

**EFICÁCIA E SEGURANÇA DE ANTICOAGULANTES ORAIS DIRETOS
COMPARADOS À ANTICOAGULAÇÃO TRADICIONAL COM HEPARINA E
VARFARINA PARA TRATAMENTO DE TROMBOEMBOLISMO PULMONAR E
TROMBOSE VENOSA PROFUNDA**

EFFECTIVENESS AND SAFETY OF DIRECT ORAL ANTICOAGULANTS COMPARED
TO TRADITIONAL ANTICOAGULATION WITH HEPARIN AND VARFARINE TO
TREAT PULMONARY THROMBOEMBOLISM AND DEEP VENOUS THROMBOSIS

ARAÚJO, Wattusy Estefane Cunha de¹
BARBOSA, Aurélio de Melo²

1. Médica, especialista em clínica médica e cardiologia, docente na Faculdade de Medicina Alfredo Nascier, Escola de Saúde de Goiás/Secretaria de Estado da Saúde-GO, wattusy.araujo@goias.gov.br.

2. Fisioterapeuta, mestre, sanitarista, docente na Universidade Estadual de Goiás (UEG), analista técnico na Escola de Saúde de Goiás/Secretaria de Estado da Saúde-GO, aurelio.barbosa@goias.gov.br.

RESUMO

Tecnologia: Inibidores Diretos do Fator Xa (IDFXa) – Rivaroxabana, Apixabana, Edoxabana – e Inibidores Diretos da Trombina (IDT) – Dabigatrana – todos são anticoagulantes orais diretos (DOAC). **Indicação:** tratamento e prevenção de fenômenos tromboembólicos. **Pergunta:** Para tratamento de tromboembolismo pulmonar (TEP) e trombose venosa profunda (TVP), os DOAC são mais eficazes e seguros que a anticoagulação tradicional com heparina e varfarina? **Métodos:** Levantamento bibliográfico na base de dados Pubmed seguindo estratégias de buscas predefinidas. Avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas com a ferramenta *Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews* (AMSTAR). **Resultados:** Foram selecionadas e incluídas 4 revisões sistemáticas. **Conclusão:** Na maioria dos estudos incluídos, os DOAC demonstraram eficácia e segurança similar à anticoagulação tradicional com heparina e varfarina para tratamento de TEP e TVP. Em um estudo, o risco de TVP recorrente foi menor no tratamento de IDFXa (por menos 3 meses de tratamento) e de episódios de sangramento maior foi menor no tratamento de IDT e IDFXa (por mais 3 meses de tratamento).

Palavras-chave: Embolia Pulmonar. Trombose Venosa. Antitrombinas. Inibidores do Fator

Xa. Revisão Sistemática.

ABSTRACT

Technology: Direct Factor Xa Inhibitors (DFXaI) - Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban - and Direct Thrombin Inhibitors (DTI) - Dabigatran - all are direct oral anticoagulants (DOAC).

Indication: treatment and prevention of thromboembolic phenomena. **Question:** For treatment of pulmonary thromboembolism (PTE) and deep vein thrombosis (DVT), are DOACs more effective and safer than traditional anticoagulation with heparin and warfarin?

Methods: Bibliographic survey in the Pubmed database following predefined search strategies. Evaluation of the methodological quality of systematic reviews with the tool Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews (AMSTAR). **Results:** 4 systematic reviews were selected and included. **Conclusion:** In most of the included studies, DOAC demonstrated similar efficacy and safety to traditional anticoagulation with heparin and warfarin for the treatment of PTE and DVT. In one study, the risk of recurrent DVT was lower in the treatment of DFXaI (for at least 3 months of treatment) and of major bleeding episodes was lower in the treatment of DTI and DFXaI (for another 3 months of treatment).

Keywords: Pulmonary Embolism. Venous Thrombosis. Antithrombins. Factor Xa Inhibitors. Systematic Review.

GLOSSÁRIO DE ABREVIATURAS E ACRÔNIMOS

ACO: anticoagulante(s) oral(is)	HRca: Hazard Ratio combined adjusted.
ACOP: anticoagulante padrão (varfarina e heparina/ enoxaparina)	IAM: Infarto Agudo do Miocárdio
AVC: Acidente Vascular Cerebral	IC95%: intervalo de confiança de 95%
AVKs: antagonistas da vitamina K	IDFXa: Inibidores Diretos do Fator Xa
CA: Câncer	IDT: Inibidores Diretos da Trombina
CONITEC: Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS.	NNT: número necessário a tratar, número de pacientes que devem receber o tratamento experimental para promover um desfecho favorável, em comparação com o grupo controle
cp: comprimido	OR: Odds ratio ou razão de chances
DOAC: Anticoagulantes orais diretos (IDT e IDFXa)	PCDT: Protocolo Clínico e Diretriz e
ECR: Ensaio(s) Clínico(s)	

Randomizados

HBPM: Heparina de Baixo Peso Molecular**HIC:** Hemorragia Intracraniana**HNF:** Heparina não fracionada**HR:** *Hazard ratio*, risco relativo da ocorrência do evento em função do tempo. Probabilidade de algum participante que não teve o evento, tê-lo em um determinado momento.**HRa:** *Hazard Ratio adjusted*.

