

ATUALIZAÇÃO DE TEMA



Tromboembolismo Pulmonar: Como Definir o Tempo de Anticoagulação?

Pulmonary Thromboembolism: How to Define Duration of Anticoagulation?

Gabriela Afonso Pereira^{1*}, Marília Niedermayer Fagundes¹

¹Serviço de Clínica Médica do Hospital Santa Izabel; Salvador, Bahia, Brasil

O tratamento do tromboembolismo pulmonar tem como objetivo primordial a prevenção da recorrência de eventos através do uso de anticoagulantes. Todavia, a definição da duração de anticoagulação pode representar tarefa desafiadora, na qual devem ser avaliados os fatores de risco associados que contextualizaram o evento trombótico index. A partir de um caso clínico ilustrativo, este trabalho visa abordar uma revisão sobre o tempo de anticoagulação após a fase aguda do tromboembolismo pulmonar.

Palavras-chave: Tromboembolismo Pulmonar; Prevenção; Anticoagulação.

Correspondence addresses:

Dra. Gabriela Afonso Pereira
gabrielaafonsop@outlook.com

Received: March 22, 2024

Revised: May 7, 2024

Accepted: May 28, 2024

Published: June 30, 2024

Data Availability Statement:

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

Funding: This work was the result of authors' initiative. There was no support of research or publication funds.

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

Copyright

© 2024 by Santa Casa
de Misericórdia da Bahia.
All rights reserved.
ISSN: 2526-5563
e-ISSN: 2764-2089

Treatment of pulmonary thromboembolism has as its primordial objective the prevention of recurrence of events through anticoagulants. However, the definition of anticoagulation duration may represent a challenging task, which should be evaluated as the associated risk factors that contextualize the index thrombotic event. This work aims to review the duration of anticoagulation after the acute phase of pulmonary thromboembolism.

Keywords: Pulmonary Thromboembolism; Prevention; Anticoagulation.

O tromboembolismo pulmonar (TEP) é um evento de alta relevância clínica, para o qual são necessários esforços eficazes para avaliação e manejo, de forma a reduzir sua morbimortalidade. A anticoagulação desempenha papel fundamental para este objetivo por meio da prevenção da recorrência de episódios. Apesar de bem estabelecida a necessidade de início precoce da anticoagulação no TEP, a definição quanto à duração desta pode representar, em alguns casos, árdua decisão, na qual se deve considerar múltiplas variáveis.

Caso Clínico

Paciente do sexo feminino, 25 anos, sem comorbidades prévias, admitida em serviço de pronto atendimento por queixa de dor torácica ventilatório-dependente, bilateral, há sete dias, associada à piora importante nas últimas 24 horas. Nega dispneia, hemoptise, febre, dor ou edema de membros inferiores, assim como outras queixas. Negou realização de procedimentos ou cirurgias, assim como traumas e viagens no período. Relatou uso de contraceptivo oral combinado (acetato de ciproterona 2mg + etinilestradiol 0,035mg) há 10 anos,

sem interrupções ou trocas recentes. Avó materna foi diagnosticada com trombose venosa profunda de membro inferior aos 76 anos, não associada a fator de risco identificável. Negou etilismo, tabagismo e uso de outras drogas.

Ao exame físico admissional, apresentava-se em bom estado geral, taquicárdica, porém normotensa. Mantinha saturação periférica adequada em ar ambiente. Ausculta pulmonar revelava redução de murmúrio vesicular predominantemente em bases pulmonares. Sem alterações ao exame de demais aparelhos.

Após avaliação de exames complementares, foi identificada elevação de D-dímero para 3.167ng/mL. Realizada angiotomografia de tórax com protocolo para pesquisa de tromboembolismo pulmonar, a partir da qual se destacou a presença de falhas de enchimento em ramos interlobares inferiores de ambas as artérias pulmonares, associadas a opacidades compatíveis com infartos localizadas nas bases pulmonares e discreto derrame pleural à esquerda (Figura 1). Doppler venoso de membros inferiores e ecocardiograma transtorácico não revelaram alterações.

