

# TERAPIA ANTICOAGULANTE NO TROMBOEMBOLISMO VENOSO

## ANTICOAGULANT THERAPY IN VENOUS THROMBOEMBOLISM

### RESUMO

**Introdução:** O tromboembolismo venoso (TEV), incluindo a embolia pulmonar (EP) e a trombose venosa profunda (TVP), é a terceira causa de mortalidade em todo o mundo. O diagnóstico ainda é subestimado nas emergências. Os fatores desencadeantes são bem definidos, o que auxilia a estratificação de risco e o diagnóstico de TEV provocada ou não e influenciará muito o tempo de tratamento. O aumento do ventrículo direito e de marcadores biológicos tem desempenhado grande papel no prognóstico. O quadro clínico é bem definido e tem várias ferramentas, tanto para o diagnóstico como para a estratificação de risco, tais como os critérios de Wells e de Genebra, além de outros. Os exames complementares atualmente estão bem definidos, com a angiografia pulmonar sendo o padrão de referência; porém, com a melhora da tecnologia e a alta sensibilidade e especificidade, a angiotomografia computadorizada ocupou um lugar de destaque. Outros exames ainda são importantes em várias situações, como o D-dímero e outros biomarcadores, a radiografia de tórax, a cintilografia de perfusão/ventilação, eletrocardiograma, ecocardiografia e doppler venoso de membros inferiores. **Método:** Neste artigo, revisamos aspectos básicos de epidemiologia, diagnóstico e estratificação de risco. O foco principal foi o tratamento com a terapia anticoagulante, sobre a qual revisamos os seis estudos clínicos descritos entre 2009 e 2013, que abordam os novos anticoagulantes orais, hoje denominados anticoagulantes orais diretos. Esses estudos têm desenhos diferentes, com três deles começando com anticoagulantes orais desde o início do quadro agudo de TVP e EP (rivaroxabana e edoxabana). Os outros três iniciaram com enoxaparina e varfarina durante os primeiros dias e depois seguiram com a medicação do grupo em avaliação (dabigatrana e apixabana). **Resultados:** Nos estudos analisados, todos obtiveram uma redução (valor de p de não inferioridade) dos eventos de recorrência de TEV com relação à varfarina. Nos desfechos de segurança, definidos como sangramento fatal, clinicamente relevante e outros, os novos anticoagulantes orais obtiveram uma diminuição significativa. **Conclusões:** Os anticoagulantes orais diretos tiveram redução da recorrência de eventos tromboembólicos (periférico e pulmonar), com redução significativa dos índices de sangramentos fatais ou não. A segurança coloca-os como opção segura e eficaz para o tratamento desses pacientes com risco baixo e intermediário de TEV.

**Descritores:** Terapia; Inibidores dos fatores de coagulação sanguínea; Tromboembolismo.

### ABSTRACT

**Introduction:** Venous thromboembolism (VTE), including pulmonary embolism (PE) and deep vein thrombosis (DVT), is the third leading cause of death worldwide. The diagnosis is still underestimated in emergencies. The triggering factors are well defined, which assists in the stratification of risk and in the diagnosis of VTE, whether provoked or not, and will greatly influence the treatment time. Increased right ventricle and biological markers have played a large role in the prognosis. The clinical features are well defined, and there are various tools for diagnosis and for risk stratification, such as the Wells and Geneva criteria, among others. Complementary exams are now well defined, with pulmonary angiography being the gold standard, but with improved technology and high sensitivity and specificity, computerized angiotomography has played a prominent role. Other exams are still important in certain situations, such as D-dimer and other biomarkers, chest radiography, perfusion/ventilation scintigraphy, electrocardiogram, echocardiography, and lower limb venous Doppler. **Method:**

*In this article we review basic aspects of epidemiology, diagnosis, and risk stratification. The main focus was treatment with anticoagulant therapy, under which we reviewed the six clinical studies described between 2009 and 2013 that address the new oral anticoagulants, now called direct oral anticoagulants. These studies have different designs; three of them start with oral anticoagulants from the onset of acute DVT and PE (rivaroxaban and edoxaban), and the other three start with enoxaparin and warfarin during the first days and then with the medication of the study group being evaluated (dabigatran and apixaban). Results: In the analyzed studies, all of them obtained a reduction (non-inferiority p-value) of the events of VTE recurrence in relation to warfarin. In the safety outcomes, defined as clinically relevant fatal bleeding and others, the new oral anticoagulants achieved a significant reduction. Conclusions: Direct oral anticoagulants had a reduction in the recurrence of thromboembolic events (peripheral and pulmonary), with a significant reduction in rates of fatal or non-fatal bleeding. Their safety makes them a reliable and effective option for the treatment of these patients, with low and intermediate risk of VTE.*