Terapêutica

RENAME: Relação Nacional de Medicamentos Essenciais**RNI:** Razão Normalizada Internacional (INR, International Normalized Ratio)**RR:** razão de risco ou risco relativo**RS:** revisão(ões) sistemática(s)**TEP:** Tromboembolismo Pulmonar**TEV:** Tromboembolismo Venoso**TVP:** Trombose Venosa Profunda

INTRODUÇÃO

O TEV é uma doença cardiovascular que abrange a TVP e sua maior complicação, a TEP¹. É caracterizada pela formação de trombos e as situações em que prevaleçam um ou mais componentes da tríade de Virchow (estase venosa, lesão endotelial e estado de hipercoagulabilidade), que são as propícias ao desenvolvimento da trombose¹. A TVP ocorre em 80 a 95% dos casos nos membros inferiores¹. Os fatores de risco para TEV são divididos em dois grupos: hereditários e adquiridos e geralmente, há mais de um fator em um determinado paciente¹. As causas hereditárias mais frequentes do TEV são as mutações do fator V Leiden e do gene da protrombina, responsáveis por 50 a 60% dos casos¹. Os principais fatores de risco adquiridos incluem TEV prévio, cirurgia importante recente, trauma, imobilização, anticorpos antifosfolípidos, malignidade, gravidez, contraceptivos orais e distúrbios mieloproliferativos². Acredita-se que 20% dos episódios de TEV ocorram em pacientes com CA e que o risco de TEV recorrente seja até duas vezes maior em pacientes com CA². Por outro lado, esses pacientes apresentam risco aumentado de sangramento, especialmente quando submetidos à terapia anticoagulante².

O TEV é uma grande causa mundial de morbidade e mortalidade, e sua incidência varia entre 104 e 183 casos por 100.000 pessoas/ano na população de ancestralidade européia³. A incidência reportada de TVP varia de 45 a 117 casos por 100.000 pessoas/ano e a de TEP com ou sem TVP, de 29 a 78 casos por 100.000 pessoas/ano³. Os custos de tratamento são crescentes, uma vez que o manejo de TEV pode envolver um período de hospitalização e há

risco de recorrência após o tratamento³.

O AACCP (*American College of Chest Physicians*) recomenda, para fins didáticos, a divisão dos períodos de tratamento de TEV em três: um período inicial, a partir do diagnóstico até o sétimo dia, no qual é classicamente empregado um anticoagulante endovenoso (heparina não fracionada) ou subcutâneo (enoxaparina, nadroparina, dalteparina, tinzaparina ou fondaparinux)⁴. Subsequentemente, há um período chamado de longa duração, no qual ocorre a transição da terapia intravenosa/subcutânea para a terapia oral, devendo essa ser mantida por pelo menos 3 meses⁴. As drogas mais estudadas nessa condição são os AVK, sendo a varfarina a principal representante dessa categoria de medicamentos⁴. Os DOAC foram desenvolvidos com o objetivo de minimizar essas limitações: os IFXa (rivaroxabana, apixabana e edoxabana) e os IDT (dabigatrana e outros não autorizados no Brasil)⁴.

A varfarina produz o seu efeito ao interferir na conversão cíclica da vitamina K e do seu 2,3-epóxido, bloqueando a síntese de fatores de coagulação dela dependentes (fatores II, VII, IX e X), processo que leva tipicamente de 36-72 h⁴. Para que ambas as vias da coagulação (extrínseca e intrínseca) estejam adequadamente bloqueadas, requer cerca de 5 dias (daí a recomendação da ACCP da manutenção de terapia anticoagulante intravenosa/subcutânea durante esse período)⁴. Após 3 meses haveria a reavaliação da manutenção do anticoagulante (terapia prolongada) a ser mantido enquanto o benefício da anticoagulação (prevenção de recorrência de TEV) superar o potencial prejuízo (risco de sangramento)⁴.

Cita-se uma meta-análise com 8 estudos aleatorizados envolvendo 2.994 pacientes com TEP demonstrou que, quando tratados com varfarina por um período prolongado, os pacientes apresentavam menor probabilidade de recorrência (OR = 0,18; IC95%: 0,13-0,26) quando comparados àqueles que suspenderam o uso de varfarina após 1-4 meses de tratamento⁴. No entanto, apesar de eficiente, o uso de varfarina apresenta uma série de inconvenientes⁴. Dada a faixa terapêutica estreita da varfarina, há a necessidade de monitorização constante da sua ação⁴. Dados da primeira coorte do estudo GARFIELD (*Global Anticoagulant Registry in the Field*) demonstram que, de 6.047 pacientes recebendo antagonistas da vitamina K, haviam registros de monitorização de sua ação para apenas 3.952 pacientes, e somente 1.660 apresentavam nível terapêutico de acordo com a recomendação vigente, com o tempo na faixa

terapêutica superior à 60%⁴. No Brasil no estudo RE-LY (*Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy*), enquanto a média de TTR mundial dos 6.000 pacientes recebendo varfarina foi de 64%, nesse foi de apenas 54%⁴. Foi observado que a manutenção do paciente com uma taxa de INR adequada e estável não reduz o risco de sangramento, interfere apenas no risco de recorrência⁴. Outros inconvenientes do uso de varfarina são as múltiplas interações dietéticas e medicamentosas associadas⁴. O efeito anticoagulante dos AVK pode ser revertido pela administração de vitamina k, plasma fresco congelado ou complexo protrombínico⁴.

No caso dos DOAC para tratamento de TEV alguns são utilizados como monoterapia (por exemplo, rivaroxabana e apixabana), outros (por exemplo, dabigatrana e edoxabana) são utilizados como terapia adjuvante a Heparina de Baixo Peso Molecular (HBPM)⁴. O idarucizumabe é um agente reversor específico para a dabigatrana⁴. O andexanet alfa é uma molécula de fator Xa recombinante que pode se ligar tanto aos IDFXa (como rivaroxabana, apixabana e edoxabana), quanto aos inibidores do fator Xa que necessitam da ação da antitrombina (como às heparinas de baixo peso molecular e fondaparinux), revertendo seu efeito ⁴. No Brasil, apenas o idarucizumabe possui autorização da ANVISA para uso e comercialização⁴.

