

SEMINÁRIO FOCADO DO JACC: TROMBOEMBOLISMO VENOSO

SEMINÁRIO FOCADO DO JACC

Manejo antitrombótico do tromboembolismo venoso



Seminário Focado do JACC

Elizabeth Renner, PharmD, Geoffrey D. Barnes, MD, MSc

RESUMO

O tromboembolismo venoso (TEV) é um grande peso para a saúde pública. O manejo da anticoagulação é a base do tratamento para a grande maioria dos pacientes. A introdução de quatro anticoagulantes orais diretos a partir de 2010 afetou significativamente a seleção de anticoagulantes para pacientes com TEV. O tratamento do TEV é composto por três fases: tratamento inicial (primeiros 5 a 21 dias), tratamento primário (primeiros 3 a 6 meses) e prevenção secundária (após os 3 a 6 meses iniciais). Atualmente, há estratégias de anticoagulação apenas oral disponíveis, que usam terapia com apixabana ou rivaroxabana e começam na fase inicial do tratamento. Além disso, a anticoagulação em baixas doses com apixabana ou rivaroxabana pode ser usada na fase de prevenção secundária nos pacientes apropriados. O uso de anticoagulantes orais diretos é atualmente defendido para diversos pacientes com TEV associado ao câncer. A seleção e o monitoramento adequados de anticoagulantes continuam sendo um elemento crítico do cuidado de alta qualidade a pacientes com TEV. (J Am Coll Cardiol 2020;76:2142-54) © 2020 pela American College of Cardiology Foundation.

O tromboembolismo venoso (TEV) se dá quando um trombo se forma dentro de uma veia, geralmente nas extremidades inferiores. Interrupções na fisiologia venosa normal, como lesão vascular, estase venosa ou hipercoagulabilidade, aumentam o risco de desenvolver TEV. Quando um trombo se forma, ele pode se manter estacionário ou embolizar para os pulmões. Desse modo, o TEV abrange tanto a trombose venosa profunda (TVP) quanto a embolia pulmonar (EP).

O TEV é um diagnóstico comum, afetando cerca de 1 milhão de pessoas anualmente nos Estados Unidos (1). O risco de mortalidade varia amplamente, mas pode chegar a 10 a 30% em 1 mês para os pacientes de maior risco. Entre um quarto e metade dos pacientes continua apresentando sintomas debilitantes ou limitações funcionais após eventos de TEV, contribuindo para mais de US\$ 1,5 bilhão em custos médicos diretos anuais (2-6).

Em alguns pacientes, é possível identificar uma causa precipitante do evento de TEV (Tabela 1) (7,8). Considera-se que esses pacientes têm TEV “provocado”. Para muitos outros pacientes, não é possível identificar nenhum evento precipitante. Frequentemente, esses pacientes são classificados como portadores de TEV “não provocado” ou “idiopático”. Esses pacientes têm um alto risco de recorrência de TEV, que é estimado em 30% em 5 anos (9). Ainda assim, para a maioria dos pacientes, é provável que uma combinação de fatores de risco (tanto identificáveis quanto não identificáveis) contribua para eventos de TEV. Pacientes com eventos de TEV associados a fatores de risco reversíveis (por exemplo, uso de gesso ou imobilização recente e uso do hormônio estrogênio) têm um risco muito baixo de recorrência de TEV (<3 por 100 pacientes-ano), desde que o fator de risco precipitante seja resolvido (10). É importante des-



Ouçã o áudio com o resumo deste artigo, apresentado pelo editor-chefe, Dr. Valentin Fuster, em JACC.org.

Centro Cardiovascular Frankel, University of Michigan, Ann Arbor, Michigan, EUA. O Dr. Barnes recebeu honorários de consultoria da Janssen, Pfizer/Bristol Myers Squibb, Portola e Acelis Connected Health; recebeu financiamento da Pfizer/Bristol Myers Squibb e Blue Cross Blue Shield of Michigan; e informou ser membro da diretoria do National Certification Board of Anticoagulation Providers, Anticoagulation Forum. A Dra. Renner informou não ter relações relevantes para o conteúdo deste artigo a serem declaradas. Os autores informam que estão em conformidade com os comitês de estudos com humanos e com os regulamentos de bem-estar animal de suas respectivas instituições e com as diretrizes da Food and Drug Administration (FDA) dos Estados Unidos, incluindo o consentimento dos pacientes quando apropriado. Para obter mais informações, visite a [página de instruções aos autores do JACC](#).

Manuscrito recebido em 2 de abril de 2020; manuscrito revisado em 24 de julho de 2020 e aceito em 27 de julho de 2020.

**ABREVIATURAS
E ACRÔNIMOS**

AOD = anticoagulante oral direto
EP = embolia pulmonar
HBPM = heparina de baixo peso molecular
RNI = razão normalizada internacional
TC = tomografia computadorizada
TEV = tromboembolismo venoso
TIH = trombocitopenia induzida por heparina
TVP = trombose venosa profunda

tar que as diretrizes de TEV mais recentes da *European Society of Cardiology* fizeram a transição dos descritores “provocados” e “não provocados” para o uso dos termos de fatores de risco “principais”, “transitórios ou reversíveis” e “persistentes”. Da mesma forma, os descritores de fator de risco “transiente” e “persistente” são usados no documento *American Society of Hematology 2020 Guidelines for Management of Venous Thromboembolism: Treatment of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism* (11).

A seleção da terapia antitrombótica é influenciada por uma série de fatores-chave (Ilustração Central), os quais incluem a presença de quaisquer fatores precipitantes, a fase de tratamento, as várias opções de anticoagulantes orais e algumas outras considerações importantes.

VISÃO GERAL DA ANTICOAGULAÇÃO EM TROMBOEMBOLISMO VENOSO

A terapia de anticoagulação é a base do tratamento para a grande maioria dos pacientes com TEV. Porém, alguns pacientes apresentam risco suficientemente baixo de progressão ou recorrência, de forma que a terapia de anticoagulação pode não ser a recomendada. Entre esses pacientes, estão aqueles com TVP confinada às veias distais da perna (TVP distal isolada) e aqueles com EP subsegmentar sem complicações. Conforme as recomendações das diretrizes recentes, os pacientes com baixo risco de recorrência de TEV devem passar por ultrassom em série (TVP distal isolada) ou vigilância clínica em vez de terapia de anticoagulação. No entanto, alguns pacientes têm fatores de risco de progressão da TVP distal e, portanto, deve-se cogitar a anticoagulação em vez da vigilância clínica ou ultrassonográfica (Tabela 2) (7,11). A vigilância ultrassonográfica em série

DESTAQUES

- O TEV é uma das principais causas de morte e incapacidade cardiovasculares.
- A anticoagulação é a base do tratamento para o TEV.
- Esforços adicionais são necessários para aumentar o uso seguro da anticoagulação para o tratamento do TEV.

dos pacientes geralmente é realizada na primeira e na segunda semana após o diagnóstico. A anticoagulação geralmente é iniciada caso seja identificada alguma extensão do trombo.

A terapia de anticoagulação pode ser conceituada em três fases (Figura 1). Inicialmente, qualquer formação ativa de trombo deve ser interrompida por meio de anticoagulação rápida e intensiva (fase de “tratamento inicial”). Tradicionalmente, obtinha-se esse resultado usando heparina não fracionada intravenosa ou heparina de baixo peso molecular subcutânea (HBPM). Mais recentemente, duas estratégias de anticoagulação oral se mostraram eficazes nessa fase. Recomenda-se que todos os pacientes com TEV agudo passem por pelo menos 3 a 6 meses de anticoagulação na fase de “tratamento primário”. Esse é o período de maior risco de recorrência, quando os processos trombolíticos naturais do corpo estão recanalizando a veia e convertendo o trombo agudo em fibrina crônica. Por fim, muitos pacientes com risco de recorrência persistente vão se beneficiar com a “prevenção secundária” além dos 3 a 6 meses iniciais. Com a introdução dos anticoagulantes orais diretos (AODs), incluindo opções de baixas doses de apixabana e rivaroxabana, mais pacientes se tornam candidatos à terapia de prevenção secundária, pois o risco de recorrência supera o risco relativamente menor de sangramento grave relacionado ao anticoagulante. Deve-se observar que essas mesmas três fases foram anteriormente chamadas de fases “aguda”, “de longo prazo” e “estendida” em documentos de diretrizes prévias (7). No entanto, devido à confusão sobre “longo prazo” se referir aos 3 meses iniciais de terapia, as diretrizes mais recentes para o tratamento do tromboembolismo venoso, de 2020, da *American Society of Hematology* (*American Society of Hematology 2020 Guidelines for Management of Venous Thromboembolism: Treatment of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism*) usam os termos *manejo inicial, tratamento primário e prevenção secundária* (11).