**Descritores:** Therapies; Thromboembolism; Blood coagulation factor inhibitors.

## EPIDEMIOLOGIA

O tromboembolismo venoso (TEV) é a terceira causa de mortalidade em todo o mundo, incluindo neste contexto a trombose venosa profunda (TVP) e a embolia pulmonar (EP). A incidência aumenta com a idade, tanto em homens e mulheres.<sup>1</sup> A situação não tem mudado nos últimos 25 anos, sendo responsável por 5 a 10% da mortalidade hospitalar.<sup>2-4</sup> Um estudo realizado em seis países da União Europeia, estimou a incidência anual em torno de 465 mil casos de TVP e 295 mil de EP. Do total aproximado de 750 mil casos, em torno de 370 mil foram a óbito. Destes casos de morte, a EP foi diagnosticada antemortem em 7%, 34% tiveram morte súbita e 59% dos casos de EP não foram diagnosticados.<sup>4</sup> É estimado que nos Estados Unidos da América (EUA) ocorram entre 100 a 200 mil casos de morte por embolia pulmonar por ano, determinando alto custo ao sistema de saúde.<sup>3,5</sup> No Brasil não temos dados.

## FISIOPATOGENIA

O TEV possui fatores genéticos e adquiridos associados à hipercoagulabilidade como os principais componentes para o desenvolvimento da trombose. A estase venosa, o dano vascular e a hipercoagulabilidade formam a Tríade de Virchow. Dentre os fatores adquiridos ou desencadeantes, destacam-se: imobilização, trauma, cirurgia, neoplasias, aumento da idade, gravidez, pós parto, uso de contraceptivos orais, terapia de reposição hormonal, prévio tromboembolismo, quadros infecciosos, doença pulmonar obstrutiva crônica, aterosclerose, doença renal crônica, insuficiência cardíaca, obesidade, tabagismo, viagens longas, catéter venoso central, lupus eritematoso sistêmico e síndrome de anticorpos antifosfolípidos.<sup>6-8</sup>

A formação do trombo se inicia geralmente no local da lesão vascular, composto por fibrina e glóbulos vermelhos. Os vasos mais acometidos são os da panturrilha, onde o processo se inicia, se estendendo aos vasos superiores da poplítea, femoral e pélvica.<sup>7</sup> Na EP a hipertensão pulmonar se manifesta com a área de 30-50% de acometimento.<sup>9</sup> Na sequência este aumento da resistência vascular pulmonar aumenta a pressão no VD e determina o aumento do volume e da pressão diastólica final, afetando a tensão da parede ventricular direita. Este fato pode determinar abaulamento no septo interventricular e repercussões no

ventrículo esquerdo.<sup>7,8,10</sup> Na sequência, há uma ativação do eixo neuro-humoral e baroreceptores pulmonares arteriais, aumentando a pressão arterial pulmonar. Isto leva a uma progressiva dificuldade na troca gasosa entre o alvéolo e a vasculatura, ocasionando hipoxemia e uma diferença entre a baixa ventilação e a perfusão sanguínea; o estímulo reflexo leva a uma hiperventilação; o aumento da resistência aérea ocasiona uma broncoconstrição e na evolução ocorre o edema pulmonar, hemorragia pulmonar e perda do surfactante. O aumento da resistência vascular e da pressão da artéria pulmonar pode ocasionar aumento do VD, podendo ocasionar lesão na microvasculatura, levando a isquemia e microinfartos, alterando os marcadores biológicos, como a troponina e os peptídeos natriuréticos cerebrais (BNP).<sup>11,12</sup>

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E CRITÉRIOS DE AVALIAÇÃO

O quadro clínico depende do local e da extensão do sistema venoso acometido. A TVP se manifesta habitualmente por dor, edema e calor local. É comum o eritema de pele. A dor na dorsiflexão forçada do pé é chamada sinal de Homans.<sup>7</sup>

Na EP os sintomas mais frequentes são a dispnéia e a dor precordial. A dispnéia é intensa quando a embolia é extensa e central e de menor proporção se periférica. A dor precordial é ocasionada pela irritação pleural devido o infarto pulmonar. O acometimento arterial do VD pode ocasionar dor precordial anginas por isquemia e necessita fazer o diagnóstico diferencial através dos marcadores de necrose. Outros sintomas encontrados são a hemoptise, taquipneia e taquicardia. A pré-síncope e síncope são condições menos frequentes e inerentes à instabilização hemodinâmica. A hipotensão arterial e choque são condições muito raras.<sup>7,8</sup> A hipoxemia é uma condição comum, sendo ausente em até 40% dos casos.<sup>13</sup>