No SUS (RENAME) as opções terapêuticas disponíveis são varfarina, heparina não fracionada e enoxaparina.

Registro da tecnologia na Anvisa

Os DOAC possuem registro na ANVISA:

- 170560048 – Rivaroxabana: Xarelto® cp 10, 15 e 20 mg.
- 1018004000021 – Apixabana: Eliquis® cp 2,5 e 5,0 mg.
- 103670160 – Dabigatrana: Pradaxa® cápsulas 75, 110 e 150 mg.
- 1045401850027 – Edoxabana: Lixiana® cp 30 e 60 mg.

Estágio de incorporação ao SUS

Os DOAC não foram avaliados pela CONITEC para a indicação proposta nesta nota.

Inserção da tecnologia em protocolos clínicos nacionais e internacionais

No contexto do SUS, não há Protocolo Clínico e Diretriz e Terapêutica (PCDT) do Ministério da Saúde para TEV. No momento há apenas o PCDT para prevenção de TEV em gestantes com trombofilia.

O consenso da ACCP recomenda o uso de DOAC com primeira linha em relação aos antagonistas da vitamina K (AVKs) em indivíduos sem câncer que desenvolvem TEV⁵. A escolha e a dose dos anticoagulantes são as mesmas para trombose dos membros inferiores e superiores ou TEP⁵. Para trombose relacionada ao câncer, foi recomendada a heparina de baixo peso molecular sobre o uso de VKA ou DOAC, embora ainda não houvesse evidências de alta qualidade para essa escolha⁵. Se a terapia for administrada além de três meses, é recomendável permanecer no mesmo anticoagulante⁵. As diretrizes começaram a recomendar o uso de rivaroxabana e edoxabana em pacientes oncológicos.¹⁴

O guideline europeu⁶, de 2019, recomenda como tratamento de casos agudos de TEP os DOAC como primeira escolha (grau de recomendação I). Edoxabana ou rivaroxabana devem ser considerados uma alternativa a HBPM, com cautela, para pacientes com doenças gastrointestinais e câncer, devido ao aumento do risco de sangramento com DOAC (IIa) ⁶.

Objetivo

Comparar a eficácia e segurança terapêutica entre medicamentos DOAC e o tratamento de anticoagulação tradicional com heparina e varfarina, que é disponível no SUS, para o tratamento de TEP e TVP, por meio de um estudo de revisão rápida de evidências para avaliação de tecnologias em saúde.

Pergunta clínica ou problema de pesquisa

Para tratamento de TEP e TVP, os anticoagulantes orais diretos são mais eficazes e seguros que a anticoagulação tradicional com heparina e varfarina?

- **P (população):** Pacientes portadores de TVP e/ou TEP
- **I (intervenção):** dabigatrana, rivaroxabana, apixabana, edoxabana

- **C (comparador):** varfarina ou enoxaparina
- **O (outcome/ desfechos):** Prevenção de efeitos adversos, como eventos tromboembólicos, sangramento maior e hemorragia intracraniana
- **S (study/ estudo):** RS de ECR

MATERIAIS E MÉTODOS

Esta é uma revisão rápida de evidências científicas para tomada de decisão informada por evidências em políticas e práticas de saúde. Seguiu o protocolo proposto por Silva et al⁷.

Critérios de inclusão e de seleção

Os critérios de inclusão para esta revisão rápida foram: RS ou, na falta delas, ECR, que avaliaram a eficácia e segurança da utilização de IDFXa e os IDT comparados a varfarina e heparina para tratamento de TEV (TVP e TEP), com objetivo de prevenção primária e/ou tratamento de TEV e/ou prevenção secundária de recorrência.

As RS deveriam ter sido publicadas o mais recente possível, incluírem o maior número de ECR disponíveis na literatura, sendo preferencial a autoria da Colaboração Cochrane (para garantir qualidade da RS).

Definição da estratégia e realização da busca

Foram realizados levantamentos bibliográficos na base de dados PUBMED, no mês de março de 2020. Os resultados dos levantamentos estão disponíveis no quadro 1.

Seleção das evidências

A pesquisa recuperou 207 registros nas bases de dados consultadas. Após a remoção de duplicatas e exclusão dos não elegíveis, pela análise de título e resumo, foram selecionadas, para leitura completa do texto, 4 publicações.

Após a leitura integral dos textos completos, de maneira independente e cega, 4 RS de ECR foram selecionadas para compor a revisão rápida, pois que atendiam aos critérios de inclusão.

Avaliação da qualidade das evidências

A qualidade metodológica dos estudos foi avaliada utilizando-se as ferramentas: *Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews* (AMSTAR), versão 1, para revisões sistemáticas.

Quadro 1. Estratégias de busca e bases utilizadas

Estratégia na base PUBMED	Resultados
systematic[sb] AND ((Anticoagulants[MeSH Terms]) AND ((venous thrombosis[MeSH Terms]) OR Pulmonary Embolism[MeSH Terms]))	207

RESULTADOS

Análise das evidências disponíveis

Resumos com as principais características e informações das RS são apresentados no quadro 2. A avaliação da qualidade dos estudos é apresentada no quadro 3.

Quadro 2. Características das RS incluídas.