Independentemente da estratégia de anticoagulação selecionada, uma decisão-chave na fase inicial do tratamento é quanto ao melhor local do tratamento: em casa ou em um ambiente hospitalar. Atualmente, a in-

TABELA 1 Fatores de risco do tromboembolismo venoso (7,8)

Fator de risco transitório cirúrgico	Fator de risco transitório não cirúrgico	Fator de risco não transitório
Cirurgia	Terapia estrogênica	Câncer
Trauma	Gravidez	Idade avançada
	Lesão na perna	Obesidade
	Viagem aérea >8 h	Fragilidade e doença médica crônica
	Doença médica aguda	Tromboembolismo venoso prévio
		Trombofilia genética (por exemplo, deficiência de proteína C ou S)
		Trombofilia adquirida (por exemplo, síndrome do anticorpo antifosfolípide)
		Doença médica crônica (por exemplo, síndrome nefrótica, vasculite, doença inflamatória intestinal)

Alguns pacientes com tromboembolismo venoso (TEV) associado ao câncer podem não apresentar risco de recorrência de TEV em longo prazo caso o câncer tenha sido curado com tratamento precoce.

ILUSTRAÇÃO CENTRAL Seleção de anticoagulante de tromboembolismo venoso e duração

Determinar a fase de tratamento

- Inicial (primeiros 5 a 21 dias)
- Primária (primeiros 3 a 6 meses)
- Secundária (acima de 3 a 6 meses)

Avaliar o risco de recorrência

- Fatores transitórios cirúrgicos → muito baixo
- Fatores transitórios não cirúrgicos → baixo
- Fatores persistentes → moderado
- Sem fatores identificáveis → moderado
- Câncer → alto
- Alto risco de trombofilia → alto

Rastrear o risco de sangramento

- Sangramento recente - Terapia antiplaquetária
- Anemia - Idade avançada
- Disfunção renal - Câncer

Opções de anticoagulante

Anticoagulante oral	Fase inicial: apenas oral?	Fase secundária: dose reduzida?	Dados de ECR de TEV associado ao câncer?
Apixabana	Sim	Sim	Sim
Dabigatrana	Não	Não	Não
Edoxabana	Não	Não	Sim
Rivaroxabana	Sim	Sim	Sim
AVK	Não	Não	Não

Duração da anticoagulação

	Fase inicial	Fase primária	Fase secundária
Risco de recorrência muito baixo ou baixo	Sim	Sim	Não
Risco de recorrência moderado	Sim	Sim	Considerar com base no risco de sangramento
Alto	Sim	Sim	Geralmente

Renner, E. et al. J Am Coll Cardiol. 2020;76(18):2142-54.

Ao cogitar o anticoagulante mais apropriado e a duração do tratamento para pacientes com tromboembolismo venoso (TEV), os médicos devem determinar a fase do tratamento, avaliar o risco de recorrência de TEV e avaliar o risco de sangramento. Com base nessas informações, é possível selecionar uma estratégia de anticoagulação oral. A duração da terapia de anticoagulação é baseada no risco de recorrência de TEV e no risco de sangramento. AVK = antagonista da vitamina K (incluindo varfarina); ECR = ensaio clínico randomizado.

rodução de estratégias de anticoagulação apenas oral permite que o diagnóstico e o tratamento sejam feitos sem internação hospitalar. Para pacientes com TVP, isso pode ser feito no ambulatório, desde que estudos de ultrassom duplex estejam prontamente disponíveis. Para pacientes com EP, o diagnóstico geralmente é feito com o exame de tomografia computadorizada (TC) do serviço de emergência. Foram desenvolvidos vários protocolos para identificar pacientes de baixo risco para os quais o tratamento ambulatorial é razoável (12-14). Os médicos que cogitarem o tratamento domiciliar para TEV agudo devem garantir que os pacientes consigam obter medicamentos anticoagulantes sem que isso tenha uma grande carga de custos e que o seguimento clínico seja confiável e feito em um consultório de atenção primária ou com um profissional de saúde clínico de anticoagulação ou trombose.

MANEJO INICIAL E TRATAMENTO PRIMÁRIO COM ANTICOAGULAÇÃO

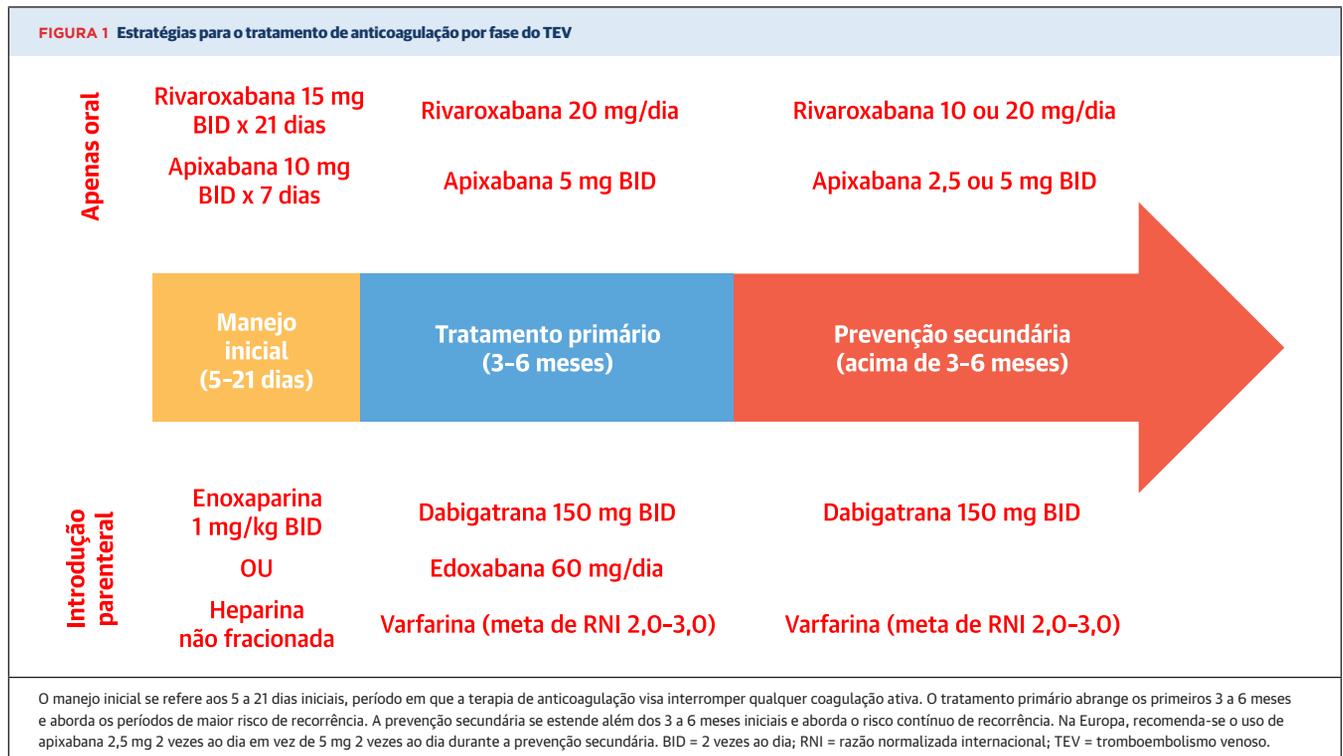
MANEJO INICIAL: OPÇÕES PARENTERAIS E ORAIS.

O manejo inicial de anticoagulação do TEV se refere aos primeiros 5 a 21 dias, quando é recomendado um regime mais intensivo de anticoagulação, consistindo

em terapia parenteral ou terapia oral em doses mais altas. Os pacientes tratados em ambiente de cuidados intensivos provavelmente receberão um anticoagulante parenteral, como a heparina. A heparina tem a vantagem de ser rapidamente eficaz. Além disso, ela é rapidamente eliminada da circulação após a interrupção do tratamento, o que a torna uma opção atraente para pacientes que possam necessitar de procedimentos invasivos ou cirurgias com urgência. Entre as desvantagens da

TABELA 2 Fatores de risco para progressão de TVP distal

D-dímero elevado
Trombose extensa Comprimento >5 cm Acometimento de várias veias Diâmetro máximo >7 mm
Proximidade às veias proximais (acima do joelho)
Nenhum fator de provocação reversível para TVP
Câncer ativo
Histórico prévio de TEV
Pessoa em internação
Devido ao maior risco de progressão da TVP associado aos fatores de risco listados aqui, a terapia de anticoagulação pode ser preferida em relação à série de ultrassons ou ao monitoramento clínico. TEV = tromboembolismo venoso; TVP = trombose venosa profunda.



heparina, estão o risco de alergia ou intolerância, como trombocitopenia induzida por heparina (TIH), a necessidade de administração intravenosa, o monitoramento frequente e os ajustes de dose. O uso prolongado de heparina também é indesejável devido ao risco de efeitos colaterais, como osteoporose. Pacientes que requerem anticoagulação intravenosa, mas têm histórico de TIH, devem receber anticoagulantes não heparínicos, como argatrobana ou bivalirudina.