A suspeita clínica da TVP e EP é realizada através da estratificação de risco pela probabilidade pré-teste proposta por vários autores. Uma delas, proposta por Wells e col. para TVP utiliza parâmetros clínicos. As seguintes variáveis são avaliadas: prévia EP ou TVP (3 pontos); nenhum diagnóstico alternativo (3 pontos); frequência cardíaca (FC) acima de 100 batimentos por minuto (1,5 pontos); imobilização ou cirurgias dentro das quatro semanas (1,5 pontos); história de TEV (1,5 pontos); hemoptise (1,5 pontos); câncer (1 ponto). É considerado baixa probabilidade a pontuação entre 0 e 1;

intermediária de 2 a 6; alta acima de 7.<sup>14</sup> Os critérios de Wells para EP incluem: prévia EP ou TVP (+1,5 pontos); FC acima de 100bpm (1,5 pontos); recente cirurgia ou imobilização (+1,5), sinais clínicos de TVP (+3); diagnóstico alternativo menos provável do que EP (+3); hemoptise (+1) e Câncer (+1). São considerados baixo risco o escore de 0 e 1 pontos; intermediário de 2 a 6 pontos e acima de 7 pontos, alto risco.<sup>15</sup>

Os critérios de Geneva revisados, levam em consideração as seguintes variáveis: idade acima de 65 anos (+1 ponto); prévia EP ou TVP (3 pontos); FC de 75-94 bpm (3 pontos); FC igual ou acima de 95 sem (5 pontos); cirurgia (submetido a anestesia geral) ou fratura (de membros inferiores) dentro de um mês (2 pontos); hemoptise (2 pontos); dor unilateral de MMII (3 pontos); dor à palpação venosa profunda ou edema unilateral (4 pontos). São considerados baixo risco entre 0-2 pontos, intermediário de 2-6 pontos e alto risco igual ou acima de 6 pontos.<sup>15,16</sup>

Para estabelecer um prognóstico é necessário a avaliação clínica (pressão arterial FC, frequência respiratória, temperatura e oximetria), biomarcadores (troponina, BNP) e na função e tamanho do ventrículo direito (distensão de veias jugulares, regurgitação tricúspide e P2 hiperfonética).<sup>17</sup>

## EXAMES COMPLEMENTARES

Nesta revisão o foco será a anticoagulação, porém os principais exames no diagnóstico e manejo desta condição serão abordados resumidamente.

D-Dímero: é biomarcador que reflete formação e degradação da fibrina. Pode elevar-se nos casos de neoplasias, inflamação, sangramentos, traumas e cirurgias, além de outras. O valor preditivo negativo é elevado, isto é, com seu valor normal, torna-se improvável o diagnóstico de EP e TVP. Por outro lado, o valor preditivo positivo é baixo, não confirmando o diagnóstico no caso de valores anormais, sendo necessários outros métodos para tal.<sup>18</sup> Halaby R et al. em uma meta-análise sobre a elevação do D-dímero, concluem que está relacionado com o risco da primeira ocorrência de TEV, recorrência e mortalidade.<sup>19</sup>

Eletrocardiograma: pode ser normal em muitos casos. Um achado comum é a taquicardia sinusal. Os achados típicos incluem o padrão S1Q3T3 e inversão da onda T invertida nas derivações V1 a V4. É muito útil para afastar infarto do miocárdio, como diagnóstico diferencial.<sup>7</sup>

Radiografia de Tórax: frequentemente é anormal e inclui achados pouco específicos como infiltrados, pequeno derrame pleural e elevação da cúpula diafragmática. O sinal típico que é o resultado da oclusão da artéria lobar e segmentar, comum nas embolias maciças é chamado sinal de Westermark. A chamada "Corcova de Hampton" é uma hipotransparência periférica em forma de cunha acima do diafragma e representa infarto pulmonar.<sup>7</sup>

Cintilografia de perfusão/ventilação: utiliza um macroagregado de partículas de albumina marcada com tecnécio-99m. Ela identifica áreas pouco irrigadas. Não confirma o diagnóstico, mas estratifica em condições de baixa, intermediária e alta probabilidade de EP. A acurácia aumenta se associado a situação da probabilidade pré teste. Com estes dados fornecidos pelo método, baseou-se o estudo PIOPED, cuja classificação auxilia no diagnóstico.<sup>20</sup>

A angiotomografia computadorizada de tórax: é um dos mais importantes exames, com alta sensibilidade e especificidade. Os modernos aparelhos com múltiplos detectores permitem analisar imagens com detalhes

comparáveis à angiografia pulmonar invasiva. A outra grande utilidade é afastar outras doenças importantes como dissecação aguda da aorta, tamponamento cardíaco e outras.<sup>15</sup>

Angiografia pulmonar é o método padrão ouro, tanto para o diagnóstico quanto para afastar a embolia pulmonar. Hoje com o advento da angiotomografia computadorizada que oferece semelhante acurácia, o seu uso ficou mais restrito.<sup>7</sup>