Estudo	Robertson, Kesteven & McCaslin ⁸
Objetivo	Avaliar a eficácia dos IDT e IDFXa no tratamento prolongado de TEP
Métodos	Foram incluídos cinco ECR (última pesquisa janeiro 2015), com um total de 7.897 participantes. Dois estudos testaram IDT orais (dabigatрана) e três estudos testaram IDFXa (um testou rivaroxabana, outro edoxabana e um apixabana) para o tratamento a longo prazo (duração mínima de três meses) de TEP. Os dois principais desfechos foram TEV recorrente e TEP. Outros desfechos incluíram mortalidade por todas as causas e sangramento grave.

Conclusões	Não há evidência de diferença entre IDT e ACOP na prevenção de TEP recorrente. Usando os critérios GRADE, a qualidade da evidência foi alta. A evidência da efetividade dos IDFXa para a prevenção de TEP recorrente era heterogênea demais para combinar em uma análise conjunta. Para os desfechos tromboembólicos venosos recorrentes, TVP, mortalidade por todas as causas e sangramento maior, não há evidências de diferença entre DOACs e ACOP. De acordo com os critérios do GRADE, a qualidade da evidência foi de moderada a alta.
Limitações	A principal limitação foi o pequeno número de estudos incluídos, entretanto havia grande número de participantes por estudo.
Evidência	Qualidade alta – AMSTAR 11/11

Continua na próxima página...

Quadro 2. Características das RS incluídas (continuação).

Estudo	Robertson, Kesteven & McCaslin⁹
Objetivo	Avaliar a eficácia dos IDT e IDFXa no tratamento prolongado de TVP.
Métodos	Foram incluídos onze ECR (última pesquisa janeiro 2015), com um total de 27.945 participantes. Três estudos testaram IDT orais (2 dabigatrana e 1 ximelgatrana) e oito estudos testaram IDFXa (quatro rivaroxabana, dois edoxabana e dois apixabana) para o tratamento a longo prazo (duração mínima de três meses) de TEP. Os dois principais desfechos foram TEV recorrente e TEP. Outros desfechos incluíram mortalidade por todas as causas e sangramento grave.
Conclusões	Esta revisão mostrou que os IDT e os IDFXa tiveram efeitos similares na prevenção TVP e TEP em relação ao tratamento padrão, a qualidade das evidências era geralmente alta. Não apresentaram diferenças na prevenção de TEV recorrente. Foi observado que os IDFXa foram um pouco mais eficazes na prevenção de TVP recorrente quando o tratamento foi por três meses, no entanto, essa foi uma associação fraca, fortemente dependente de um estudo. A curto prazo, os DOACs podem fornecer benefícios clínicos e econômicos associados em relação à varfarina durante a fase de em que a mesma está alcançando seu nível terapêutico (quando é necessário o uso concomitante

	anticoagulantes parenterais). A facilidade de administração de DOACs associada à redução da incidência de sangramento maior podem abrir a oportunidade de prescrição do tratamento a longo prazo. Para a maioria dos resultados primários e secundários, a qualidade da evidência foi alta. No entanto, para os resultados de TEP fatais e não fatais, a qualidade da evidência foi moderada. DOAC, como IDT e IDFXa, podem ser uma alternativa eficaz e segura ao tratamento convencional de anticoagulação para TVP.
Limitações	Existe a possibilidade de que alguns ensaios relevantes, particularmente na literatura 'cinza' (por exemplo, anais de conferências), foram perdidos.
Evidência	Qualidade alta – AMSTAR 11/11

Continua na próxima página...

Quadro 2. Características das RS incluídas (continuação).

Estudo	Wang et al.¹⁰
Objetivo	Avaliar a eficácia e segurança dos esquemas anticoagulantes e aspirina para tratamento venoso prolongado tratamento de TEV
Métodos	Pesquisas no MEDLINE, Embase, CENTRAL e procedimentos de conferência para controle estudos que estudam AVKs, DOAC ou aspirina para prevenção de TEV além de 3 meses. OR (95% IC) entre os tratamentos foram estimados usando meta-análise de rede Bayesiana de efeitos aleatórios. Os desfechos primários foram TEV recorrente e sangramento maior. Os desfechos secundários incluíram mortalidade por todas as causas, recorrência fatal TEV e sangramento fatal. As definições do estudo para todos os resultados foram aceitos. Sempre que possível, os resultados foram avaliados de acordo com o princípio da intenção de tratar.
Conclusões	AVKs e DOACs de dose padrão são mais eficazes do que aspirina para tratamento prolongado de TEV. AVKs de dose padrão estão associados a um maior risco de sangramento maior, mas a um menor risco de mortalidade por todas as causas. Os benefícios do tratamento são comparáveis em uma série de pacientes com alto risco de TEV recorrente.
Limitações	Os achados podem não se aplicar a pacientes considerados muito alto risco de TEV recorrente (portadores de síndrome do anticorpo antifosfolípide, múltiplos eventos recorrentes de TEV ou câncer), uma vez que esses pacientes estavam sub-

	representados e freqüentemente excluídos dos ECRs. Os resultados não podem ser totalmente generalizáveis para pacientes com TEV na comunidade devido a critérios para inclusão de pacientes e exclusão de pacientes com alto risco de sangramento nos ECRs. Entre os estudos há diferenças no desenho, critérios de seleção, características e duração do tratamento. A duração do tratamento com DOAC foi menor que 1 ano em 5 dos 6 estudos o que limita a experiência clínica de longo prazo para prevenção secundária de TEV.
Evidência	Qualidade moderada a alta – AMSTAR 10/11

Continua na próxima página...