Firmado o diagnóstico de tromboembolismo pulmonar, foi iniciada anticoagulação oral com rivaroxabana 15mg, de 12/12 horas, por 21 dias e, posteriormente, 20mg ao dia. Devido à

ausência de um forte fator de risco trombótico identificável e à extensão de acometimento, pneumologista assistente optou por manter anticoagulação por seis meses e contra indicou métodos contraceptivos combinados. Após seis meses, esta paciente retorna em consulta para definição quanto à suspensão ou manutenção da anticoagulação.

Efetividade e Riscos da Anticoagulação

O TEP agudo representa um dos espectros do tromboembolismo venoso (TEV) e consiste em uma entidade clínica potencialmente fatal com significativa incidência a nível mundial, estimada em 115 por 100.000 pessoas nos Estados Unidos.¹ O objetivo primordial do tratamento consiste na prevenção de novos eventos, através da anticoagulação, que, indubitavelmente, deve ser iniciada de forma precoce, por vezes, antes mesmo de confirmação diagnóstica, e mantida por ao menos três meses.² Após este período de tratamento de fase aguda, muitos são os questionamentos e variáveis a serem analisadas para decisão quanto à suspensão ou manutenção da anticoagulação.

Os anticoagulantes orais são altamente efetivos em prevenção secundária, associados a uma redução do risco de recorrência em até 90%. Todavia, o benefício protetor da anticoagulação deve ser contrabalançado com o risco de sangramento de cada paciente.^{3,4} Escores, como o HAS-BLED⁵ e o VTE-BLEED,⁶ são estratégias validadas que auxiliam na definição deste risco.

Atualmente, são disponíveis diferentes fármacos para anticoagulação oral. Os anticoagulantes orais diretos (DOAC) apresentam um perfil de segurança mais favorável quando comparados aos antagonistas da vitamina K, mas não são inócuos. Os ensaios clínicos RE-SONATE,⁷ EINSTEIN Extension,⁸ eAMPLIFY Extension,⁹ que avaliaram o uso de dabigatrana, rivaroxabana e apixabana, respectivamente, para anticoagulação estendida (de 6 a 12 meses), detectaram redução significativa de recorrência de eventos trombóticos, associada,

Figura 1. Angiotomografia de tórax com presença de falhas de enchimento de falhas de enchimento em ramos interlobares inferiores de ambas as artérias pulmonares.



contudo, a aumento do risco de sangramento clinicamente significativo, estimado em 6% ao ano.^{3,4} Desta forma, é necessário identificar o perfil dos pacientes com maior risco de recorrência e, por conseguinte, que mais se beneficiam da manutenção da anticoagulação após a fase inicial.

Estimativa do Risco de Recorrência

Fatores como sexo masculino, obesidade, idade e persistência de D-dímero elevado após a suspensão da anticoagulação estão associados a um maior risco de recorrência.^{10,11} Para auxiliar na estimativa deste risco, foram desenvolvidos escores prognósticos (modelo de

predição de Vienna,¹² HERDOO2,¹³ DASH tool,¹⁴ DAMOVES¹⁵) (Tabela 1).

Apesar de contribuírem na decisão, os escores podem divergir quando aplicados sobre um mesmo paciente e, portanto, devem ser adjuvantes na avaliação individualizada dos fatores de risco que desencadearam o evento trombótico.^{10,11}

De forma didática, os eventos são categorizados em:^{16,17}

- Relacionado a fator transitório de alto de risco, como cirurgia de grande porte ou trauma;
- Episódio que pode ser parcialmente explicado pela presença de um fator transitório ou reversível fraco (menor), como gestação, uso de contraceptivos orais combinados (COC),

Tabela 1. Modelos de predição para estimativa de risco de recorrência do TEP.

