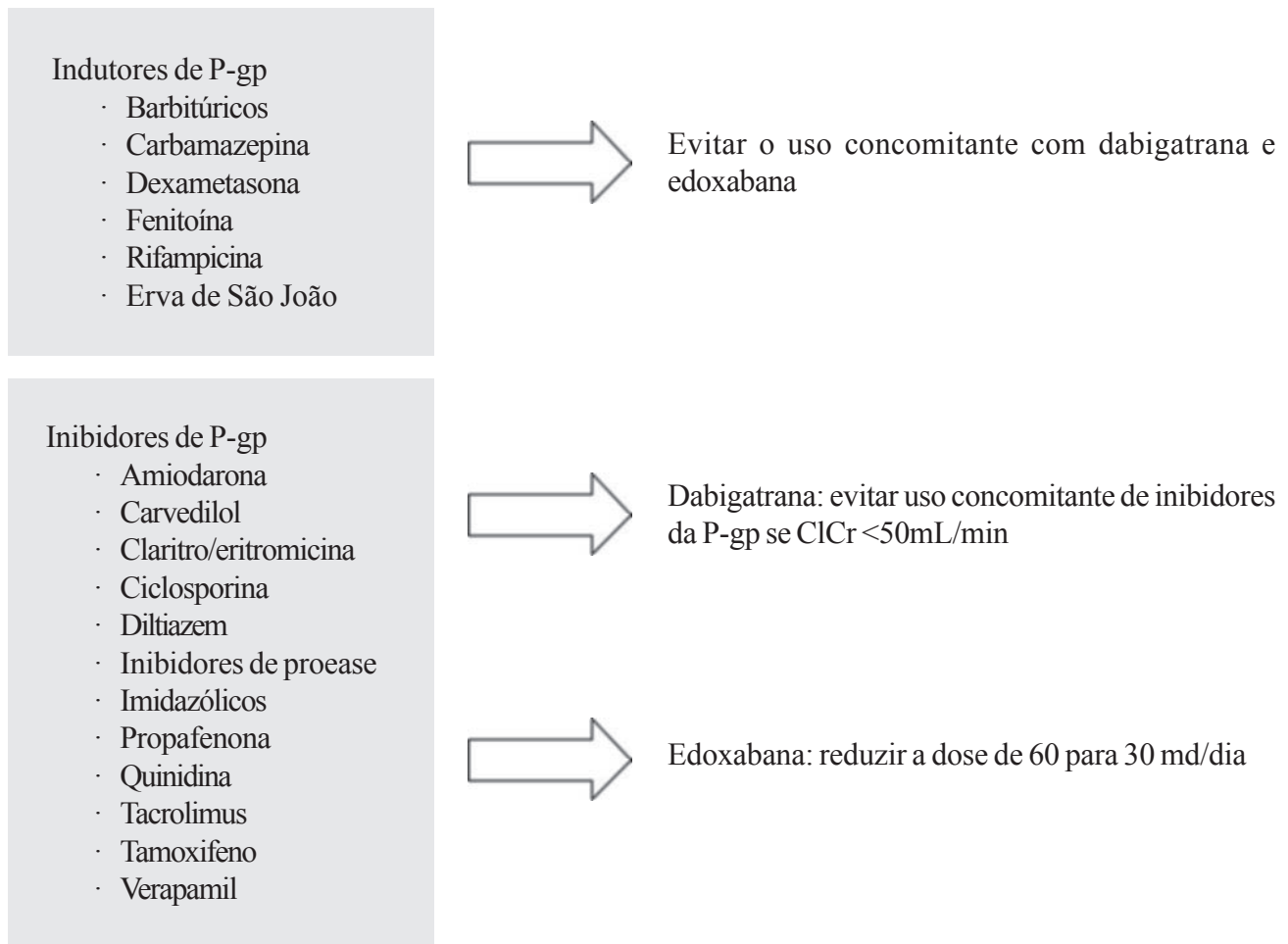
O pilar do tratamento da TVP é a terapia anticoagulante, que atualmente é dividida em três fases: inicial (até 10 dias), longo prazo (da fase aguda até 3 a 6 meses) e estendida (além de 3 a 6 meses da anticoagulação inicial).^{3,23}

Na fase aguda, o benefício do tratamento é a prevenção de extensão do trombo, tromboembolismo pulmonar (TEP), recorrência, repercussão hemodinâmica e óbito.¹ A decisão de estender ou não o tratamento dependerá da avaliação entre o risco de sangramento *versus* risco de recorrência.