Quadro 2. Características das RS incluídas (continuação).

Estudo	Robertson, Yeoh & Ramli ¹¹
Objetivo	Comparar a eficácia e a segurança das opções terapêuticas orais disponíveis (aspirina, varfarina, DOACs) para tromboprofilaxia em adultos com um primeiro TEV não provocado, para prevenir a recorrência do TEV após a conclusão de um tratamento inicial com anticoagulante oral por um período aceitável, conforme definido em estudos individuais.
Métodos	Foram incluídos ECRs em que pacientes com um primeiro TEV sintomático confirmado e não provocado, que haviam sido tratados inicialmente com anticoagulantes, foram randomizados para profilaxia prolongada com AVKs, agentes antiplaquetários ou DOACs versus nenhuma profilaxia ou placebo. Cinco estudos compararam profilaxia prolongada versus placebo, três compararam varfarina versus placebo e dois compararam aspirina versus placebo.
Conclusões	Atualmente, a evidência é insuficiente para permitir conclusões definitivas sobre a efetividade e segurança da tromboprofilaxia prolongada na prevenção de TEV recorrente após a terapia inicial de anticoagulação oral entre os pacientes participantes com TEV não provocado. Ensaio clínico randomizado em larga escala são necessários antes que conclusões firmes possam ser alcançadas.
Limitações	Possibilidade de perda de alguns ensaios relevantes, particularmente na literatura cinzenta. Os desfechos secundários e mortalidade do estudo CHOICE, utilizado nesta revisão, ainda não estavam disponíveis ao final desta publicação. Não foram realizadas análises de subgrupos por idade (≤ 65 anos, > 65 anos), sexo, função renal e duração da terapia inicial para a fase aguda de TEV. As evidências foram insuficientes para permitir conclusões definitivas em relação ao objetivo principal do estudo

Quadro 5. Avaliação da qualidade da evidência das revisões sistemáticas incluídas

Revisão sistemática	Itens do AMSTAR											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	#Sim
Robertson, Kesteven & McCaslin ⁸	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	11
Robertson, Kesteven & McCaslin ⁹	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	11
Wang et al. ¹⁰	S	S	S	S	S	S	S	N	S	S	S	10
Robertson, Yeoh & Ramli ¹¹	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	11

Legenda: N: não; NA: não se aplica; S: sim. # Sim: número de sim.

DISCUSSÃO

Síntese dos resultados

Uma RS⁸, ao comparar o tratamento com IDT à terapia ACOP para pacientes com TEP confirmado, observou que os efeitos foram similares para TEP recorrente (OR= 1,02 [0,50; 2,04] IC95%, evidencia de alta qualidade), TEV recorrente (OR= 0,93 [0,52; 1,66] IC95%, evidencia de alta qualidade), TVP (OR= 0,79 [0,29; 2,13] IC95%, evidencia de alta qualidade) e sangramento maior [OR= 0,50 (0,15; 1,68] IC95%, evidencia de alta qualidade). Ao comparar os IDFXa com ACOP, os tratamentos foram similares nas chances para TEP recorrente (OR= 1,08 [0,46; 2,56] IC95%), TEV recorrente (OR= 0,85 [0,63; 1,15] IC95%), TVP (OR= 0,72 [0,39; 1,32] IC95%), mortalidade por todas as causas (OR= 1,16 [0,79; 1,70] IC95%) e sangramento maior (OR= 0,97 [0,59; 1,62] IC95%).

A RS⁹, ao comparar os IDT com ACOP para pacientes com TVP em meta-análise de 3 estudos (n= 7596 participantes), observou que foram similares as chances para TEV recorrente (IDT= 2,26%; ACOP= 2,08%; OR= 1,09 [0,80; 1,49] IC95%; I²= 0%), também não houve diferença para um período de três meses (OR= 1,09 [0,62; 1,91] IC95%) ou mais de três meses (OR= 1,09 [0,76; 1,58] IC95%). Igualmente, para TVP recorrente (IDT= 1,48%; ACOP= 1,37%; OR= 1,08 [0,74; 1,58] IC95%; I²= 0%), para um período de três meses (OR= 0,89 [0,44; 1,78] IC95%) ou mais de três meses (OR= 1,18 [0,75; 1,85] IC95%). Para o desfecho TEP fatal, também foram similares (IDT= 0,10%; ACOP= 0,10%; OR= 1,12 [0,66; 1,90] IC95%; I²= 0%). Na mortalidade por todas as causas, não houve diferença entre

IDT e ACOP (IDT= 1,95%; ACOP= 2,31%; OR= 0,84 [0,62; 1,15] IC95%; $I^2= 0\%$), por três meses (OR= 0,66 [0,41; 1,08] IC95%) e por mais de três meses (OR= 1,0 [0,6; 1,51] IC95%). Episódios de sangramento maior foram menos frequentes com IDT (IDT= 1,29%; ACOP= 1,89%; OR= 0,68 [0,47; 0,98] IC95%; $I^2= 0\%$), porém na análise de duração de tratamento não houve diferença entre os grupos por três meses (OR= 0,54 [0,28; 1,03] IC95%) ou por mais de três meses (OR= 0,76 [0,49; 1,18] IC95%).