As HBPMs (por exemplo, enoxaparina) são administradas por via subcutânea, apresentam um risco menor de TIH, têm uma duração de ação mais longa que é adequada para administração 1 ou 2 vezes ao dia, não requerem monitoramento de rotina e podem ser usadas a longo prazo com pouca preocupação de ocorrência de osteoporose. Uma grande vantagem da HBPM sobre a heparina não fracionada é o nível de anticoagulação previsível quando administrada com base no peso corporal real do paciente. A HBPM é comumente usada em pacientes internados ou ambulatoriais que farão a transição para a seleção de anticoagulantes orais (varfarina, dabigatrana, edoxabana) na fase de tratamento primário de anticoagulação. Uma quantidade crescente de intervencionistas se sente confortável para realizar intervenções nas artérias venosas e pulmonares com o uso da HBPM, a qual se torna uma opção cada vez mais usada por pacientes hospitalizados com TEV agudo.

Dois inibidores orais do fator Xa – apixabana e rivaroxabana – também podem ser usados na fase de manejo inicial sem a necessidade de tratamento parenteral. Essa estratégia exclusivamente oral é vantajosa para pacientes com forte desejo de evitar a terapia parenteral, especialmente aqueles que são candidatos adequados ao tratamento de TEV em casa. Os outros AODs (dabigatrana e edoxabana) requerem uma introdução de 5 a 10 dias com heparina ou HBPM antes do início da terapia oral. Deve-se ter em mente que, ao usar AODs para o tratamento de TEV, não se aplicam os ajustes de dose comumente usados na fibrilação atrial. As informações da prescrição devem ser consultadas cuidadosamente para se evitar a ocorrência de ajustes inadequados da dose.

TRATAMENTO PRIMÁRIO COM ANTICOAGULAÇÃO.

Após a fase de manejo inicial, começa a fase de tratamento primário de anticoagulação. Essa fase continua até 3 a 6 meses a partir da data do diagnóstico. Entre as opções para o tratamento primário com anticoagulação oral, estão varfarina e AODs, incluindo o inibidor direto da trombina dabigatrana e os inibidores do fator Xa apixabana, rivaroxabana e edoxabana (Tabela 3). Deve-se ter em mente que outros antagonistas da vitamina K, incluindo femprocumona e acenocumarol, são prescritos globalmente. As seções restantes desta revisão não incluirão esses antagonistas.

TABELA 3 Medicamentos anticoagulantes orais

Nome genérico	Marcas comuns	Mecanismo de ação	Dose e regime	Considerações para disfunção renal	Considerações para disfunção hepática	Outras considerações
Varfarina	Coumadin (fora do mercado), Jantoven	Antagonista da vitamina K	5 mg/dia para a maioria dos pacientes, ajustada para meta de RNI de 2,0-3,0	Nenhuma	Ter cuidado, especialmente em pacientes com elevações da linha de base na RNI	Cogitar reduzir a dose inicial para 2,5 mg para pacientes com idade avançada, fragilidade, disfunção de órgão-alvo avançada, várias comorbidades ou interação entre medicamentos que podem aumentar a exposição à varfarina.
Dabigatrana	Pradaxa	Inibidor direto da trombina	150 mg 2 vezes ao dia após 5-10 dias de anticoagulação parenteral	Evitar em CrCl ≤30 mL/min	Não estudada em pacientes com ALT >2x LMN	Pacientes em uso de inibidores da glicoproteína-p devem evitar dabigatrana se CrCl ≤50 mL/min. Pacientes em uso de indutores da glicoproteína-p devem evitar dabigatrana.
Rivaroxabana	Xarelto	Inibidor do fator Xa	15 mg 2 vezes ao dia por 7 dias, depois 20 mg 1 vez ao dia	Evitar em CrCl ≤15 mL/min	Evitar em <i>Childs-Pugh</i> Classe B-C	Administrar com comida. Evitar o uso em pacientes em uso de inibidores duplos fortes ou indutores de citocromo P (CYP) 3A4 e glicoproteína-p. Ter cuidado com pacientes em uso de inibidores duplos moderados de CYP 3A4 e glicoproteína-p se CrCl ≤80 mL/min.
Apixabana	Eliquis	Inibidor do fator Xa	10 mg 2 vezes ao dia por 7 dias, depois 5 mg 2 vezes ao dia	Não estudada em pacientes com CrS ≥2,5 mg/dL ou CrCl <25 mL/min	Evitar em <i>Childs-Pugh</i> Classe C	Reduzir a dose em 50% em pacientes em uso de inibidores duplos do CYP 3A4 e da glicoproteína-p. Evitar o uso em pacientes em uso de indutores duplos fortes de CYP 3A4 e glicoproteína-p.
Edoxabana	Savaysa, Lixiana	Inibidor do fator Xa	60 mg 1 vez ao dia após 5-10 dias de anticoagulação parenteral	Reduzir a dose para 30 mg 1 vez ao dia para CrCl 15-50 mL/min. Evitar em CrCl <15 mL/min	Evitar em <i>Childs-Pugh</i> Classe B-C	Reduzir a dose para 30 mg/dia para peso corporal ≤60 kg ou em pacientes em uso de inibidores da glicoproteína-p. Evitar o uso de indutores da glicoproteína-p.

Com base nas instruções de prescrição do rótulo de embalagem da *Food and Drug Administration*. Acessado em 25 de março de 2020.
ALT = alanina transaminase; CrCl = clearance de creatinina conforme calculado pela equação Cockcroft-Gault; CrS = creatinina sérica; LMN = limite máximo da normalidade.

Varfarina. A varfarina atua inibindo a vitamina K epóxido-redutase, que é responsável pela redução da vitamina K na forma usada na produção de fatores de coagulação ativos pelo fígado. A inibição dessa enzima resulta em uma deficiência funcional dos fatores de coagulação dependentes da vitamina K (fatores II, VII, IX e X). A varfarina tem um índice terapêutico estreito e alta variabilidade de dosagem entre pacientes. Dessa forma, o monitoramento terapêutico de medicamentos é fundamental para o uso seguro e eficaz. O parâmetro de monitoramento preferido para a varfarina é a razão normalizada internacional (RNI) com uma meta recomendada de 2,5 (intervalo terapêutico 2,0 a 3,0).

A varfarina tem meia-vida de eliminação longa, de 20 a 60 h, e os fatores de coagulação citados têm meia-vida que varia de 4 a 60 h. Isso resulta em um tempo prolongado de eficácia da varfarina de 5 a 10 dias. Além disso, a varfarina inibe as proteínas anticoagulantes naturais C e S. Com suas meias-vidas relativamente curtas, essas proteínas são inibidas cedo no curso do tratamento com varfarina, teoricamente induzindo um efeito protrombótico transitório durante os primeiros dias. Assim, a terapia anticoagulante parenteral deve ser mantida por pelo menos 5 dias e até que a RNI tenha atingido a faixa terapêutica.

Caso os pacientes tenham feito uso prévio de varfarina, eles devem começar com a mesma dose usada anteriormente e que resultou em uma RNI terapêutica. A maioria dos pacientes que nunca usaram varfarina deve iniciar com 5 mg por dia, com teste de RNI para orientar a dosagem subsequente. O teste de RNI deve ser feito com frequência (pelo menos semanalmente) até que um

valor estável seja alcançado. Quando possível, os ajustes de dose e as orientações de monitoramento devem vir de profissionais treinados em anticoagulação.

AODs. Atualmente, são quatro os AODs aprovados pela FDA para o tratamento de TVP e EP. Em ensaios clínicos relevantes a respeito de cada um (Tabela 4), eles foram comparados à terapia com varfarina em ponte com HBPM e considerados não inferiores (15-20). As taxas de sangramento maior também foram semelhantes entre os grupos de tratamento. Os AODs não têm o índice terapêutico estreito nem alta variabilidade de dosagem entre pacientes da varfarina e, portanto, oferecem aos pacientes a liberdade do monitoramento de medicamentos terapêuticos de rotina. Contudo, recomenda-se o monitoramento basal e periódico da função renal (21).

Quando usadas para o tratamento de TEV, a dabigatrana e a edoxabana requerem de 5 a 10 dias de início da terapia com medicamentos parenterais, o que não se sobrepõe nem “faz uma ponte” tal qual com a varfarina. A maioria dos pacientes faz uso de HBPM nos dias 1 a 5, depois para e inicia o uso de dabigatrana ou edoxabana no dia 6.

Como mencionado anteriormente, a apixabana e a rivaroxabana oferecem uma estratégia de tratamento de TEV apenas por via oral. Em uso de ambos esses inibidores orais do fator Xa, uma dose mais elevada é administrada durante as primeiras 1 a 3 semanas, durante a fase aguda do tratamento, antes que a dose padrão seja administrada durante o tratamento de longo prazo.