Ecodoppler cardiografia: possui grande importância na análise do VD, caracterizada pela disfunção e a sobrecarga de pressão. O aumento do VD é encontrado em torno de 25% dos pacientes com EP, sendo um importante parâmetro para estratificar o risco. O papel da ressonância nuclear magnética também está na avaliação do VD.<sup>8</sup>

Ultrassom venoso de membros inferiores: desempenha um papel importante na avaliação da TVP em pacientes sintomáticos. Em relação aos outros exames possui baixo custo e tem boa acurácia na análise dos vasos proximais. Nos pacientes com EP de 30 a 50% dos exames não evidenciam alterações.<sup>15</sup>

## TERAPIA ANTICOAGULANTE NO TROMBOEMBOLISMO VENOSO

### Tratamento na fase aguda

O primeiro relato do uso de heparina em oclusão vascular foi descrito por Murray DWG da Universidade de Toronto, em 1936,<sup>21</sup> e o primeiro estudo randomizado em EP foi publicado em 1960, por Barrit DW e col. Foram incluídos em duas fases 73 pacientes, sendo que nos 54 tratados com heparina nenhum foi a óbito e nos 19 não tratados, ocorreram cinco mortes.<sup>22</sup>

O tratamento da EP deve ser baseado na estratificação de risco. Um escore muito utilizado é o "The Pulmonary Embolism Severity Index" (PESI).<sup>23</sup> Em 2010, este escore foi simplificado e das 11 variáveis originais ficaram seis variáveis, todas recebendo a pontuação +1, sendo elas: idade acima de 80 anos, história de câncer, história de insuficiência cardíaca ou doença pulmonar crônica, FC acima ou igual 110 bpm, pressão arterial sistólica abaixo de 100 mmHg, saturação de oxigênio abaixo de 90%. São considerados baixo risco os pacientes com escore zero e alto risco com escore igual ou acima de um ponto.<sup>24</sup>

A terapia anticoagulante parenteral é preferencial nos casos de alto e intermediário risco, sendo utilizados a heparina não fracionada, heparina de baixo peso molecular ou fondaparinux. Nos pacientes com choque, hipotensão arterial abaixo de 90mmHg ou a queda de 40 mmHg em relação ao basal, considerados de alto risco, há necessidade de diagnóstico e terapêutica imediatos, com indicação para os trombolíticos. Estes pacientes possuem EP maciça e taxa de mortalidade de 15%. A trombólise não está indicada em casos de alto risco de sangramento.<sup>25-27</sup> Vários estudos randomizados comprovam a eficácia de vários regimes de tratamento na resolução do trombo, utilizando uroquinase, estreptoquinase e ativador do plasminogênio (rt-PA).<sup>26</sup> Esquemas recomendam o uso de heparina mesmo antes do uso de trombolíticos. Nesta fase aguda, o tratamento parenteral é fundamental nos casos graves, sendo as heparinas as indicadas.

As heparinas atuam ligando-se a antitrombina e aceleram a inativação da trombina; também atuam em outros fatores, entre eles o fator X ativado. As heparinas não fracionadas possuem grande diferença quanto à ligação com as proteínas plasmáticas e, portanto devem ser ajustadas pelo exame do tempo da tromboplastina parcial ativada ou pela atividade

anti-fator Xa. As heparinas de baixo peso molecular não precisam de monitoramento e atuam de forma semelhante às heparinas não fracionadas, com um maior efeito sobre o fator Xa.<sup>15</sup> O fondaparinux é um pentasacarídeo de origem sintética e atua da mesma forma, inativando a trombina através da anti-trombina, especialmente atuando no fator anti Xa. Nos pacientes com câncer, o tempo de utilização das medicações parenterais é de três meses.<sup>25</sup>

Em uma meta-análise realizada por Gould MK e col., observou-se que em pacientes com TVP a heparina de baixo peso molecular teve mais eficácia e segurança do que a heparina não fracionada.<sup>28</sup> Como o objetivo do tratamento na TVP é impedir a progressão do trombo e evitar a recidiva precoce e tardia,<sup>29</sup> após a fase aguda de 7 a 15 dias, pode ser iniciada a anticoagulação oral. No caso da escolha da varfarina, os anticoagulantes parenterais poderão ser suspensos quando o índice de normalização internacional (RNI) atingir 2,0.

### Tratamento após a fase aguda

Nesta fase é importante estabelecer se a TEV foi provocada ou não. São consideradas como causas não provocadas ou idiopáticas de EP: idade acima de 65 anos, viagens de longo percurso, doenças associadas à trombofilia, obesidade, tabagismo, síndrome metabólica.<sup>15,30</sup> Já as causas provocadas são: imobilização, pós-operatório, trauma, contraceptivos orais, gestação, pos-menopausa, câncer e doenças agudas (insuficiência cardíaca, pneumonia, etc).<sup>15</sup>

Os novos anticoagulantes foram comprovados em vários ensaios clínicos, quando comparados com a clássica terapia com a varfarina.