A RS⁹, na meta-análise de 8 estudos (n= 16.356 participantes), as chances para TEV recorrente do tratamento com IDFXa foram similares às da ACOP (IDFXa= 2,60%; ACOP= 2,92%; OR= 0,89 [0,73; 1,07] IC95%; $I^2= 26\%$), mas apresentaram chance estatisticamente menor para o tratamento de três meses (OR= 0,69 [0,48; 0,99] IC95%), mas não houve diferença para o tratamento por mais de três meses (OR= 0,97 [0,78; 1,22] IC95%). Na análise geral, IDFXa eram associados a menor taxa de recorrência de TVP que ACOP (IDFXa= 1,19%; ACOP= 1,54%; OR= 0,75 [0,57; 0,98] IC95%; $I^2= 47\%$) e na análise do período de 3 meses de tratamento (OR= 0,51 [0,314; 0,8] IC95%), entretanto não houve diferença entre tratamentos para o período maior que três meses (OR= 0,87 [0,63; 1,20] IC95%). Meta-análises de 6 estudos, comparando IDFXa e ACOP, verificaram taxas similares (0,41% versus 0,32%) de TEP fatal (OR= 1,20 [0,71; 2,03] IC95%; $I^2= 0\%$) o que ocorreu também para tratamento de três meses (OR= 1,73 [0,37; 8,13] IC95%) ou mais de três meses (OR= 0,96 [0,65; 1,42] IC95%). Cinco estudos relataram mortalidade por todas as causas e não houve diferença de incidências na análise geral (IDFXa= 1,96%; ACOP= 2,24%; OR= 0,84 [0,64; 1,11] IC95%; $I^2= 0\%$), na análise do tratamento de três meses (OR= 0,89 [0,61; 1,30] IC95%) ou mais de três meses (OR= 0,83 [0,47; 1,45] IC95%). Os pacientes em tratamento com IDFXa apresentaram menor incidência de sangramento maior na análise geral (IDFXa= 0,92%; ACOP= 1,57%; OR= 0,57 [0,43; 0,76] IC95%; $I^2= 28\%$) e no tratamento com período de mais de 3 meses (OR= 0,50 [0,36; 0,71] IC95%), porém tinham incidências similares à ACOP no tratamento de 3 meses (OR= 0,83 [0,47; 1,45] IC95%).

Wang et al.¹⁰, em RS de 16 estudos (n> 22.000 pacientes), observaram que comparados com placebo/observação e com aspirina, respectivamente, o risco de TEV recorrente foi menor com AVK de dose padrão (OR= 0,15 [0,08; 0,24] IC95%; OR= 0,23 [0,09; 0,54] IC95%),

IDFXa de baixa dose (OR= 0,16 [0,06; 0,38] IC95%; OR= 0,25 [0,09; 0,66] IC95%), IDFXa de dose padrão (OR= 0,17 [0,08; 0,33] IC95%, OR= 0,27 [0,11; 0,65] IC95%) e IDT (OR= 0,15 [0,04; 0,37] IC95%; OR= 0,23 [0,06; 0,74] IC95%), embora o risco de sangramento maior tenha sido maior com os AVK de dose padrão (OR= 4,42 [1,99; 12,24] IC95%; OR= 4,14 [1,17; 18,86] IC95%). As estimativas de efeito foram consistentes em pacientes do sexo masculino e aqueles com embolia pulmonar índice ou com TEV não provocado e em análises de sensibilidade. Além disso, comparado com placebo ou observação, o risco de mortalidade por todas as causas foi reduzido com AVK de dose padrão (OR= 0,44 [0,20; 0,87] IC95%) e IDFXa de dose baixa (OR= 0,38 [0,12; 0,995] IC95%).

Segundo Wang et al.¹⁰, TEV recorrente fatal ocorreu em 53 de 22.292 pacientes (0,24%) e sangramento fatal em 12 de 22.284 (0,05%). IDFXa em doses baixas e IDT foram associados com baixo risco de TEV recorrente fatal comparado com placebo ou observação. Para tratamento prolongado de TEV, o estudo sugeriu que os DOAC tinham numericamente, embora não significativamente, menor risco de sangramento maior do que os AVK de dose padrão. Notaram que pacientes AVK experientes tinham menor risco de sangramento maior no decorrer do tratamento do que pacientes AVK inexperientes (a qualidade do manejo da AVK pode melhorar com a duração mais prolongada do tratamento). Apesar disso, a taxa de mortalidade associada a eles permanece superior a 10% durante e além dos primeiros 3 meses¹⁰.

Outra RS¹¹ estudou a eficácia e a segurança das opções terapêuticas orais disponíveis (aspirina, varfarina, rivaroxabana) para tromboprofilaxia em adultos com um primeiro TEV não provocado, para prevenir a recorrência do TEV após a conclusão de um tratamento inicial com ACO. Não encontraram evidências de que a profilaxia estendida é mais favorável que o placebo em termos de prevenção de TEV recorrente (OR= 0,63 [0,38; 1,03] IC95%; 2043 participantes; $I^2 = 66\%$, evidência de qualidade moderada), morte (OR= 0,98 [0,14; 6,98] IC95%; 1862 participantes; $I^2 = 0\%$), sangramento (OR= 1,84 [0,87; 3,8] IC95%; 2043 participantes; 5 estudos; $I^2 = 0\%$) e eventos adversos graves, como AVC (OR= 1,15 [0,39; 3,46] IC95%; 1224 participantes; $I^2 = 0\%$) e IAM (OR= 1,00 [0,35; 2,87] IC95%; 1495 participantes; 3 estudos; $I^2 = 0\%$), todos com evidência de baixa qualidade. A análise de

subgrupos revelou que o placebo pode ser favorável em relação à aspirina na prevenção de TEV recorrente (OR= 0,68 [0,50; 0,92] IC95%; 1224 participantes; 2 estudos; I² = 0%). Um estudo incluído na RS¹¹ mostrou que a rivaroxabana estava associada a menor frequência de TEV recorrente que a aspirina (OR= 0,28 [0,15, 0,54] IC95%; 1389 participantes; evidência de qualidade moderada). Os dados não mostram diferenças claras na incidência de sangramento maior entre rivaroxabana e aspirina (OR= 3,06 [0,37; 25,51] IC95%; 1389 participantes; evidência de qualidade moderada) nem na incidência de sangramento menor clinicamente relevante (OR= 0,84 [0,37; 1,94] IC95%; 1389 participantes; 1 estudo; evidência de qualidade moderada).¹¹.