Seleção de medicamentos. A diretriz mais recente do *American College of Chest Physicians* e da *American*

TABELA 4 Visão geral dos ensaios clínicos de anticoagulação em tromboembolismo venoso

Ensaio clínico (Ref. nº) (Medicamento em estudo)	Pacientes incluídos	Desenho do ensaio	Duração do seguimento	N	Grupos de tratamento	TFT	Desfecho primário de eficácia	Taxa do desfecho primário	Taxa do sangramento maior
RE-COVER (15) (dabigatrana)	TVP proximal sintomática aguda ou EP	ECR de desenho duplo-cego e duplo-simulado	6 meses	2.564	Dabigatrana 150 mg 2 vezes ao dia. Após 5-10 dias de anticoagulação parenteral vs. varfarina em dose ajustada em ponte parenteral com meta de RNI: 2,0-3,0	60%	Composto de TEV sintomático ou morte associada a TEV	Dabigatrana: 2,4% Varfarina: 2,1% HR: 1,10 (0,65-1,84)	Dabigatrana: 1,6% Varfarina: 1,9% HR: 0,82 (0,45-1,48)
RE-COVER II (16) (dabigatrana)	TVP proximal sintomática aguda ou EP	ECR duplo-cego e duplo-simulado	6 meses	2.568	Dabigatrana 150 mg 2 vezes ao dia após 5-10 dias de anticoagulação parenteral vs. varfarina em dose ajustada em ponte parenteral com meta de RNI: 2,0-3,0	57%	Composto de TEV sintomático ou morte associada a TEV	Dabigatrana: 2,3% Varfarina: 2,2% HR: 1,08 (0,64-1,8)	Dabigatrana: 1,2% Varfarina: 1,7% HR: 0,69 (0,36-1,32%)
EINSTEIN DVT (17) (rivaroxabana)	TVP proximal sintomática aguda sem EP	ECR aberto	3, 6 ou 12 meses	3.449	Rivaroxabana 15 mg 2 vezes ao dia x 21 dias, depois 20 mg/dia vs. varfarina em dose ajustada em ponte de enoxaparina com meta de RNI: 2,0-3,0	58%	TEV sintomático recorrente	Rivaroxabana: 2,1% Varfarina: 3,0% HR: 0,68 (0,44-1,04)	Rivaroxabana: 0,8% Varfarina: 1,2% HR: 0,65 (0,33-1,30)
EINSTEIN PE (18) (rivaroxabana)	EP sintomático agudo com ou sem TVP	ECR aberto	3, 6 ou 12 meses	4.832	Rivaroxabana 15 mg 2 vezes ao dia x 21 dias, seguida de 20 mg/dia vs. varfarina em dose ajustada em ponte de enoxaparina com meta de RNI: 2,0-3,0	63%	TEV sintomático recorrente	Rivaroxabana: 2,1% Varfarina: 1,8% HR: 1,12 (0,75-1,68)	Rivaroxabana: 1,1% Varfarina: 2,2% HR: 0,49 (0,31-0,79)
AMPLIFY (19) (apixabana)	TVP proximal sintomática aguda ou EP	ECR duplo-cego e duplo-simulado	6 meses	5.395	Apixabana 10 mg 2 vezes ao dia x 7 dias, seguida de 5 mg 2 vezes ao dia vs. varfarina em dose ajustada em ponte de enoxaparina com meta de RNI: 2,0-3,0	61%	Composto de TEV sintomático ou morte associada a TEV	Apixabana: 2,3% Varfarina: 2,7% HR: 0,84 (0,6-1,18)	Apixabana: 0,6% Varfarina: 1,8% HR: 0,31 (0,17-0,55)
Hokusai VTE (20) (edoxabana)	TVP aguda sintomática das veias poplíteas, femoral ou ilíaca ou EP sintomática aguda	ECR duplo-cego e duplo-simulado	3-12 meses	8.240	Edoxabana 60 mg/dia após 5-10 dias de anticoagulação parenteral vs. varfarina em dose ajustada em ponte parenteral com meta de RNI: 2,0-3,0	64%	Composto de TEV sintomático recorrente ou morte relacionada a TEV	Edoxabana: 3,2% Varfarina: 3,5% HR: 0,89 (0,70-1,13)	Edoxabana: 1,4% Varfarina: 1,6% HR: 0,81 (0,59-1,21)

Valores em **negrito** são estatisticamente significativos.
ECR = ensaio clínico randomizado; EP = embolia pulmonar; HR = razão de risco (*hazard ratio*); RNI = razão normalizada internacional; TEV = tromboembolismo venoso; TFT = tempo na faixa terapêutica; TVP = trombose venosa profunda.

Society of Hematology nota uma preferência pelo tratamento com AOD em relação à varfarina, com base, principalmente, na percepção de maior conveniência para pacientes e profissionais de saúde (7,11). Deve-se ter em mente que há grupos de pacientes, incluindo aqueles com disfunção renal grave e aqueles que não têm uma cobertura de seguro adequada para medicamentos prescritos, para os quais a varfarina continua sendo o tratamento preferencial de longo prazo para TEV. A varfarina também é o medicamento escolhido para pacientes com condições específicas de alto risco trombótico, como a síndrome do anticorpo antifosfolípide triplo-positivo, devido aos dados do ensaio que indicam taxas mais altas de trombose arterial em pacientes de alto risco tratados com rivaroxabana em comparação àqueles tratados com varfarina (22). É menos claro se a varfarina deve ser preferida frente aos AODs para pacientes com síndrome de anticorpo antifosfolípide de baixo risco, como aqueles sem eventos trombóticos arteriais e apenas um ou dois anticorpos que são persistentemente positivos (23).

Muitos pacientes são candidatos a varfarina e AODs. Eles devem estar ativamente envolvidos nas decisões de tratamento. Foi demonstrado que o não envolvi-

mento dos pacientes nas decisões de tratamento afeta negativamente a adesão ao medicamento. Também foi demonstrado que altos custos com medicamentos e regimes de medicação complexos diminuem a adesão (24). Os pacientes devem ser questionados sobre suas motivações e preferências (Tabela 5).

Todos os pacientes sob anticoagulação terapêutica devem ser informados sobre as potenciais preocupações de segurança do tratamento. Os pacientes também devem ser envolvidos na orientação específica para diagnósticos e medicamentos para garantir a adesão ideal e os desfechos do tratamento. Pacientes em uso de varfarina requerem orientação extensiva devido à natureza dos fatores de estilo de vida em relação à estabilidade da RNI. A Tabela 6 inclui tópicos sugeridos de orientação para pacientes anticoagulados.

TEV COM CÂNCER. Como o risco de recorrência de TEV é significativamente maior em pacientes com câncer em comparação àqueles sem a doença, deve ser dada atenção especial aos pacientes que apresentam TEV associado ao câncer. Na era pré-AOD, os ensaios clínicos sobre essa população fizeram comparações entre monoterapia de HBPM e varfarina em ponte com HBPM. Os estudos CLOT (*Comparison of Low-Molecular-Weight versus Oral Anti-*

TABELA 5 Fatores que influenciam a seleção de anticoagulantes orais

Motivação/fator específicos ao paciente	Varfarina	Dabigatrana	Rivaroxabana	Apixabana	Edoxabana
Evitar injeções			X	X	
Barreira de custo (pacientes do Medicare com teto de cobertura)	X				
Dose 1 vez por dia	X		X		X
Histórico de DRGE ou uso de IBP	X		X	X	X
Desejo de monitoramento próximo, incluindo pacientes com histórico de baixa adesão à medicação	X				
Periodicidade da dose, sem levar alimentos ou outros medicamentos em consideração	X	X		X	X
Nutrição inconsistente ou ruim, especialmente no que diz respeito à vitamina K		X	X	X	X

Pacientes com preferências ou fatores de saúde específicos podem se adequar melhor a anticoagulantes orais específicos.
DRGE = doença do refluxo gastroesofágico; IBP = inibidor de bombas de prótons.

coagulant Therapy for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer/Comparação de Baixo Peso Molecular versus Terapia Anticoagulante Oral para a Prevenção de Tromboembolismo Venoso Recorrente em Pacientes com Câncer) (25) e CATCH (*Comparison of Acute Treatments in Cancer Haemostasis/Comparação de Tratamentos Agudos em Hemostasia do Câncer*) (26) compararam a eficácia do tratamento com HBPM com varfarina em pacientes com TEV associado ao câncer. Uma metanálise confirmou que o tratamento com HBPM oferece uma redução do risco relativo de 40% na recorrência de TEV em comparação à varfarina

em pacientes com TEV associado ao câncer (27). Além de considerar as diferenças de eficácia, os pacientes com intolerância a terapias orais, incluindo aqueles sob regimes de tratamento de câncer altamente emetogênicos, podem preferir uma opção parenteral.