Os estudos RECOVER e RECOVER II, incluíram pacientes randomizados com seis meses de duração, utilizando dabigatrana 150 mg duas vezes ao dia comparada com a varfarina, após a média de nove dias de anticoagulação parenteral. Ambos os estudos não demonstraram diferenças entre a recorrência de eventos e no desfecho de sangramento.<sup>31,32</sup> No estudo RECOVER, a recorrência de eventos tromboembólicos no grupo da dabigatrana ocorreu em 30 de 1274 pacientes (2,4%), enquanto no grupo da varfarina foram 27 casos em 1265 (2,1%), com o risco relativo (RR) de 1,10; IC 95%: 0,65-1,81. O índice de sangramento maior ocorreu em 1,6% no grupo da dabigatrana e em 1,9% no grupo da varfarina (1,9%). No estudo RECOVER II foi observada a mesma tendência de recorrência de eventos, sendo de 30 casos em 1279 pacientes (2,3%) com o tratamento da dabigatrana e com a varfarina 28 casos em 1289 pacientes (2,2%). No desfecho de sangramento maior, foi observado 1,2% no grupo da dabigatrana e 1,7% com a varfarina (1,7%). A faixa terapêutica da varfarina com o INR entre 2,0 a 3,0 foi de 60%.<sup>31</sup>

Os estudos RE-MEDY e RE-SONATE analisaram a extensão de três meses do uso da dabigatrana. No estudo RE-MEDY que comparou a estratégia com anticoagulação nos dois grupos, a taxa de recorrência foi observada em 26 casos no grupo da dabigatrana (1,8%) e em 18 casos com a varfarina (1,3%) com o RR de 1,4; IC 95%: 0,78-2,64. O sangramento maior no grupo da dabigatrana foi de 48% menor do que no grupo da varfarina, que foi de 1,8%. O estudo RE-SONATE analisou a estratégia com a dabigatrana contra placebo. A taxa de recorrência encontrada foi significativamente maior no grupo placebo, com 37 casos em 662 pacientes (5,6%) e de apenas três casos em 681 com a dabigatrana (0,4%),

$p < 0,001$ . O sangramento ocorreu em três casos com a dabigatrana e nenhum no grupo placebo.<sup>33</sup>

A rivaroxabana foi estudada no programa chamado Einstein com o desenho randomizado e "open-label", em TVP e EP. Apesar de ensaios abertos, eles refletem melhor a prática clínica, em relação aos estudos randomizados e cegos, que possuem uma metodologia mais rigorosa, com critérios de inclusão e exclusão mais rígidos. Eles incluíram uma população mais idosa e com subgrupos interessantes tais como idosos com fragilidade, insuficiência renal moderada e neoplasias.<sup>34</sup>

No estudo EINSTEIN-DVP, do total de 3449 pacientes com TVP proximal, sintomáticos e sem EP, a rivaroxabana foi utilizada desde a randomização, com a dose de 15 mg duas vezes ao dia durante três semanas, seguido de 20 mg uma vez ao dia até o final do estudo. Foi comparado com enoxaparina 1mg/kg de peso, duas vezes ao dia, durante cinco dias. A varfarina foi utilizada na sequência e com a duração de 3,6 ou 12 meses. Nos resultados, a rivaroxabana apresentou 32% menos eventos do que a varfarina (2,1% versus 3,0%, respectivamente, com  $p < 0,001$  para não inferioridade). No desfecho de segurança, o sangramento maior foi semelhante nos dois grupos com 8,1%.<sup>35</sup>

No braço exclusivo da EP, no estudo EINSTEIN-PE foram randomizados 4812 pacientes com EP com ou sem TVP, com o mesmo esquema terapêutico do EINSTEIN-DVP. Para o desfecho primário de eficácia, a rivaroxabana foi não inferior a enoxaparina/varfarina, com 50 eventos (2,1%) versus 44 eventos (1,8%), respectivamente (RR; 1,12 IC 95%: 0,75-1,68). Nos objetivos secundários de segurança para sangramento maior, houve diferença significativamente maior para o grupo da rivaroxabana com a ocorrência de 1,1% dos casos ( $n=26$ ) e em 2,2% outro grupo ( $n=52$ ), com RR de 0,49; IC 95%: 0,31-0,79;  $p=0,003$ , representando 51% menos eventos. No grupo da varfarina, o tempo médio de RNI adequado (entre 2,0-3,0) foi de 57,7%.<sup>36</sup>