Os eventos tromboembólicos com maior risco de recorrência são o TEV relacionado ao câncer (15%

Tabela 2. Metabolismo dos DOACs.

	Metabolismo via P-gp	Metabolismo via CYP3A4 (%)	Eliminação renal (%)
Dabigatrana	Sim	Não	80%
Rivaroxabana	Sim	Sim (33%)	33%
Apixabana	Sim	Sim (25%)	25%
Edoxabana	Sim	Não	50%

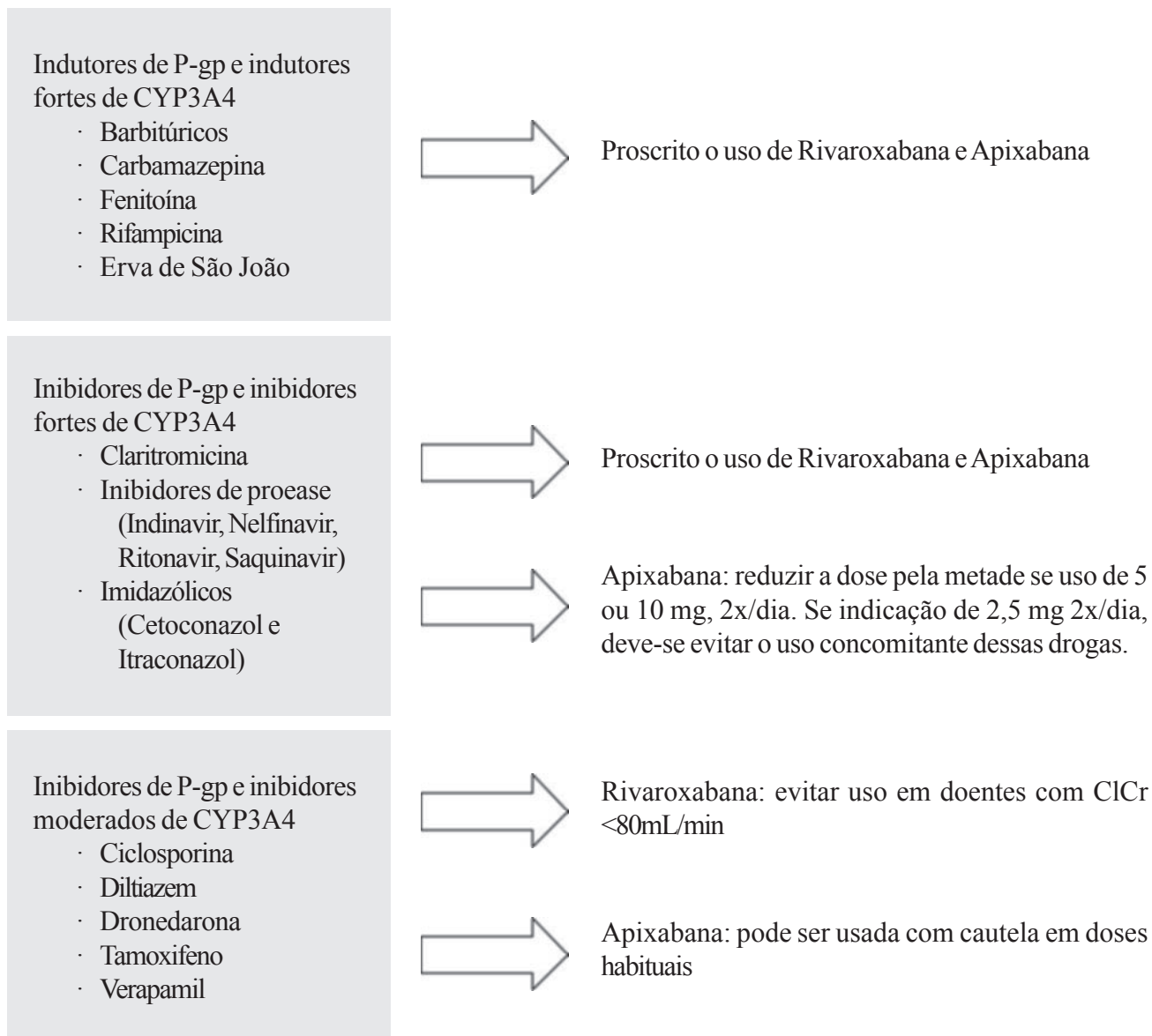
Figura 1. Manejo das interações medicamentosas mediadas pela P-gp no uso de dabigatrana e edoxabana.^{4,16}