Ensaio clínico mais recentes (Tabela 7) compararam a HBPM com AODs em TEV associado ao câncer (28-31). No estudo Hokusai VTE Cancer, a edoxabana iniciada após um período de uso de 5 a 10 dias de dalteparina foi comparada à dalteparina em monoterapia por um período de 6 a 12 meses. Os pacientes no braço da edoxabana apresentaram menos probabilidade

TABELA 6 Tópicos importantes para a orientação do paciente

Para pacientes que usam QUALQUER anticoagulante	Sinais e sintomas de agravamento ou trombose recorrente Sinais e sintomas de sangramento Potencial para sangramento menstrual mais intenso, se aplicável Prevenção de gravidez, se aplicável Duração esperada da terapia Importância de entrar em contato com o profissional de saúde de anticoagulação para mudanças de medicamentos ou de procedimentos ou cirurgias futuras Evitamento a medicamentos de venda livre que aumentam o risco de sangramento (AINHs) Evitamento de comportamentos que aumentam o risco de sangramento (uso excessivo de álcool, esportes de contato) O que fazer em caso de dose esquecida Quando procurar atendimento de emergência (em caso de traumatismo craniano ou sangramento grave)
Para pacientes em uso de qualquer AOD	Importância da adesão estrita à medicação
Para pacientes em uso de dabigatrana	Armazenamento no recipiente original, não em caixas de comprimidos As cápsulas não podem ser quebradas, abertas ou divididas
Para pacientes em uso de rivaroxabana	Passar de 15 mg 2 vezes ao dia para 20 mg 1 vez ao dia após 3 semanas Administrar com comida
Para pacientes em uso de apixabana	Passar de 10 mg 2 vezes ao dia para 5 mg 2 vezes ao dia após 1 semana
Para pacientes em uso de varfarina	Importância do monitoramento da RNI e do intervalo da meta Ingestão consistente de vitamina K na dieta Conhecimento das fontes de vitamina K, incluindo batidas nutricionais, suplementos e vitaminas Conscientização dos fatores de estilo de vida que afetam a RNI (exercícios, álcool, tabaco, estresse, doenças agudas e medicamentos interativos) Notificar o profissional de saúde de anticoagulação caso os comprimidos de varfarina pareçam apresentar cor ou forma diferentes em cada reposição do medicamento

AINH = anti-inflamatório não hormonal; AOD = anticoagulante oral direto; RNI = razão normalizada internacional.

TABELA 7 Ensaios clínicos randomizados do uso de anticoagulante oral em pacientes com câncer com tromboembolismo venoso

Ensaio clínico (Ref. nº) (Medicamento em estudo)	Pacientes incluídos	Desenho do ensaio	Duração do seguimento	N	Grupos de tratamento	Desfecho de eficácia	Taxa do desfecho de eficácia	Taxa do sangramento maior
Hokusai VTE Cancer (28) (edoxabana)	Pacientes com câncer ativo e TVP sintomática ou incidental poplíteia, femoral ou ilíaca ou VCI, EP sintomática ou incidental	ECR aberto	12 meses	1.050	Edoxabana 60 mg/dia após 5-10 dias de anticoagulação parenteral vs. dalteparina 200 UI/kg x 30 dias, então 150 UI/kg	TEV recorrente (secundária)	Edoxabana: 7,9% Dalteparina: 11,3% HR: 0,71 (0,48-1,06)	Edoxabana: 6,9% Dalteparina: 4,0% HR: 1,77 (1,03-3,04)
SELECT-D (29) (rivaroxabana)	Pacientes com câncer ativo e TVP sintomática, EP sintomática ou EP incidental	ECR aberto	6 meses	406	Rivaroxabana 15 mg 2 vezes ao dia x 21 dias, depois 20 mg/dia vs. dalteparina 200 UI/kg x 30 dias, depois 150 UI/kg	TEV recorrente	Rivaroxabana: 4% Dalteparina: 11% HR: 0,43 (0,19-0,99)	Rivaroxabana: 6% Dalteparina: 4% HR: 1,83 (0,68-4,96)
ADAM VTE (30) (apixabana)	Pacientes com câncer ativo com TVP aguda (incluindo extremidade superior), EP, trombose da veia esplâncnica ou cerebral	ECR aberto	6 meses	300	Apixabana 10 mg 2 vezes ao dia x 7 dias, depois 5 mg 2 vezes ao dia vs. dalteparina 200 UI/kg x 30 dias, depois 150 UI/kg	Tromboembolismo venoso ou arterial (desfecho secundário)	Apixabana: 6% Dalteparina: 6% HR: 0,931 (0,43-2,02)	Apixabana: 0% Dalteparina: 1,4% HR: não estimável
Caravaggio (31) (apixabana)	Pacientes com câncer ativo ou recente e TVP ou EP aguda	ECR aberto	6 meses	1.155	Apixabana 10 mg 2 vezes ao dia x 7 dias, depois 5 mg 2 vezes ao dia vs. dalteparina 200 UI/kg x 30 dias, depois 150 UI/kg	TEV recorrente	Apixabana: 5,6% Dalteparina: 7,9% HR: 0,63 (0,37-1,07)	Apixabana: 3,8% Dalteparina: 4,0% HR: 0,82 (0,40-1,69)

Os valores em **negrito** são estatisticamente significativos.
ECR = ensaio clínico randomizado; EP = embolia pulmonar; HR = razão de risco (*hazard ratio*); TEV = tromboembolismo venoso; TVP = trombose venosa profunda; VCI = veia cava inferior.

de ter TEV recorrente, mas mais probabilidade de ter um evento de sangramento maior em comparação aos pacientes no braço da dalteparina. O estudo piloto de SELECT-D (*Selected Cancer Patients at Risk of Recurrence of Venous Thromboembolism*/Pacientes com Câncer Selecionados sob Risco de Recorrência de Tromboembolismo Venoso) comparou uma abordagem de tratamento de TEV com rivaroxabana apenas oral à monoterapia com dalteparina e descobriu que os pacientes tratados com rivaroxabana tiveram menos TEVs recorrentes em 6 meses, mas tiveram taxas mais altas de sangramento, particularmente sangramento não grave clinicamente relevante (SNGCR). O ensaio clínico ADAM VTE (*Apixaban and Dalteparin in Active Malignancy*/Apixabana e Dalteparina em Malignidade Ativa) foi relativamente pequeno e investigou o tratamento de VTE com apixabana vs. dalteparina, apresentando um risco menor de VTE recorrente no grupo apixabana ao longo de 6 meses de seguimento. Eventos de sangramento maior foram raros, e as taxas de SNGCR foram semelhantes entre os grupos. O ensaio clínico Caravaggio expandiu o ADAM VTE com um número maior de indivíduos e encontrou uma taxa numericamente menor de VTE recorrente no grupo apixabana, apresentando não inferioridade estatística para o braço de tratamento com dalteparina. Diferente dos outros ensaios clínicos mencionados neste parágrafo, não houve diferença no sangramento maior entre os braços de tratamento do estudo Caravaggio.

Os AODs parecem ser alternativas razoáveis à HBPM no tratamento de TEV associado ao câncer. As taxas de sangramento mais altas observadas entre os grupos tratados com AOD em estudos de TEV associados ao câncer são principalmente de origem gastrointestinal ou urinária. Uma metanálise dos ensaios clínicos

de ter TEV recorrente, mas mais probabilidade de ter um evento de sangramento maior em comparação aos pacientes no braço da dalteparina. O estudo piloto de SELECT-D descobriu que os eventos de sangramento são mais comuns entre os pacientes com malignidades gastrointestinais (32). Os pacientes com esses tipos de câncer e que necessitam de tratamento para TEV precisam passar por consideração especial, devido ao maior risco de sangramento no contexto da anticoagulação.