Foram compilados os dados destes dois estudos do programa EINSTEIN, totalizando 8282 pacientes. O desfecho primário de eficácia foi encontrado em 11% a menos para o grupo da rivaroxabana em relação ao grupo convencional (86 casos versus 95 casos, respectivamente, com o valor  $p < 0,001$  para não inferioridade). No desfecho de segurança, ocorreram menos 46% sangramentos no grupo da rivaroxabana em relação ao grupo da enoxaparina/varfarina (40 casos versus 72, respectivamente, RR de 0,54; IC 95%: 0,37-0,79;  $p=0,002$ ). Nos subgrupos de interesse, os pacientes denominados com fragilidade, as incidências de sangramentos ocorreram em 4,5% na terapia enoxaparina/varfarina e em 1,3% no grupo da rivaroxabana. No outro grupo de interesse especial, os portadores de neoplasias (total de 430 casos), a taxa de recorrência de TEV foi observada em 2,6% no grupo da rivaroxabana e em 4,1% no grupo convencional; a taxa de sangramento maior foi de 2,6% e 4,1% respectivamente. Destes pacientes com neoplasia, 167 casos foram diagnosticados durante o estudo e as recorrências de TEV ocorreram em 11,9% no grupo da rivaroxabana e em 14,5% no grupo convencional; a taxa de sangramento foi de 3,6% versus 7,3%, respectivamente.<sup>37</sup>

Foi publicado recentemente um estudo de extensão de até 12 meses em pacientes que tinham sido tratados de EP e TVP, chamado EINSTEIN-CHOICE, onde foram estudados pacientes em uso da varfarina ou qualquer anticoagulante oral direto (dabigatrana, rivaroxabana, apixabana e edoxabana)

pelo período de 6 a 12 meses. Foram randomizados para o tratamento com 20 mg de rivaroxabana, 10 mg de rivaroxabana e 100 mg de aspirina. Do total de 3396 pacientes, no desfecho de eficácia, foram observados 1,5% de eventos no grupo de 20 mg; 1,2% no grupo de 10 mg e 4,4% no grupo da aspirina. Este resultado significa 76% menos eventos primários para a dose de 20 mg de rivaroxabana (RR de 0,34; IC 95%, 0,20-0,59,  $p < 0,001$ ) quando comparado com a aspirina e de 84% menos na dose de 10mg (RR de 0,26; IC 95%, 0,14-0,47;  $p < 0,001$ ). Nesta população, aproximadamente 60% tinham TEV provocado e 40 % não provocado, sendo que nos grupos da rivaroxabana também a taxa de eventos foi menor, em ambas as situações.<sup>38</sup>

Nos desfechos de segurança, o sangramento maior ocorreu em 0,5% com a dose de 20 mg de rivaroxabana; 0,4% na dose de 10 mg e 0,3% com a aspirina ( $p = NS$ ). O sangramento clinicamente não relevante também não teve diferença significativa entre os grupos.<sup>38</sup>

Outro anticoagulante oral direto, a apixabana foi analisada em pacientes sintomáticos com TVP e EP no estudo AMPLIFY. Foram incluídos 5395 pacientes que utilizaram enoxaparina 1 mg/kg duas vezes ao dia durante sete dias seguido de varfarina *versus* apixabana na dose de 10 mg duas vezes ao dia durante sete dias, sendo diminuído para 5 mg duas vezes ao dia durante 6 meses. O desfecho primário estudado foi o de eficácia (recorrência de TEV sintomático) e o de segurança, a presença de sangramento maior ou clinicamente relevante.<sup>39</sup>

Os resultados do estudo AMPLIFY demonstraram a recorrência de TVE sintomática em 2,3% no grupo tratado com apixabana e 2,7% no grupo convencional (RR de 0,84; IC95%; 0,60-1,18;  $p < 0,001$  de não inferioridade). No desfecho de segurança o sangramento maior ocorreu em 69% a menos com a terapia com apixabana (0,6%) e 1,8% no grupo convencional (RR de 0,31; IC95%: 0,17-0,55; com  $p$  de superioridade  $P < 0,001$ ). O sangramento clinicamente relevante seguiu a mesma tendência, com 56% menor incidência, com  $p < 0,001$ . A faixa terapêutica da varfarina com o INR entre 2,0 a 3,0 foi de 61%.<sup>39</sup>

A edoxabana foi avaliada quanto à eficácia e segurança no estudo HOKUSAI-VTE, analisando 8240 pacientes com EP e TVP. No início do tratamento foi realizado o tratamento com a enoxaparina e varfarina com a média de sete dias, depois alocados para a comparação entre edoxabana e varfarina pelo prazo de até 12 meses (40% dos pacientes). O desfecho de eficácia para a recorrência de eventos ocorreu em 3,2% no grupo da edoxabana e 3,5% no grupo da varfarina ( $P < 0,001$  para não inferioridade). O desfecho de segurança de sangramento maior e menor ocorreu em 8,5% com a edoxabana e 10,3% com a varfarina, com  $p = 0,004$  para superioridade (RR de 0,81; IC95% de 0,71-0,94).<sup>40</sup>