de risco anual – não avaliado em cinco anos pela alta mortalidade) e o TEV idiopático ou não provocado (10% de recorrência no primeiro ano, 30% em cinco anos e 40% em dez anos).³ Estes doentes precisam ser avaliados quanto à possibilidade de terapia estendida (indicada exceto se alto risco de sangramento).

O TEV provocado por fator de risco transitório não cirúrgico (como terapia estrogênica, gestação,

trauma ou viagem prolongada) apresenta cerca de 5% de recorrência em um ano e 15% em cinco anos.^{1,3}

Os eventos menos relacionados à recorrência são os associados a fator de risco maior transitório (TEV provocado por cirurgia), com menos de 1% no primeiro ano e cerca de 3% de recorrência em 5 anos.^{1,3} Nestes casos relacionados a fatores de risco transitórios, os estudos evidenciaram que o risco de

Figura 2. Manejo das interações medicamentosas mediadas pela P-gp e CYP3A4 no uso de rivaroxabana e apixabana.^{4,16}

sangramento da terapia estendida ultrapassa o risco de recorrência do evento trombótico, sendo a anticoagulação recomendada por três meses.

Na população com TEV não provocado, observou-se o dobro do risco de recorrência em pacientes do sexo masculino. Neste grupo, a presença de D-dímero negativo após término da anticoagulação não deve ser utilizada para consubstanciar a decisão de não estender a terapia, uma vez que já é conhecida a elevada taxa de recorrência (9,7% por paciente/ano).¹ Na população feminina, o Score HERDOO2²⁴ propõe que a

presença de dois ou mais dos seguintes sinais configura risco elevado de recorrência de TEV (14% ao ano): 1) sinais de síndrome pós-trombótica (hiperpigmentação, edema ou vermelhidão no membro acometido); 2) VIDAS® D-Dímero > 250ug/L (enquanto estiver recebendo anticoagulante nos primeiros seis meses de tratamento); 3) Índice de Massa Corpórea maior ou igual a 30 kg/m²; e 4) idade maior ou igual a 65 anos.²⁴

Outros escores em estudo, como DASH e VIENA ainda dependem de validação externa, limitando sua utilidade até o momento.¹

O risco de retrombose precisa ser ponderado frente ao risco hemorrágico para definição sobre a terapia estendida. Não há na literatura consenso acerca dos escores de risco de sangramento para diferentes populações. Em 2016, o ACCP propôs a seguinte estratificação:³

- a. Baixo risco: sem fatores de risco (0,8% de risco anual de sangramento maior);
- b. Risco moderado: um fator de risco (1,6% de risco anual de sangramento maior);
- c. Alto risco: dois ou mais fatores de risco (mais que 6,5% de risco anual de sangramento maior).