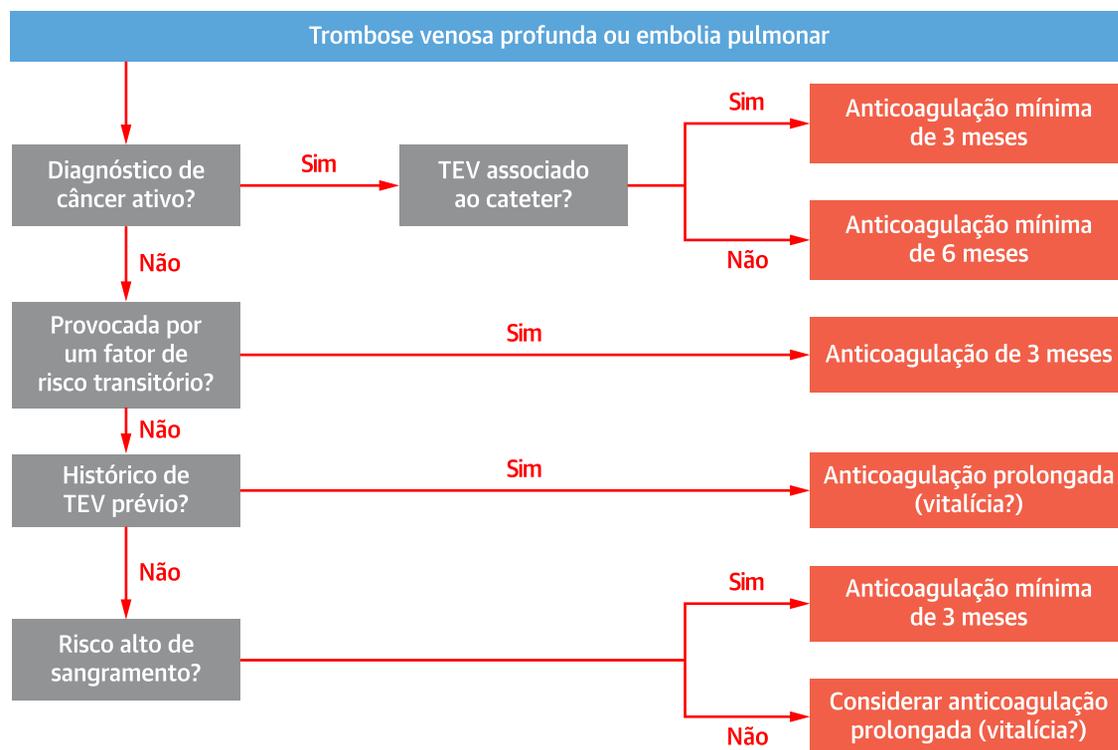
PREVENÇÃO SECUNDÁRIA DE TEV

DURAÇÃO DA ANTICOAGULAÇÃO. A melhor forma de determinar a continuação ou não da anticoagulação após os 3 a 6 meses iniciais (fase de tratamento primário) a partir do diagnóstico se dá pela revisão do risco de TEV recorrente de um paciente individual, caso a terapia seja descontinuada, e seu risco de sangramento, caso a terapia seja prolongada. A Figura 2 representa uma árvore de decisão simplificada para determinar a duração do tratamento com base na diretriz mais recente do *American College of Chest Physicians* (7).

Há vários algoritmos de pontuação de risco para ajudar na quantificação do risco de recorrência de TEV, como o *Men Continue* e o escore HERS002, o *Vienna Risk Model* e o *DASH Prediction Score* (33-35). Esses escores de risco levam em consideração vários fatores específicos do paciente que podem aumentar o risco de recorrência de TEV, incluindo sexo masculino, D-dímero elevado, presença de síndrome pós-trombótica, obesidade, idade <50 anos no evento índice, localização do trombo (distal vs. proximal) e presença de fatores provocadores.

Pacientes com baixo risco de recorrência de TEV, especialmente aqueles com um primeiro TEV provocado por um fator de risco reversível, como cirurgia, viagens prolongadas ou imobilidade, ou presença de um medica-

FIGURA 2 Ferramenta de decisão para curso mais curto vs. mais longo de anticoagulação



Para pacientes com trombose venosa profunda de membros inferiores ou embolia pulmonar, a duração da terapia de anticoagulação pode ser norteada por três fatores principais. Aqueles com presença de câncer ativo devem receber um mínimo de 3 meses (se associado ao cateter) ou 6 meses (se não associado ao cateter) de anticoagulação. Aqueles com fatores de risco transitórios cirúrgicos ou não cirúrgicos devem receber apenas 3 meses de anticoagulação. Aqueles com alto risco de sangramento, o qual pode ser estimado por meio de vários escores ou abordagem gestáltica, devem receber apenas 3 meses de anticoagulação. Todos os outros devem ser cogitados para cursos prolongados de anticoagulação, acima de 3 a 6 meses. Os cursos prolongados de anticoagulação podem durar toda a vida, mas requerem uma reavaliação periódica de risco e benefício.

mento trombogênico (por exemplo, anticoncepcionais orais contendo estrogênio), geralmente não devem continuar a anticoagulação além dos 3 meses iniciais de terapia se o fator de risco puder ser removido. Pacientes sem um fator de provocação identificado para seus TEVs geralmente representam um desafio maior, porque seu risco de recorrência é incerto. Nesses pacientes, pode ser interessante quantificar o risco de sangramento sob anticoagulação. Os escores de risco de sangramento RIETE e VTE-BLEED (Tabela 8) foram testados em populações com TEV e em condições de uso e fatores de risco que estão prontamente disponíveis em um ambiente de atenção primária (36,37). É importante fazer a diferenciação entre preditores precoces e tardios de sangramento, bem como fatores modificáveis (por exemplo, medicamentos antiplaquetários simultâneos) e fatores não modificáveis (por exemplo, doença renal crônica). É importante saber que nenhum dos escores de risco de sangramento foi estudado em estudos prospectivos de tomada de decisão clínica (38).

SELEÇÃO DE MEDICAMENTOS NA PREVENÇÃO SECUNDÁRIA DE TEV.

Todos os anticoagulantes orais disponíveis foram usados com sucesso no tratamento primário de TEV e na prevenção secundária. Caso os pacientes mantenham a terapia além do período de tratamento primário, é razoável que eles continuem usando o mesmo anticoagulante. Caso os pacientes ou os profissionais de saúde estejam significativamente motivados para a transição para outro medicamento, isso também pode ser feito.

Varfarina. A varfarina tem sido usada na prevenção secundária de TEV há muitos anos. Embora regimes de baixa intensidade (com meta de RNI de 1,5 a 2,0) tenham sido estudados e tenham demonstrado maior redução do risco de TEV recorrente em comparação ao placebo, esses regimes permanecem inferiores à meta de RNI padrão (2,0 a 3,0). Portanto, se os pacientes optarem por continuar usando varfarina como prevenção secundária estendida de TEV, recomenda-se continuar com uma meta de RNI de 2,5 durante o tratamento.

TABELA 8 Escores de risco de sangramento RIETE e VTE-BLEED				
Escore RIETE (36)				
Condição	Pontos	Total de pontos	Risco de sangramento maior de 3 meses (%)	Nível de risco
Sangramento maior recente (<15 dias antes do TEV)	2	0	0,1	Baixo
Creatinina >1,2 mg/dL	1,5	1	1,4	Moderado
Anemia (Hgb <13 g/dL em homens ou <12 g/dL em mulheres)	1,5	1,5-2	2,2	
Câncer	1	2,5-3	4,4	
Embolia pulmonar clinicamente evidente	1	3,5-4	4,2	
Idade >75 anos	1	4,5-5	4,9	Alto
		5,5-6	11	
		>6	20	
Escore de risco VTE-BLEED (37)				
Condição	Pontos	Total de pontos	Risco de sangramento maior de 6 meses (%)	Nível de risco
Câncer ativo	2	0-1,5	1,4	Baixo
Clearance de creatinina 30-60 mL/min	1,5	≥2	2,8	Alto
Anemia (Hgb <13 g/dL em homens ou <12 g/dL em mulheres)	1,5			
Idade ≥60 anos	1,5			
Histórico de sangramento grave ou não grave clinicamente relevante	1,5			
Homem com hipertensão não controlada (PAS ≥140 mmHg)	1			

Hgb = hemoglobina; PAS = pressão arterial sistólica; TEV = tromboembolismo venoso.

AODs. Conforme mostrado na Tabela 9, a dabigatrana é o único AOD disponível que foi estudado vs. um comparador ativo (varfarina) na prevenção secundária de TEV. Como em seu programa de ensaio clínico de tratamento de TEV inicial, a dabigatrana teve um desempenho tão bom quanto a varfarina na redução de TEV recorrente, além de taxas semelhantes de sangramento maior. A dabigatrana, rivaroxabana e apixabana foram estudadas em ensaios clínicos que mostraram sua eficácia comparativa vs. placebo no contexto da prevenção de TEV secundário em pacientes para os quais a descontinuação da anticoagulação estava sendo cogitada (17,39-41). Sem surpresa, todas as três foram superiores ao placebo na redução da taxa de TEV recorrente. As taxas de sangramento maior foram baixas o suficiente em todos os estudos a ponto de nenhuma diferença de risco ter sido observada entre os grupos.

Dois inibidores do fator Xa – rivaroxabana e apixabana – foram avaliados em estudos de prevenção secundária de TEV em doses menores do que as prescritas em seus estudos iniciais do tratamento de TEV. No EINSTEIN CHOICE, rivaroxabana 20 mg/dia (dose padrão) foi comparada com rivaroxabana 10 mg/dia (dose baixa) e aspirina 100 mg/dia. Ambas as doses de rivaroxabana reduziram o risco de TEV recorrente de maneira semelhante e em maior grau do que a aspirina. Não houve diferença encontrada na taxa de sangramento maior em nenhum grupo. No AMPLIFY-EXT, apixabana 5 mg 2 vezes ao dia (dose padrão) foi comparada a apixabana 2,5 mg 2 vezes ao dia (dose baixa) e a placebo. Ambos os grupos de apixabana tiveram taxas igualmente baixas de TEV recorrente e ambos foram superiores ao placebo. As taxas de sangramento maior foram numericamente mais baixas nos grupos de apixabana do que no grupo

placebo, embora não tenha sido considerada uma diferença estatisticamente significativa.