Modelos de Predição	Variáveis	Categorias	População estudada
Vienna	Sexo masculino TVP proximal TEP D-dímero	Contínuo	TEV não provocado
HERDOO2	Hiperemia, rubor ou edema de membro inferior (1 ponto) D-dímero ≥ 250 mcg/L em uso de AVK (1 ponto) IMC ≥ 30 kg/m² (1 ponto) Idade ≥ 65 anos (1 ponto)	0 a 1 ponto: baixo risco ≥ 2 pontos: alto risco	Mulheres com TEV não provocado ou associado a fator de risco menor.
Dash tool	D-dímero anormal após cessação de AVK (2 pontos) Idade < 50 anos (1 ponto) Sexo masculino (1 ponto) Terapia hormonal (-2 pontos)	≤ 1 ponto: baixo risco ≥ 2 pontos: alto risco	TEV não provocado ou associado a fator de risco menor.
DAMOVES	Idade Sexo masculino IMC ≥ 30 kg/m² D-dímero anormal durante anticoagulação Atividade do Fator VIII Trombofilia genética Veias varicosas	Contínuo	TEV não provocado

TVP: Trombose Venosa Profunda; TEP: Tromboembolismo Pulmonar; TEV: Tromboembolismo Venoso; AVK: Antagonistas de Vitamina K; IMC: Índice de Massa Corporal.

internamento de curta duração por doença aguda;

- Associado a fator de risco persistente para trombose (síndrome nefrótica, doença intestinal inflamatória);
- Pacientes nos quais o episódio índice ocorreu na ausência de qualquer fator de risco;
- Trombofilia conhecida;
- Pacientes com câncer ativo.

A ocorrência do TEP desencadeado por fatores transitórios e de alto risco associa-se a um menor risco de recorrência, com incidência em torno de 2,5% ao ano. Neste contexto, frente aos riscos da anticoagulação, existe consenso na recomendação de suspensão desta após o período de três a seis meses (Tabela 2). Por sua vez, nos casos em que não é possível identificar um fator de risco desencadeador, situação conhecida como TEP não provocado ou casos associados a fator de risco persistente, como doença oncológica ativa ou trombofilia conhecida, o risco de recorrência após a suspensão da anticoagulação relaciona-se a uma incidência maior que 8% ano, e há consenso na recomendação em manter anticoagulação de duração indefinida. Os escores prognósticos não devem ser aplicados nestas situações.^{2,16-18}

Para aqueles pacientes em que o evento trombótico foi desencadeado na presença de um fator transitório e considerado como de fraca a moderada associação, como confinamento em leito hospitalar por doença aguda por menos que três dias, longas viagens aéreas, gravidez ou puerpério, uso de contraceptivos orais combinados (situação do caso clínico relatado), o benefício da anticoagulação estendida é questionável e existem divergências quanto às recomendações dos consensos sobre a manutenção da anticoagulação estendida.^{2,16,17} A decisão final nestes casos deve ser individualizada e envolve múltiplos fatores, como a gravidade da apresentação inicial, o desejo do paciente e o risco individual de sangramento. Se a interrupção da anticoagulação é considerada, é necessário afastar a presença de trombofilias adquiridas e hereditárias. Devem

ser pesquisadas deficiências de antitrombina, proteína C e proteína S, mutações do fator V de Leiden ou do gene da protrombina e síndrome do anticorpo antifosfolípide (SAAF). Na presença de trombofilia identificada, recomenda-se a anticoagulação por tempo indeterminado, tendo em vista o elevado risco de recorrência.^{16,17}

Conclusão

A definição da duração de anticoagulação para prevenção de recorrência em TEV ainda é tarefa desafiadora, e os fatores de risco associados que contextualizaram o evento trombótico index devem ser considerados para definição do risco de recorrência após o término de fase aguda. A conduta deve ser apropriada à classificação de risco do paciente. O caso em tela, no qual o evento trombótico ocorreu na presença de um fator transitório considerado como de baixo a moderado risco, é ainda uma questão complexa. O envolvimento do paciente no processo de tomada de decisão é crucial, e, desta forma, devem ser considerados o seu desejo, o risco individual de sangramento e a possibilidade de manutenção de anticoagulação. Recomenda-se afastar a presença de trombofilias hereditárias e adquiridas para definir a interrupção da anticoagulação.