A Tabela 3 explicita os principais fatores de risco para sangramento na vigência de anticoagulação.³

Elucidados os fatores de risco que influenciam a decisão do tempo de tratamento e considerando a literatura atual, as recomendações são:³

- a. TVP proximal ou TEP provocado: 3 meses (grau de recomendação 1B);
- b. TVP proximal ou TEP idiopático:
 - Baixo risco de sangramento: terapia estendida (grau de recomendação 1B);
 - Risco moderado de sangramento: terapia estendida (grau de recomendação 2B);
 - Alto risco de sangramento: 3 meses (grau de recomendação 2B).

Manejo da TVP infrapatelar isolada

Atualmente existem duas opções para o manejo da TVP infrapatelar isolada: anticoagulação ou exame ecográfico seriado.^{1,3} A melhor opção terapêutica para a escolha individual leva em consideração o risco trombótico do doente, o risco de extensão proximal e o risco de sangramento.

Ao ultrassom são considerados achados predisponentes a extensão do trombo:³

1. D-dímero positivo (especialmente se muito elevado e sem outra causa que o justifique (ex: provas inflamatórias negativas);
2. Trombose extensa: trombo maior que 5 cm de comprimento ou maior que 7 mm de diâmetro máximo, ou envolvimento de múltiplas veias;
3. Trombo em veia muscular próximo de veias profundas tronculares;
4. Evento sem fator de risco reversível;
5. Câncer em atividade;
6. Antecedente de TEV;
7. Paciente hospitalizado.

A trombose de veias musculares de panturrilha apresenta menor risco de progressão que a de veias tronculares (tibiais e fibulares). O achado de fatores de risco para extensão favorece a anticoagulação, já quando é elevado o risco de sangramento, o Doppler seriado parece mais prudente. A decisão precisa respeitar também a preferência do paciente.³

Quando definido pela anticoagulação, a recomendação do ACCP favorece o tratamento por três meses em pacientes com evento trombótico distal isolado associado a cirurgia ou fator de risco transitório não cirúrgico (grau de recomendação 1B). Eventos idiopáticos ou relacionados a câncer devem ser avaliados após este período quanto ao benefício da terapia estendida.^{3,29}

Situações Especiais

Gestantes e lactantes

A droga de escolha para profilaxia e tratamento de TEV em gestantes é a heparina, uma vez que não cruza a barreira placentária.^{32,33} A varfarina está associada a embriopatia e óbito fetal e seu uso para tratamento de tromboembolismo na gestação é conduta de exceção. DOACs estão proscritos, visto

Tabela 3. Fatores de risco para sangramento na vigência de anticoagulação segundo o ACCP.³

Idade > 65 anos	Trombocitopenia	Acompanhamento irregular
Idade > 75 anos	AVC prévio	Capacidade funcional reduzida
Sangramento prévio	DM	Cirurgia recente
Câncer	Anemia	Quedas frequentes
Insuficiência Renal	Uso de AINEs	Antiagregação plaquetária
Abuso de álcool	Câncer metastático	Insuficiência Hepática

que não há evidência da segurança do seu uso nesta população.³³ Para o tratamento dessas pacientes, as heparinas de baixo peso molecular são preferíveis à não fracionada. Apesar de não haver ainda consenso na literatura, deve-se considerar a monitorização da atividade anti-Xa pelo menos no início do tratamento. O aumento da superfície corpórea ao longo da gravidez e o aumento da taxa de filtração glomerular (fisiológico) podem levar à necessidade de ajuste da dose da heparina.³³

Lactantes podem fazer uso de heparina isoladamente ou como ponte para AVK. Já os DOACs são proscritos também durante a amamentação.³²

Trombose relacionada a câncer

A doença neoplásica é considerada ativa quando presente (seja ela recorrente, localmente avançada ou metastática); ainda durante os primeiros seis meses do diagnóstico, com tratamento administrado no último semestre, ou ainda em neoplasias hematológicas que não se encontram em remissão completa.²⁸ Desta forma, a HBPM constitui o tratamento de escolha nos primeiros seis meses de TEV na população oncológica, conforme preconizado pelas diferentes sociedades de oncologia e o ACCP. Recentemente, o ISTH, após a publicação de estudos controlados e randomizados específicos com rivaroxabana (Select-D)²² e edoxabana (Hokusai VTE Cancer)²³ acrescentou a possibilidade de uso destes DOACs nos grupos de pacientes abaixo relacionados:

- a. Pacientes oncológicos com diagnóstico de TEV recente e alto risco de sangramento devem ser preferencialmente tratados com HBPM (especialmente tumores intactos de trato gastrointestinal ou genitourinário, portadores de nefrostomia, úlcera duodenal, gastrite, esofagite ou colite);
- b. Rivaroxabana e edoxabana são opções terapêuticas aceitáveis na ausência de risco de sangramento elevado e interação com medicações em uso. Vale frisar que a absorção dos DOACs ocorre no segmento distal do estômago e proximal do intestino; assim, é necessária a administração por via oral ou intragástrica. Pacientes com

hiperêmese, gastrectomizados ou em uso de sonda nasoenteral não são elegíveis para anticoagulação com estas drogas.^{25,26}

Pacientes obesos

O ISTH preconiza o uso de doses habituais de DOACs em pacientes com IMC menor ou igual a 40 kg/m² ou menos que 120 kg. Acima disto, é preferível a não utilização de DOACs.²⁹ Ao prescrever heparina para esta população, calcular a dose em função do peso total, podendo-se ainda utilizar o peso ajustado como referência – neste último caso, verificar atividade anti-Xa ou TTPa.

Referências

1. Tritschler T, Kraaijpoel N, Le Gal G, Wells PS. Venous Thromboembolism: Advances in Diagnosis and Treatment. *JAMA*. 2018 Oct 16;320(15):1583-1594.
2. Witt DM, Clark NP, Kaatz S, Schnurr T, Ansell JE. Guidance for the practical management of warfarin therapy in the treatment of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2016 Jan;41(1):187-205.
3. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2016 Feb;149(2):315-352.
4. Burnett AE, Mahan CE, Vazquez SR, et al. Guidance for the practical management of the direct oral anticoagulants (DOACs) in VTE treatment. *J Thromb Thrombolysis*. 2016 Jan;41(1):206-32.
5. Adachi T, Hoshino H, Takagi M, Fujioka S; Saiseikai Stroke Research Group. Volume and Characteristics of Intracerebral Hemorrhage with Direct Oral Anticoagulants in Comparison with Warfarin. *Cerebrovasc Dis Extra*. 2017;7(1):62-71.
6. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H et al. Dabigatran *versus* warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009;361:2342-52.
7. Schulman, S., Kakkar, A. K., Goldhaber, S. Z., Schellong, S., Eriksson, et al. Treatment of Acute Venous Thromboembolism With Dabigatran or Warfarin and Pooled Analysis. *Circulation* 2013; 129(7),764–772.
8. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al; RE-MEDY Trial Investigators; RE-SONATE Trial Investigators. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013 Feb 21;368(8):709-18.
9. Martim K, Lee C et al. Oral Anticoagulant Use After Bariatric Surgery: A Literature Review and Clinical Guidance. *Am J Med*. 2017 May;130(5):517-524