Segundo Fernandes et al.⁴, a eficácia e a segurança da rivaroxabana no tratamento de TVP e TEP foram avaliadas nos estudos clínicos EINSTEIN de fase III, que demonstraram a não inferioridade da rivaroxabana comparada ao tratamento com enoxaparina seguido de AVK, com redução de sangramento maior de forma significativa no grupo da rivaroxabana comparado ao tratamento-padrão na análise combinada do EINSTEIN (Prins et al., 2013). Além de apresentar eficácia semelhante ao comparador, a rivaroxabana apresentou o benefício de diminuir o tempo de hospitalização dos pacientes. De acordo com as últimas recomendações das diretrizes do ACCP⁵, os DOAC são o tratamento preferencial com relação aos AVK, para TEV não associado a câncer (grau de recomendação 2B).

Conforme Fernandes et al.⁴, o estudo observacional multicêntrico, internacional e prospectivo XALIA avaliou a efetividade e a segurança da rivaroxabana, comparada com HNF, HBPM ou fondaparinux seguidos de AVK para o tratamento de TVP concomitante ou não com TEP. Os desfechos primários de sangramento maior, TEV recorrente e mortalidade por todas as causas não apresentaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos do estudo. Porém, o tempo médio de hospitalização dos pacientes do grupo rivaroxabana foi significativamente menor do que no grupo comparador (5,0 dias versus 7,7 dias, $p < 0,001$). Há poucos dados sobre os custos associados ao tratamento de TEV no Brasil⁴.

Uma *overview* brasileira¹², considerando os resultados da meta-análise disponível na literatura, conclui que os DOAC apresentam eficácia similar à terapia padrão no tratamento da TVP. A incidência de sangramento maior é um pouco menor nos pacientes tratados com os

IDFXa e similar à terapia padrão no tratamento com IDT. Afirma ainda que é necessária a realização de estudos de longo prazo que confirmem a não inferioridade do perfil de segurança desses novos medicamentos em relação aos medicamentos usados na terapia padrão. Assim, seria necessário haver cautela e individualizar a prescrição médica conforme as peculiaridades da doença tromboembólica de cada paciente¹².

O Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás emitiu, em maio de 2019, um parecer técnico-científico¹³ sobre a efetividade e segurança da enoxaparina comparada à HNF e à rivaroxabana na profilaxia e tratamento do TEV em pacientes adultos internados. Em sua conclusão, recomendou, para profilaxia de TEP e TVP, que poderiam ser utilizados enoxaparina ou rivaroxabana para pacientes submetidos à cirurgia por fratura de quadril ou para substituição de joelho ou, ainda, hospitalizados por doença clinicamente aguda e mobilidade reduzida. Em pacientes com enfermidade aguda, exceto AVC e IAM, recomendou utilizar HBPM (enoxaparina) em vez de HNF, em função de menor risco de sangramento maior. Para o tratamento de TVP, concluiu que não há informações que permitam a tomada de decisão quanto à recomendação do uso de enoxaparina em relação à rivaroxabana ou HNF. Em relação ao tratamento de TEP, não há informações que permitam a tomada de decisão quanto à recomendação do uso de enoxaparina em relação à rivaroxabana. Para pacientes com TEP maciço, pode ser utilizada HBPM (enoxaparina) associada a AVK ou HNF¹³.

Até recentemente, o único tratamento aprovado para TEV em portadores de CA era a HBPM, mas as Diretrizes passaram a recomendar o uso de rivaroxabana e edoxabana nesse cenário¹⁴. O estudo CARAVAGGIO¹⁵ comparou apixabana (na dose de 10mg, 2 vezes ao dia por 1 semana, seguida de 5mg, 2 vezes ao dia) e a dalteparina (200UI/Kg/dia por 1 mês, seguido de 150UI/Kg/dia) em pacientes com CA e TEV (TVP ou TEP) sintomático ou TVP ou TEP proximal incidental. O estudo foi multicêntrico, multinacional, randomizado, aberto e de não inferioridade. O objetivo primário de eficácia foi TEV recorrente após 6 meses. O objetivo primário de segurança foi sangramento maior. Entre 2017 e 2019 foram incluídos 1170 pacientes com idade média de 67 anos, sendo cerca de 50% homens, 97% com CA ativo (32,6% dos CA eram do TGI) e 61% estavam em tratamento oncológico. O desfecho primário

de TEV recorrente ocorreu em 5,6% no grupo apixabana versus 7,9% dalteparina (HR= 0,63 [0,37; 1,07] IC95%, $p < 0,01$ para não inferioridade e $p = 0,09$ para superioridade). O desfecho primário de segurança de sangramento maior ocorreu em 3,8% versus 4,0% nos grupos apixabana e dalteparina, respectivamente (HR= 0,82 [0,40; 1,69] IC 95%, $p = 0,60$). Sangramento maior do TGI ocorreu em 1,9% do grupo apixabana e 1,7% dalteparina. Não houve sangramento fatal no grupo apixabana e 2 no grupo dalteparina. O desfecho secundário combinado de TEV e sangramento maior foi 8,9% no grupo apixabana e 11,4% dalteparina (HR= 0,70 [0,45; 1,07] IC 95%). A taxa de morte por qualquer causa foi de 23,4% com apixabana e 26,4% dalteparina, sendo que a maioria das mortes foram relacionadas ao CA. O estudo conclui que, em pacientes com CA ativo (incluindo 32% de origem no TGI) e TEV, o tratamento com apixabana foi não inferior ao tratamento convencional com HBPM na redução de TEV recorrente e foi semelhante na ocorrência de sangramento maior, incluindo o sangramento do trato gastrointestinal¹⁴.

