

## COMENTÁRIO EDITORIAL



# Manejo antitrombótico do tromboembolismo venoso

Suelen Siqueira

## INTRODUÇÃO

O tromboembolismo venoso (TEV) é a terceira síndrome cardiovascular mais comum no mundo, perdendo apenas para infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral. Clinicamente pode se apresentar como embolia pulmonar (EP) ou trombose venosa profunda (TVP). (1,2) A EP tem uma incidência anual de 39 a 115 por 100.000 pessoas e TVP 53 a 162 por 100.000 pessoas. (1) Em seis países da Europa com uma população de 454.4 milhões de pessoas, mais de 370 000 mortes foram relacionadas a TEV. Dentre esses pacientes 34% apresentaram morte súbita no evento agudo. (3)

O tratamento já é bem estabelecido e consiste na anticoagulação plena desses pacientes. Estudos anteriores mostram benefício com o uso da heparina não fracionada (HNF), heparina de baixo peso molecular (HBPM) e warfarina. (1,2,4) Entretanto, nos últimos anos surgiram novos anticoagulantes orais e novos estudos conseguiram fornecer melhores opções de forma individualizada para cada paciente. Sendo assim, de extrema importância a revisão deste assunto para maior linearidade do tratamento dos pacientes acometidos.

## RESUMO

Renner e colaboradores fizeram uma revisão do manejo do tratamento do tromboembolismo venoso (TEV). A primeira abordagem consiste na identificação do tipo de TEV que pode ter a classificação dos seus fatores de risco divididos entre "maior", "transitório ou reversível" e "persistente", segundo diretriz da Sociedade Europeia de Cardiologia (1). Pacientes que não possuem causa reversível ligada ao evento trombótico, os idiopáticos, apresentam maior risco de recorrência do TEV de até 30% em 5 anos. Já aqueles com fator de risco identifi-

cável e passível de resolução, possuem um menor risco de recorrência.

Apesar da anticoagulação ser o tratamento principal do TEV, nem toda trombose significa início do anticoagulante. Paciente com TVP distal ou TEP subsegmentar com baixo risco de progressão ou recorrência, podem ter acompanhamento próximo (2-3 semanas) com ultrassonografia e vigilância clínica. Ao menor sinal de progressão da doença, o anticoagulante deve ser iniciado. Existem 3 fases para o tratamento com anticoagulante: inicial (5 a 21 dias), primário (3 a 6 meses) e secundário (3 a 6 meses). A escolha das opções terapêuticas depende da causa da trombose e a fase que o paciente se encontra.

No tratamento inicial temos opções parenterais e orais. A heparina não fracionada e de baixo peso molecular são preferíveis, em pacientes que estão internados sendo de alto risco, pois são efetivos mais rápidos e possuem uma meia-vida mais curta caso ocorra complicações. Estudos mostram que a rivaroxabana e apixabana também podem ser utilizados nos primeiros 5 a 21 dias com dose ajustada inicialmente. A maior vantagem dos medicamentos orais é a alta hospitalar precoce. (5,6)

Na fase de manutenção primária os anticoagulantes orais como warfarin, anticoagulantes orais diretos (DOACs), são as opções de escolha. A Sociedade Americana de Hematologia estimula o uso dos DOACs (rivaroxabana, apixabana, edoxabana, dabigatrana) por melhor aderência e facilidade para paciente e prescritor. A warfarina continua sendo uma excelente droga, principalmente nos pacientes com insuficiência renal dialítica, mas necessita do ajuste do INR (2-3). Vale lembrar, que a warfarina também é a primeira opção de escolha nos casos de doenças com potencial trombogênico alto como síndrome do anticorpo fosfolípido. Antes do início da warfarina é fundamental a anticoagulação com HNF ou HBPM devido ao período trombótico causado

por inibição da proteína C e S. E se a escolha do DOAC for edoxabana e dabigatrana há necessidade do uso de heparina parenteral durante 5 a 10 dias.