10. Boehringer Ingelheim Brasil (2019). Monografia do produto Pradaxa®. <https://www.boehringer-ingelheim.com.br/sites/br/files/Infographics/Pradaxa.pdf>. Acesso realizado em 20 de Janeiro de 2019.
11. EINSTEIN Investigators, Bauersachs R, Berkowitz SD, et al. Oral Rivaroxaban for Symptomatic Venous Thromboembolism. *New England Journal of Medicine* 2010; 363(26), 2499–2510.
12. EINSTEIN–PE Investigators, Büller HR, Prins MH, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2012 Apr 5;366(14):1287-97.
13. EINSTEIN CHOICE Investigators, Weitz JI, Lensing AWA, Prins MH, et al. Rivaroxaban or Aspirin for Extended Treatment of Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*. 2017 Mar 30;376(13):1211-1222.
14. Agnelli G, Buller HR, et al. AMPLIFY Investigators. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013 Aug 29;369(9):799-808.
15. Agnelli G, Buller HR, et al. AMPLIFY-EXT Investigators. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013 Feb 21;368(8):699-708.
16. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al. ESC Scientific Document Group. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2018 Apr 21;39(16):1330-33.
17. Raskob GE, van Es N et al. Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism. *NEJM* 2018 Feb 15;378(7):615-24
18. Martim K, Lee C et al. Oral Anticoagulant Use After Bariatric Surgery: A Literature Review and Clinical Guidance. *Am J Med*. 2017 May; 130(5):517-524
19. Daiichi Sankyo do Brasil (2019) Monografia do produto Lixiana®. http://www.daiichisankyo.com.br/site/arquivos/produtos-medicamentos-de-venda-sob-prescricao/lixiana/2018-12/Lixiana_Bula_Profissional.pdf. Acesso realizado em 23 de Janeiro de 2019.
20. Andexxa-An Antidote for Apixaban and Rivaroxaban. *JAMA*. 2018 Jul 24;320(4):399-400.
21. Young AM, Marshall A, Thirlwall J, et al. Comparison of an Oral Factor Xa Inhibitor With Low Molecular Weight Heparin in Patients With Cancer With Venous Thromboembolism: Results of a Randomized Trial (SELECT-D). *J Clin Oncol*. 2018 Jul 10;36(20):2017-2023.
22. Raskob GE, van Es N et al. Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism. *NEJM* 2018 Feb 15;378(7):615-624.
23. Prandoni P, Barbar S et al. Optimal duration of anticoagulation – Provoked *versus* unprovoked VTE and role of adjunctive thrombophilia and imaging tests. *Thromb Haemost*. 2015 Jun;113(6):1210-5
24. Rodger MA, Gal LG, Langlois NJ, et al. REVERSE II investigators. “HERDOO2” clinical decision rule to guide duration of anticoagulation in women with unprovoked venous thromboembolism. Can I use any d-Dimer? *Thromb Res*. 2018 Sep;169:82-86. *Thrombosis Research* 169 (2018) 82-86.
25. Khorana AA, Noble S, Lee AYY, Soff G, Meyer G, O’Connell C, Carrier M. Role of direct oral anticoagulants in the treatment of cancer-associated venous thromboembolism: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2018; 16: 1891-4.
26. Martim K, Lee C et al. Oral Anticoagulant Use After Bariatric Surgery: A Literature Review and Clinical Guidance. *Am J Med*. 2017 May;130(5):517-524
27. Zwicker JI, Connolly G, Carrier M, Kamphuisen PW, Lee AYY. Catheter-associated deep vein thrombosis of the upper extremity in cancer patients: guidance from SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2014; 12:796-800
28. Streiff MB, Holmstrom B, Angelini D, et al. NCCN Guidelines Insights: Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease, Version 2.2018. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018 Nov;16(11):1289-1303
29. Martin K, Beyer-Westendorf J, Davidson BL, Huisman MV, Sandset PM, Moll S. Use of direct oral anticoagulants in obese patients: guidance from the SSC of ISTH. *J Thromb Haemost*. 2016;14:1308-13.
30. Donnellan E, Khorana AA. Cancer and Venous Thromboembolic Disease: A Review. *The Oncologist* 2017; 22:00-00.
31. Prandoni P, Barbar S, et al. The risk of recurrent thromboembolic disorders in patients with unprovoked venous thromboembolism: New scenarios and opportunities. *European Journal of Internal Medicine* 25(2014)25-30.
32. Linnemann B, Scholz U, Rott H, et al; Working Group in Women’s Health of the Society of Thrombosis and Hemostasis. Treatment of pregnancy-associated venous thromboembolism – position paper from the Working Group in Women’s Health of the Society of Thrombosis and Haemostasis (GTH). *Vasa*. 2016;45(2):103-18.
33. Chan WS, Rey E, Kent NE; et al. Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada. Venous thromboembolism and antithrombotic therapy in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can*. 2014 Jun;36(6):527-53.