CONCLUSÃO

Na maioria dos estudos incluídos nesta revisão rápida, os DOAC demonstraram eficácia e segurança similar à anticoagulação tradicional com heparina e varfarina para tratamento de TEP e TVP. Em um estudo, o risco de TVP recorrente foi menor no tratamento de IDFXa (por menos 3 meses de tratamento) e de episódios de sangramento maior foi menor no tratamento de IDT e IDFXa (por mais 3 meses de tratamento).

DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSES

Wattusy não tem vínculo com indústria farmacêutica. Não participa de projetos de pesquisa de ensaios clínicos de medicamentos.

Aurélío não tem vínculo com indústria farmacêutica ou com empresas privadas de serviços de saúde. Não participa de projetos de pesquisa de ensaios clínicos de medicamentos.

REFERÊNCIAS

1. Piccinato CE, Cherri J, Moriya T. Trombose venosa profunda. Diagnóstico e Tratamento. Proj Diretrizes Soc Bras Angiol e Cir Vasc. 2015;28(4):732–5.

2. Finlay G. Overview of the causes of venous thrombosis Overview of the causes of venous thrombosis. 2014;1–36.
3. Piedade A, Paladini L, Kashiura D, Lemmer T, Tobaruella F, Campos K. Análise econômica do tratamento de tromboembolismo venoso com rivaroxabana em comparação com enoxaparina seguida de varfarina sob a perspectiva do Sistema de Saúde Suplementar brasileiro. J Bras Econ da Saúde. 2017;9(1):109–21.
4. Fernandes CJCS, Alves JL, Gavilanes F, Prada LF, Morinaga LK, Souza R. New anticoagulants for the treatment of venous thromboembolism. J Bras Pneumol. 2016;42(2):146–54.
5. Cesarman-Maus G, Ruiz-Argüelles GJ. News in the Indications of Direct Oral Anticoagulants According to the American College of Chest Physicians 2016 Guidelines. Curr Drug Metab. 2017 Apr 17;18(7):651–656.
6. Konstantinides S V., Meyer G, Bueno H, Galié N, Gibbs JSR, Agno W, et al. 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;41(4):543–603.
7. Silva MT, Silva EN da, Barreto JOM. Rapid response in health technology assessment: a Delphi study for a Brazilian guideline. BMC Med Res Methodol [Internet]. 2018 Jun 8 [cited 2020 Apr 20];18(1):51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29884121>
8. Robertson L, Kesteven P, Mccaslin JE. Oral direct thrombin inhibitors or oral factor Xa inhibitors for the treatment of pulmonary embolism [Internet]. Vol. 2015, Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley and Sons Ltd; 2015 [cited 2020 Apr 20]. p. CD010957. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26636644>
9. Robertson L, Kesteven P, Mccaslin JE. Oral direct thrombin inhibitors or oral factor Xa inhibitors for the treatment of deep vein thrombosis. Vol. 2015, Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley and Sons Ltd; 2015.
10. Wang KL, Van Es N, Cameron C, Castellucci LA, Büller HR, Carrier M. Extended treatment of venous thromboembolism: A systematic review and network meta-analysis. Heart. 2019 Apr 1;105(7):545–52.
11. Robertson L, Yeoh SE, Ramli A. Secondary prevention of recurrent venous thromboembolism after initial oral anticoagulation therapy in patients with unprovoked venous thromboembolism. Cochrane Database Syst Rev. 2017;2017(12).
12. Brandão GMS, Cândido RCF, Rollo H de A, Sobreira ML, Junqueira DR. Anticoagulantes orais diretos para o tratamento da trombose venosa profunda: revisão de revisões sistemáticas. J Vasc Bras. 2018;17(4):310–7.

13. Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde UFG. Efetividade e segurança da enoxaparina comparada à heparina não fracionada e à rivaroxabana na profilaxia e tratamento do tromboembolismo venoso em pacientes adultos internados [Internet]. Goiânia: Universidade Federal de Goiás; 2019. Available from: <http://www2.ebserh.gov.br/documents/222842/2367833/PTC+de+enoxaparina+em+TEV+-+NATS+HC+UFG.pdf/5a348609-78ea-47e9-9203-02b0f65000bc>
14. Andrade M. Apixabana para o tratamento de tromboembolismo venoso associado ao câncer - Estudo CARAVAGGIO [Internet]. Sociedade Brasileira de Cardiologia. 2020 [cited 2020 May 21]. p. 1. Available from: <https://www.portal.cardiol.br/post/apixabana-para-o-tratamento-de-tromboembolismo-venoso-associado-ao-cancer-estudo-caravaggio>
15. Agnelli G, Becattini C, Meyer G, Muñoz A, Huisman M V., Connors JM, et al. Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer. *N Engl J Med*. 2020 Apr 23;382(17):1599–607.