O interessante neste estudo foi a análise da disfunção do ventrículo direito, utilizando o método de análise com tomografia computadorizada e a avaliação dos níveis de N-terminal

pro-brain natriuretic peptide (BNP), considerado acima de 500 pg/mL. Do total de 938 pacientes incluídos neste sub-grupo foi encontrada a taxa de recorrência 48% menor no grupo da edoxabana (3,3% versus 6,2 % com a varfarina). Um dos aspectos importantes do estudo foi a taxa de faixa terapêutica da varfarina, com INR entre 2,0 e 3,0, que foi de 63,5%.<sup>41</sup>

Em uma meta-análise publicada em 2014, que reuniu os seis estudos de fase III acima descritos, totalizando 26.872 pacientes tratados para EP, TVP ou ambos, sintomáticos. O INR entre 2,0 a 3,0 foi observado em 57% a 64% dos pacientes. Na análise de eficácia foram observados a incidência de 2,0% (271 casos) no grupo dos anticoagulantes orais diretos e em 2,2% no grupo da varfarina (301 casos), com o RR de 0,90; IC95% 0,77 a 1,06) demonstrando a não inferioridade dos novos anticoagulantes. No desfecho de segurança os anticoagulantes orais diretos tiveram 39% de redução nos sangramentos maiores, 63% de redução nos sangramentos intracranianos e 64% nos sangramentos fatais.<sup>42</sup>

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A EP e a TVP possuem alta mortalidade e diagnóstico bem definido, apesar de ainda subestimado pelo modo da apresentação clínica. A estratificação clínica e os exames complementares fornecem ao clínico boa definição do quadro e direcionando ao tratamento indicado. Nos casos graves a indicação de trombolíticos e anticoagulantes parenterais são a preferência. Nos casos de risco intermediário e baixo risco, que representam a maior parte dos casos, o arsenal terapêutico aumentou nos últimos anos com os novos anticoagulantes orais. Esta opção é muito interessante pela não inferioridade em relação à varfarina, porém com maior segurança. A tendência atual é o tratamento prolongado em casos selecionados, inclusive em alguns pacientes é preconizado para a vida toda.

A heparina de baixo peso molecular e fondaparinux são indicados na fase aguda do TVE, sendo classe I A, pela Diretriz da Sociedade Européia de Cardiologia, que foi a última a ser publicada após o advento dos novos anticoagulantes em relação à varfarina. Este grupo, representado pela dabigatrana, rivaroxabana, apixabana e edoxabana é indicado no tratamento da EP e TVP, sendo considerado classe Ib. São não inferiores à varfarina, porém demonstram melhor segurança, com menor taxa de sangramento.<sup>8</sup> Certamente esta nova geração de medicamentos ocupará um grande espaço no tratamento dos pacientes com tromboembolismo venoso.

## CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse na realização deste trabalho.

## REFERÊNCIAS

1. Heit JA. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008;28(3):370-2.
2. Heit JA. The epidemiology of venous thromboembolism in the community: implications for prevention and management. *J Thromb Thrombolysis.* 2006;21(1):23-29.
3. Park B, Messina L, Dargon P, Huang W, Ciocca R, Anderson FA. Recent trends in clinical outcomes and resource utilization for pulmonary embolism in the United States: findings from the nationwide inpatient sample. *Chest.* 2009;136(4):983-90.
4. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JI, Bergqvist D, Brecht JG, et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number

of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost.* 2007;98(4):756-64.

5. Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. *Circulation.* 2003; 107(23 Suppl 1):122-30.
6. Lijfering WM, Rosendaal FR, Cannegieter SC. Risk factors for venous thrombosis – current understanding from an epidemiological point of view. *Br J Haematol.* 2010;149(6):824-33.
7. Goldhaber SZ, Weitz JI, Piazza G. *Vascular Medicine: A Companion to Braunwald's Heart Disease.* Elsevier Saunders:Philadelphia, 2013; 2 ed: 627-38.
8. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galiè N, et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J.* 2014;35(43):3033-69.
9. McIntyre KM, Sasahara AA. The hemodynamic response to pulmonary embolism in patients without prior cardiopulmonary disease. *Am J Cardiol.* 1971;28(3):288 – 94.
10. Pinsky MR. The right ventricle: interaction with the pulmonary circulation. *Crit Care.* 2016; 20:266.
11. Kucher N, Printzen G, Goldhaber SZ: Prognostic role of brain natriuretic peptide in acute pulmonary embolism. *Circulation.* 2003;107(20):2545-7.
12. Lankeit M, Friesen D, Aschoff J, Dellas C, Hasenfuss G, Katus H, et al. Highly sensitive troponin T assay in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Eur Heart J.* 210;31(15):1836-44.
13. Rodger MA, Carrier M, Jones GN, Rasuli P, Raymond F, Djunaedi H, et al. Diagnostic Value of Arterial Blood Gas Measurement in Suspected Pulmonary Embolism. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162(6):2105-8.
14. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Ginsberg JS, Kearon C, Gent M, et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemost.* 2000;83(3):416-20.
15. Goldhaber SZ, Bounameaux H. Pulmonary embolism and deep vein thrombosis. *Lancet.* 2012;379(9828):1835-46.
16. Klok FA, Mos IC, Nijkeuter M, Righini M, Perrier A, Le Gal G, et al. Simplification of the revised Geneva score for assessing clinical probability of pulmonary embolism. *Arch Intern Med.* 2008;168(19):2131-6.
17. Goldhaber SZ, Visni L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet.* 1999; 353(9162):1386 –9.
18. Brill-Edwards P, Lee A. D-dimer testing in the diagnosis of acute venous thromboembolism. *Thromb Haemost.* 1999;82(2):688-94.
19. Halaby R, Popma CJ, Cohen A, Chi G, Zacarkim MR, Romero G, et al. D-Dimer elevation and adverse outcomes. *J Thromb Thrombolysis.* 2015; 39(1):55-9.
20. PIOPED Investigators. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). *JAMA.* 1990;263(20):2753-9.
21. Murray DW, Jaques LB, Perrett TS, Best CH. Heparin and Vascular Occlusion. *Can Med Assoc J.* 1936;35(6):621-2.
22. Barritt DW, Jordan SC. Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism. A controlled trial. *Lancet.* 1960;1(7138):1309-12.
23. Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, Auble TE, Perrier A, Cornuz J, et al. Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172(8):1041-6.
24. Jiménez D, Aujesky D, Moores L, Gómez V, Lobo JL, Uresandi F, et al. Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Arch Intern Med.* 2010;170(15):1383-9.
25. Jaff MR, McMurtry MS, Acher SL, Cushman M, Goldenberg N, Goldhaber SZ, et al. Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis, and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2011;123(16):1788-830.
26. Kearon C, Aki EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest.* 2016;149(2):315-52.
27. Meyer G, Vicaut E, Danays T, Agnelli G, Becattini C, Beyer – Westendorf J, et al. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2014;370(15):1402-11.
28. Gould MK, Dembitzer AD, Doyle RL, Hastie TJ, Garber AM. Low-molecular-weight heparins compared with unfractionated heparin for treatment of acute deep venous thrombosis. A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med.* 1999;130(10):800-9.
29. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition). *Chest.* 2008;133 (6 suppl): 454S-545S.
30. Ageno W, Dentali F, Grandi AM. New evidence on the potential role of the metabolic syndrome as a risk factor for venous thromboembolism. *J Thromb Haemost.* 2009;7(5):736-8.
31. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismett P, Schellong S, Eriksson H, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2009;361(24):2342-52.
32. Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, Schellong S, Eriksson H, Mismetti P, et al. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation.* 2014;129(7):764-72.
33. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, et al. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013;368(8):709-18.
34. Salmerón Febres LM, Cuenca Manteca J. Direct Oral Anticoagulants in the Treatment of Venous Thromboembolic Disease. *Ann Vasc Surg.* 2017;42:337-350.
35. 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;363(26):2499-510.
36. EINSTEIN-PE Investigators, Buller HR, Prins MH, Lensin AW, Decousus H, Jacobson BF, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2012;366(14):1287-97.
37. Prins MH, Lensing AW, Bauersachs R, van Ballen B, Bounameaux H, Brighton TA, et al. Oral rivaroxaban versus standard therapy for the treatment of symptomatic venous thromboembolism: a pooled analysis of the EINSTEIN-DVT and PE randomized studies. *Thromb J.* 2013;11(1):21.
38. Weitz JI, Lensing AWA, Prins MH, Bauersachs R, Beyer-Westendorf J, Bounameaux H, et al. Rivaroxaban or Aspirin for Extended Treatment of Venous Thromboembolism. *N Engl J Med.* 2017;376(13):1211-1222.
39. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013;369(9):799-808.
40. Hokusai-VTE Investigators, Buller HR, Décousus H, Grosso MA, Mercuri M, Middeldorp S, et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013;369(15):1406-15.
41. Brekelmans MP, Ageno W, Beenen LF, Brenner B, Buller HR, Chen CZ, et al. Recurrent venous thromboembolism in patients with pulmonary embolism and right ventricular dysfunction: a post-hoc analysis of the Hokusai-VTE study. *Lancet Haematol.* 2016;3(9):e437-45.
42. van Es N, Coppens M, Schulman S, Middeldorp S, Buller HR. Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: evidence from phase 3 trials. *Blood.* 2014;124(12):1968-75.