Uma população especial que vem sendo muito estudada é o TEV em pacientes com câncer, pelo seu alto potencial de recorrência. Metanálise, com estudos anteriores que compararam uso de HBPM com warfarina em pacientes com câncer, mostrou redução do risco relativo de 40% no grupo do HBPM. (7) Estudos recentes que comparam DOACS e HBPM ou dalteparina não mostraram inferioridade e apresentaram maior risco de sangramento menor no grupo DOAC. A população que merece maior atenção é a dos pacientes com tumor gastrointestinal, pois os estudos mostraram maior risco de sangramento, sendo necessária uma avaliação individual. (8,9,10,11)

Na prevenção secundária, período de 3 a 6 meses após evento inicial, a escolha da continuação da anticoagulação depende dos fatores de risco associados e do risco de sangramento. Paciente com alto risco de recorrência devido a doença de base não modificável deve estender o período de tratamento para 6 meses. Existem alguns scores de risco para ajudar nessa análise que inclui fatores como sexo masculino, d-dímero elevado, síndrome pós-trombótica, obesidade, idade < 50 anos e localização do trombo como preditores de risco. Há também score de risco como RIETE e VTE-BLEED para analisar o risco de sangramento. Vale lembrar que nenhum dos scores de risco foram analisados em estudos prospectivos, devendo ser utilizado apenas para maior orientação do quadro. O único estudo comparativo com a warfarina para prevenção secundária foi o da dabigatrana. Os outros DOACS tiveram estudos comparativos com placebo. Em todos os DOACS se

mostraram capazes de reduzir recorrência de trombose com risco de sangramento para eventos menores. Dois *trials* mostraram algum benefício com o uso da aspirina nos pacientes que já não faziam mais anticoagulação e pode ter um poder de proteção. A redução de risco relativo é menor do que a terapia com anticoagulante, mas pode ser uma alternativa naqueles pacientes que não querem continuar com anticoagulação. (12,13)

## IMPLICAÇÕES

A alta incidência do TEV e seu potencial de recorrência em diversos casos, faz com que se torne um problema para a sistema de saúde devido ao gasto ligado a internações que muitas vezes precisam ser feitas em ambiente de terapia intensiva, onde o custo é maior. Ideal sempre atualizarmos para crescer o uso de terapias mais efetivas e com boa aderência dos pacientes.

## CONCLUSÃO

A anticoagulação plena está associada a menor mortalidade nos pacientes com TEV.(1,2,4) Estudos recentes mostram benefício no uso dos DOACS em diversos cenários com maior aderência medicamentosa dos pacientes. A melhor escolha do tipo e tempo de tratamento é baseada na classificação do evento entre provocado e não provocado por fatores de risco modificáveis. Importante ressaltar a importância do tratamento e profilaxia para a sobrevivência dos pacientes, pois o diagnóstico de TEV será cada vez mais comum com o envelhecimento da população e a maior incidência de doenças como câncer.

## REFERÊNCIAS

1. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, Huisman MV, Humbert M, Jennings CS, Jiménez D, Kucher N, Lang IM, Lankeit M, Lorusso R, Mazzolai L, Meneveau N, Ní Áinle F, Prandoni P, Pruszczyk P, Righini M, Torbicki A, Van Belle E, Zamorano JL; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*. 2020 Jan 21;41(4):543-603.
2. Kearon C, Akle A, Ornelas J, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2016; 149:315-52.
3. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JI, Bergqvist D, Brecht JG, Greer IA, Heit JA, Hutchinson JL, Kakkar AK, Mottier D, Oger E, Samama MM, Spannagl M; VTE Impact Assessment Group in Europe (VITAE). Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost* 2007;98:756-764
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. Becattini C, Agnelli G, Schenone A, et al. Aspirin for preventing the recurrence of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2012;366: 1959-67.
13. Brighton TA, Eikelboom JW, Mann K, et al. Low-dose aspirin for preventing recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2012;367: 1979-87.