Referências

1. Wendelboe AM, Raskob GE. Global burden of thrombosis: epidemiologic aspects. *Circ Res*. 2016;118:1340-1347.
2. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *European Heart Journal* 2020;41:543603. ESC GUIDELINES. doi:10.1093/eurheartj/ehz405.
3. Helmert S, Marten S, Mizera H, Reitter A, Sahin K et al. Effectiveness and safety of apixaban therapy in daily-care patients with atrial fibrillation: results from the Dresden NOAC Registry. *J Thromb Thrombolysis* 2017;44:169-178.
4. Beyer-Westendorf J, Forster K, Pannach S, Ebertz F, Gelbricht V et al. Rates, management, and outcome of rivaroxaban bleeding in daily care: results from the Dresden NOAC registry. *Blood* 2014;124:955-962.

Tabela 2. Recomendações de diferentes consensos sobre a duração da anticoagulação em pacientes com embolia pulmonar sem diagnóstico de câncer.

Situação Clínica	ESC 2019 ²	CHEST 2021 ¹⁷	ASH 2020/2023 ¹⁶
Presença de fator de risco forte e transitório (Cirurgia/Trauma/internamento por doença clínica >3 dias)	Suspensão da anticoagulação oral é recomendada após 3 meses (Recomendação: indicado. Evidência: dados são derivados de estudos randomizados ou meta-análises)	Recomendação contra anticoagulação estendida após 3 meses (Recomendação forte, evidência com moderado nível de certeza)	Suspensão da terapia antitrombótica após a fase de tratamento de 3 meses. (Recomendação condicional, evidência com moderado nível de certeza. ASH 2020)
Pacientes sem fator de risco identificado (TEV / TEP não provocado)	A manutenção da anticoagulação após 3 meses deve ser considerada (Recomendação: deve ser considerada. Evidência: dados são derivados de estudos randomizados ou meta-análises)	Recomendação oferta de anticoagulação de duração estendida com DOAC (Recomendação forte, evidência com moderado nível de certeza)	Sugere terapia anticoagulante de duração indefinida para a maioria dos pacientes com TEV não provocado (Recomendação condicional, evidência com moderado nível de certeza. ASH 2020)
Presença de fator de risco persistente (Trombofilias, Síndrome nefrótica, Doença Intestinal Inflamatória, imobilidade crônica)	A manutenção da anticoagulação após 3 meses deve ser considerada (Recomendação: deve ser considerada. Evidência: dados são derivados de estudo múltiplos estudos randomizado ou meta-análises)	Recomendação oferta de anticoagulação de duração estendida com DOAC (Recomendação forte, evidência com moderado nível de certeza)	Sugere terapia anticoagulante de duração indefinida (Recomendação condicional baseada em evidência com moderado nível de certeza. ASH 2020)
Presença de fator de risco fraco e transitório (Parto normal, gravidez, uso de COC - Contraceptivos orais combinados.)	A manutenção da anticoagulação após 3 meses deve ser considerada (Recomendação: deve ser considerada. Evidência: Dados são derivados de estudos randomizados ou meta-análises)	Sugere contra a oferta de anticoagulação estendida após o período tratamento. (Recomendação fraca, evidência com moderado nível de certeza)	Sugere a pesquisa de trombofilias para guiar a duração da anticoagulação. Sugerido interromper a anticoagulação em mulheres sem trombofilia. (Recomendação condicional baseada em evidência com muito baixo nível de certeza. ASH 2023)

5. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010 Nov;138(5):1093-100. doi: 10.1378/chest.10-0134. Epub 2010 Mar 18. PMID: 20299623.
6. Klok FA, Hösel V, Clemens A, Yollo WD, Tilke C, Schulman S, Lankeit M, Konstantinides SV. Prediction of bleeding events in patients with venous thromboembolism on stable anticoagulation treatment. *Eur Respir J*. 2016 Nov;48(5):1369-1376. doi: 10.1183/13993003.00280-2016. Epub 2016 Jul 28. PMID: 27471209.
7. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Schellong S, Eriksson H 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. doi: 10.1056/NEJMoa1113697. PMID: 23425163.
8. EINSTEIN Investigators; Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2010 Dec 23;363(26):2499-510. doi: 10.1056/NEJMoa1007903. Epub 2010 Dec 3. PMID: 21128814.
9. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS et al. AMPLIFY-EXT Investigators. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013 Feb 21;368(8):699-708. doi: 10.1056/NEJMoa1207541. Epub 2012 Dec 8. PMID: 23216615.
10. Anderson FA Jr., Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation* 2003;107:I9-I16.
11. Rogers MA, Levine DA, Blumberg N, Flanders SA, Chopra V, Langa KM. Triggers of hospitalization for venous thromboembolism. *Circulation* 2012;125:2092-2099.
12. Eichinger S, Heinze G, Jandeck LM, Kyrle PA. Risk assessment of recurrence in patients with unprovoked deep vein thrombosis or pulmonary embolism: the Vienna prediction model. *Circulation*. 2010 Apr 13;121(14):1630-6. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.925214. Epub 2010 Mar 29. PMID: 20351233.
13. Rodger MA, Le Gal G, Anderson DR, Schmidt J, Pernod G et al. REVERSE II Study Investigators. Validating the HERDOO2 rule to guide treatment duration for women with unprovoked venous thrombosis: multinational prospective cohort management study. *BMJ*. 2017 Mar 17;356:j1065. doi: 10.1136/bmj.j1065. PMID: 28314711; PMCID: PMC6287588.
14. Tosetto A, Iorio A, Marcucci M, Baglin T, Cushman M et al. Predicting disease recurrence in patients with previous unprovoked venous thromboembolism: a proposed prediction score (DASH). *J Thromb Haemost*. 2012 Jun;10(6):1019-25. doi: 10.1111/j.1538-7836.2012.04735.x. PMID: 22489957.
15. Franco Moreno AI, García Navarro MJ, Ortiz Sánchez J, Ruiz Giardín JM. Predicting recurrence after a first unprovoked venous thromboembolism: Retrospective validation of the DAMOVES score. *Eur J Intern Med*. 2017 Jun;41:e15-e16. doi: 10.1016/j.ejim.2017.03.022. Epub 2017 Apr 6. PMID: 28392191.
16. Middeldorp S, Nieuwlaat R, Baumann Kreuziger L, Coppens M, Houghton D et al. American Society of Hematology 2023 guidelines for management of venous thromboembolism: thrombophilia testing. *Blood Adv*. 2023 Nov 28;7(22):7101-7138. doi: 10.1182/bloodadvances.2023010177. PMID: 37195076; PMCID: PMC10709681.
17. Stevens SM, Woller SC, Kreuziger LB, Bounameaux H, Doerschug K et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: Second Update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report *Chest* 2021 Dec;160(6):e545-e608. doi: 10.1016/j.chest.2021.07.055. Epub 2021 Aug 2. Erratum in: *Chest*. 2022 Jul;162(1):269. PMID: 34352278.
18. Prandoni P, Noventa F, Ghirarduzzi A, Pengo V, Bernardi E et al. The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism. A prospective cohort study in 1,626 patients. *Haematologica*. 2007 Feb;92(2):199-205. doi: 10.3324/haematol.10516. PMID: 17296569.