Devido a esses estudos de profilaxia secundária favoráveis, a apixabana e rivaroxabana são indicadas nos Estados Unidos para uso em suas doses mais baixas (2,5 mg 2 vezes ao dia e 10 mg/dia, respectivamente) após 6 meses de terapia nas doses padrão (5 mg 2 vezes ao dia e 20 mg/dia, respectivamente). Os AODs de baixa dose são uma boa opção para pacientes com eventos de TEV com cuja provocação é baixa (por exemplo, longa viagem de carro) ou pacientes com TEV não provocado e sem características de alto risco (por exemplo, câncer ativo, síndrome do anticorpo antifosfolípide). O uso de dosagem padrão (apixabana 5 mg 2 vezes ao dia, rivaroxabana 20 mg/dia) também é permitido, principalmente se houver preocupação sobre um alto risco contínuo de TEV. Na Europa, a rivaroxabana pode ser prescrita na dose padrão (20 mg/dia) ou na dose reduzida (10 mg/dia) após 6 meses, enquanto se recomenda que a apixabana tenha uma redução da dose (2,5 mg 2 vezes por dia) na profilaxia secundária.

Aspirina. Os ensaios clínicos WARFASA [Warfarin and Aspirin/Varfarina e Aspirina (42)] e ASPIRE [Anticoagulation in ICH Survivors for Stroke Prevention and Recovery/Anticoagulação em Sobreviventes de Hemorragia Intracraniana para Prevenção e Recuperação de Acidente Vascular Cerebral (43)] mostraram que, em pacientes que não estão mais anticoagulados após um TEV, aspirina 100 mg/dia pode fornecer alguma proteção contra eventos recorrentes. Embora a redução do risco relativo proporcionada pela aspirina (~30%) não chegue perto da apresentada pela anticoagulação terapêutica (~80 a 90%), o risco de sangramento maior é baixo e semelhante ao do placebo. Pode-se cogitar o uso de aspirina

TABELA 9 Ensaios clínicos randomizados de anticoagulantes orais na prevenção secundária

Ensaio clínico (Ref. nº) (Medicamento em estudo)	Pacientes incluídos	Delimitação	Duração do tratamento	N	Grupos de tratamento	TFT	Desfecho primário de eficácia	Taxa do desfecho primário	Taxa do sangramento maior
RE-MEDY (39) (dabigatrana)	Pacientes previamente inscritos no RE-COVER ou RE-COVER II com risco contínuo de TEV após 3-12 meses	ECR de desenho duplo-cego e duplo-simulado	6-36 meses	2.866	Dabigatrana 150 mg 2 vezes ao dia vs. varfarina em dose ajustada em busca de RNI: 2,0-3,0	65%	Composto de TEV sintomático ou morte associada a TEV	Dabigatrana: 1,8% Varfarina: 1,3% HR: 1,44 (0,78-2,64)	Dabigatrana: 0,9% Varfarina: 1,8% HR: 0,52 (0,27-1,02)
RE-SONATE (39) (dabigatrana)	Pacientes previamente no RE-COVER ou RE-COVER II sendo considerados para interrupção da terapia após 6-18 meses	ECR duplo-cego	6 meses	1.353	Dabigatrana 150 mg 2 vezes ao dia vs. placebo	n/a	Composto de TEV sintomático ou morte associada a TEV	Dabigatrana: 0,4% Placebo: 5,6% HR: 0,08 (0,02-0,25)	Dabigatrana: 0,3% Placebo: 0% HR: não estimado
EINSTEIN-EXT (17) (rivaroxabana)	Pacientes em uso de varfarina 6 a 12 meses após um TEV (pode ter estado no programa EINSTEIN) ou rivaroxabana (todos do EINSTEIN)	ECR aberto	6 ou 12 meses	1.197	Rivaroxabana 20 mg/dia vs. placebo	n/a	TEV sintomático recorrente	Rivaroxabana: 1,3% Placebo: 7,1% HR: 0,18 (0,09-0,39)	Rivaroxabana: 0,7% Placebo: 0% HR: não estimado
AMPLIFY-EXT (40) (apixabana)	Pacientes em uso de apixabana que receberam tratamento de 6-12 meses após TEV	ECR duplo-cego e duplo-simulado	12 meses	2.486	Apixabana 5 mg 2 vezes ao dia, 2,5 mg 2 vezes ao dia ou placebo	n/a	TEV recorrente sintomático ou morte	Apixabana 5 mg 2 vezes ao dia: 4,2% Apixabana 2,5 mg 2 vezes ao dia: 3,8% Placebo: 11,6% Placebo HR: 0,33 (0,22-0,48) para 2,5 mg BID vs. placebo	Apixabana 5 mg 2 vezes ao dia: 0,1% Apixabana 2,5 mg 2 vezes ao dia: 0,2% Placebo: 0,05% HR: 0,25 (0,03-2,24) para apixabana 5 mg 2 vezes ao dia vs. placebo HR: 0,49 (0,09-2,64) para apixabana 2,5 mg 2 vezes ao dia vs. placebo
EINSTEIN (41) CHOICE (rivaroxabana)	Pacientes que faziam uso de anticoagulante 6-12 meses após um TEV	ECR duplo-cego	Até 12 meses	3.365	Rivaroxabana 20 mg/dia, 10 mg/dia ou aspirina 100 mg/dia	n/a	TEV fatal ou não fatal recorrente sintomático	Rivaroxabana 20 mg/dia: 1,5% Rivaroxabana 10 mg/dia: 1,2% Aspirina 100 mg/dia: 4,4% HR: 0,34 (0,20-0,59) para 20 mg/dia vs. aspirina HR: 0,26 (0,14-0,47) para 10 mg/dia vs. aspirina	Rivaroxabana 20 mg/dia: 0,5% Rivaroxabana 10 mg/dia: 0,4% Aspirina 100 mg/dia: 0,3% HR: 2,01 (0,50-8,04) para rivaroxabana 20 mg/dia vs. aspirina HR: 1,64 (0,39-6,84) para rivaroxabana 10 mg/dia vs. aspirina

Os valores em **negrito** são estatisticamente significativos.
ECR = ensaio clínico randomizado; HR = razão de risco (*hazard ratio*); RNI = razão normalizada internacional; TEV = tromboembolismo venoso; TFT = tempo na faixa terapêutica.

para a redução do risco de TEV recorrente em pacientes que optaram por não continuar a anticoagulação e que não apresentam alto risco de sangramento.

DESCONTINUAÇÃO DA ANTICOAGULAÇÃO. Embora alguns profissionais de saúde usem imagens (como ultrassonografia) ou exames de sangue (como D-dímero) para ajudar a determinar quando a descontinuação da anticoagulação é apropriada, as diretrizes de 2020 da *American Society of Hematology* não recomendam esses exames de rotina, dada a baixa certeza das evidências que corroboram seu uso (11). O uso das variáveis sexo e D-dímero para nortear a duração da anticoagulação em pacientes com TEV não provocado é corroborado pelas diretrizes de 2016 do *American College of Chest Physicians*. No entanto, o uso de terapia de baixa dose com AOD pode reduzir o número de pacientes com TEV não provocado para os quais se cogita a suspensão total da anticoagulação. Pacientes com interrupção da anticoagulação após TEV devem receber orientação a respeito do risco futuro de trombose. Os sinais e os sintomas do TEV devem ser revisados, e os pacientes devem ser informados sobre situações futuras que possam colocá-los em maior risco, incluindo viagens de longa distância,

imobilidade prolongada, cirurgias ou hospitalizações e uso de terapias hormonais, como estrogênios.

TEV ASSOCIADO A CATETER. Cateteres de demora continuam sendo uma causa comum de TEV provocado, especialmente nas extremidades superiores. Isso ocorre especialmente com cateteres centrais inseridos perifericamente (44). Quando uma TVP sintomática associada a cateter é identificada, deve ser iniciada uma terapia anticoagulante de 3 meses (45). Apesar das evidências de eficácia limitadas, a terapia com AOD pode ser cogitada nesse cenário clínico. A anticoagulação pode ser continuada além dos 3 meses em caso de impossibilidade de remoção do cateter. A remoção do cateter não é obrigatória se ele estiver bem posicionado, for necessário para terapia médica e estiver funcional.

TRABALHO FUTURO

Na última década, os AODs revolucionaram os cuidados aos pacientes com TEV. Devido ao rápido início de ação e aos regimes de dosagem estáveis, eles proporcionam um tratamento ambulatorial mais fácil do TEV. Ao mesmo tempo, eles geraram novas complexidades

para o manejo da anticoagulação. Entre elas, estão as diferentes doses e regimes para diferentes indicações (por exemplo, fibrilação atrial vs. TEV); as diferentes abordagens para o manejo periprocedimental; e a necessidade de entender as complexas interações entre medicamentos. Há esforços em andamento para otimizar a prescrição e o monitoramento seguros de anticoagulantes por meio de uma importante colaboração com farmacêuticos e enfermeiros especialistas em clínicas de anticoagulação.

Ao mesmo tempo, há novas classes de medicamentos antitrombóticos em desenvolvimento. Entre eles, estão os novos anticorpos diretos da trombina (46), os inibidores do fator XI e XII (47,48) e os antagonistas da selectina (49). O objetivo desses medicamentos antitrombóticos é prevenir a formação de trombos e, ao mesmo tempo, reduzir ainda mais o risco de sangramento. Devido a seus mecanismos de ação, é provável que suas eventuais indicações sejam mais limitadas em comparação aos AODs.

CONCLUSÕES

O TEV representa um grande peso para a saúde pública, especialmente para uma população em envelhecimento. Embora muitos pacientes tenham fatores de provocação identificáveis, reconhece-se cada vez mais a probabilidade de fatores não identificados contribuírem para o risco de TEV inicial e recorrente em um indivíduo. Na última década, os medicamentos AOD transformaram o tratamento agudo e a prevenção secundária de TEV com estratégias exclusivamente orais e doses reduzidas, respectivamente. Há terapias antitrombóticas adicionais em desenvolvimento atualmente, as quais oferecem esperança para tratamentos com menor risco de complicações hemorrágicas.

CORRESPONDÊNCIA. Dr. Geoffrey D. Barnes, 2800 Plymouth Road, B14 G214, Ann Arbor, Michigan, EUA – 48109-2800. E-mail: gbarnes@umich.edu.

REFERÊNCIAS

- National Heart, Lung, and Blood Institute. The Surgeon General's Call to Action to Prevent Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism. Rockville, MD: Office of the Surgeon General, 2008.
- Spyropoulos AC, Hurlley JS, Ciesla GN, de Lissovoy G. Management of acute proximal deep vein thrombosis: pharmacoeconomic evaluation of outpatient treatment with enoxaparin vs inpatient treatment with unfractionated heparin. *Chest* 2002;122:108-14.
- Dzikowska-Diduch O, Kostrubiec M, Kurnicka K, et al. The post-pulmonary syndrome: results of echocardiographic driven follow up after acute pulmonary embolism. *Thromb Res* 2020;186:30-5.
- Sista AK, Miller LE, Kahn SR, Kline JA. Persistent right ventricular dysfunction, functional capacity limitation, exercise intolerance, and quality of life impairment following pulmonary embolism: systematic review with meta-analysis. *Vasc Med* 2017;22:37-43.
- Konstantinides SV, Vicaut E, Danays T, et al. Impact of thrombolytic therapy on the long-term outcome of intermediate-risk pulmonary embolism. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:1536-44.
- Vedantham S, Goldhaber SZ, Julian JA, et al. Pharmacomechanical catheter-directed thrombolysis for deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 2017;377:2240-52.
- Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2016;149:315-52.
- Goldhaber SZ. Risk factors for venous thromboembolism. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1-7.
- Kearon C, Parpia S, Spencer FA, et al. Long-term risk of recurrence in patients with a first unprovoked venous thromboembolism managed according to d-dimer results: a cohort study. *J Thromb Haemost* 2019;17:1144-52.
- Albertsen IE, Nielsen PB, Sogaard M, et al. Risk of recurrent venous thromboembolism: a Danish nationwide cohort study. *Am J Med* 2018;131:1067-74.e4.
- Ortel TL, Neumann I, Ageno W, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood Adv* 2020;4:4693-738.
- Peacock FW, Coleman CI, Diercks DB, et al. Emergency department discharge of pulmonary embolus patients. *Acad Emerg Med* 2018;25:995-1003.
- Vanni S, Becattini C, Nazerian P, et al. Early discharge of patients with pulmonary embolism in daily clinical practice: a prospective observational study comparing clinical gestalt and clinical rules. *Thromb Res* 2018;167:37-43.
- Vinson DR, Mark DG, Chettipally UK, et al. Increasing safe outpatient management of emergency department patients with pulmonary embolism: a controlled pragmatic trial. *Ann Intern Med* 2018;169:855-65.
- Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009;361:2342-52.
- Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, et al. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation* 2014;129:764-72.
- Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010;363:2499-510.
- Buller HR, Prins MH, Lensin AW, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012;366:1287-97.
- Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;369:799-808.
- Hokusai VTEI, Buller HR, Decousus H, et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;369:1406-15.
- Witt DM, Nieuwlaet R, Clark NP, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: optimal management of anticoagulation therapy. *Blood Adv* 2018;2:3257-91.
- Pengo V, Denas G, Zoppellaro G, et al. Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. *Blood* 2018;132:1365-71.
- Cohen H, Hunt BJ, Efthymiou M, et al. Rivaroxaban versus warfarin to treat patients with thrombotic antiphospholipid syndrome, with or without systemic lupus erythematosus (RAP5): a randomised, controlled, open-label, phase 2/3, non-inferiority trial. *Lancet Haematol* 2016;3:e426-36.
- Brown MT, Bussell JK. Medication adherence: WHO cares? *Mayo Clin Proc* 2011;86:304-14.
- Lee AY, Levine MN, Baker RI, et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003;349:146-53.
- Lee AYY, Kamphuisen PW, Meyer G, et al. Tinzaparin vs warfarin for treatment of acute venous thromboembolism in patients with active cancer: a randomized clinical trial. *JAMA* 2015;314:677-86.
- Posch F, Konigsbrugge O, Zielinski C, Pabinger I, Ay C. Treatment of venous thromboembolism

- in patients with cancer: a network meta-analysis comparing efficacy and safety of anticoagulants. *Thromb Res* 2015;136:582-9.
28. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, et al. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2018;378:615-24.
29. 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;36:2017-23.
30. McBane R 2nd., Wysokinski WE, Le-Rademacher JG, et al. Apixaban and dalteparin in active malignancy-associated venous thromboembolism: the ADAM VTE trial. *J Thromb Haemost* 2020;18:411-21.
31. Agnelli G, Becattini C, Meyer G, et al. Apixaban for the treatment of venous thromboembolism associated with cancer. *N Engl J Med* 2020;382:1599-607.
32. Li A, Garcia DA, Lyman GH, Carrier M. Direct oral anticoagulant (DOAC) versus low-molecular-weight heparin (LMWH) for treatment of cancer associated thrombosis (CAT): a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res* 2019;173:158-63.
33. Eichinger S, Heinze G, Jandeck LM, Kyrle PA. Risk assessment of recurrence in patients with unprovoked deep vein thrombosis or pulmonary embolism: the Vienna prediction model. *Circulation* 2010;121:1630-6.
34. Rodger MA, Kahn SR, Wells PS, et al. Identifying unprovoked thromboembolism patients at low risk for recurrence who can discontinue anticoagulant therapy. *CMAJ* 2008;179:417-26.
35. Tostetto A, Iorio A, Marcucci M, et al. Predicting disease recurrence in patients with previous unprovoked venous thromboembolism: a proposed prediction score (DASH). *J Thromb Haemost* 2012;10:1019-25.
36. Ruiz-Gimenez N, Suarez C, Gonzalez R, et al. Predictive variables for major bleeding events in patients presenting with documented acute venous thromboembolism: findings from the RIETE registry. *Thromb Haemost* 2008;100:26-31.
37. Nishimoto Y, Yamashita Y, Morimoto T, et al. Validation of the VTE-BLEED score's long-term performance for major bleeding in patients with venous thromboembolism: from the COMMAND VTE registry. *J Thromb Haemost* 2020;18:624-32.
38. Klok FA, Huisman MV. How I assess and manage the risk of bleeding in patients treated for venous thromboembolism. *Blood* 2020;135:724-34.
39. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;368:709-18.
40. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;368:699-708.
41. Weitz JI, Lensing AWA, Prins MH, et al. Rivaroxaban or aspirin for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2017;376:1211-22.
42. Becattini C, Agnelli G, Schenone A, et al. Aspirin for preventing the recurrence of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2012;366:1959-67.
43. Brighton TA, Eikelboom JW, Mann K, et al. Low-dose aspirin for preventing recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2012;367:1979-87.
44. Chopra V, Anand S, Hickner A, et al. Risk of venous thromboembolism associated with peripherally inserted central catheters: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2013;382:311-25.
45. Fallouh N, McGuirk HM, Flanders SA, Chopra V. Peripherally inserted central catheter-associated deep vein thrombosis: a narrative review. *Am J Med* 2015;128:722-38.
46. Weitz JI, Segers A, Raskob G, et al. Randomized phase 2 trial comparing JNJ-9375, a thrombin-directed antibody, with apixaban for prevention of venous thrombosis. *J Thromb Haemost* 2019;17:2081-8.
47. Weitz JI, Harenberg J. New developments in anticoagulants: past, present and future. *Thromb Haemost* 2017;117:1283-8.
48. Buller HR, Bethune C, Bhanot S, et al. Factor XI antisense oligonucleotide for prevention of venous thrombosis. *N Engl J Med* 2015;372:232-40.
49. Devata S, Angelini DE, Blackburn S, et al. Use of GMI-1271, an E-selectin antagonist, in healthy subjects and in 2 patients with calf vein thrombosis. *Res Pract Thromb Haemost* 2020;4:193-204.

PALAVRAS-CHAVE anticoagulação, embolia pulmonar, tromboembolismo venoso, trombose venosa profunda