Tratamento da doença tromboembólica: múltiplas perspectivas

http://www.medscape.org/viewarticle/848516

O Dr. Jeffrey Weitz entrevista um painel internacional de especialistas sobre o uso de NOACs nos diferentes aspectos da prática clínica

Jeffrey I. Weitz, MD: Olá, meu nome é Jeff Weitz, sou Professor de Medicina e Bioquímica da Universidade McMaster em Hamilton, Ontário. Sejam bem-vindos a esta série de entrevistas intitulada "Tratamento da doença tromboembólica, a necessidade de múltiplas perspectivas".

Durante a reunião de hoje da Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia realizada em Toronto, Ontário, também contamos com a presença de Alex Spyropoulos, Diretor do Setor de Anticoagulação e Professor de Medicina da Faculdade de Medicina Hofstra North Shore-LIJ, em Hempstead, Nova York. Seja bem-vindo, Alex.

Alex C. Spyropoulos, MD: Obrigado, Jeff, por me receber aqui.

Dr. Weitz: Alex, os anticoagulantes orais não antagonistas da vitamina K (NOACs) estão fazendo cada vez mais parte da prática clínica. De que maneira os NOACs estão simplificando a gestão periprocedimental nos pacientes que estão realizando procedimentos eletivos?

Medscape®

Dr. Spyropoulos: Em minha opinião, uma das principais vantagens dos NOACs é no contexto periprocedimental. Como você bem sabe, eles têm um início de ação rápido e uma neutralização razoavelmente veloz,[1] o que os torna ideais para serem usados em contexto periprocedimental, em termos de uma estratégia anticoagulante. Você simplesmente precisa interrompê-los, descontinuar seu uso em um momento bem próximo ao horário da cirurgia e, dependendo do risco cirúrgico de hemorragia, reiniciar os agentes. No prazo de aproximadamente 3 horas, você terá mais uma vez ter um efeito anticoagulante máximo.

Dr. Weitz: Se estivermos preparando os pacientes para procedimentos eletivos, quanto tempo antes do procedimento é preciso interromper a medicação, e funciona realmente essa abordagem? Aprendemos alguma coisa sobre essas abordagens na reunião aqui?

Dr. Spyropoulos: Em primeiro lugar, precisamos pensar no risco hemorrágico do procedimento. Trata-se este de um procedimento com alto ou baixo risco hemorrágico? Em segundo lugar, precisamos pensar na função renal do paciente; como sabemos, os NOACs, especialmente a dabigatrana, são mais sensíveis à função renal do paciente do que qualquer outro agente.[1]

Farmacologia dos NOACs

	Etexilato de dabigatrana	Rivaroxabana	Apixabana	Edoxabana
Enzima alvo	Trombina	Fator Xa	Fator Xa	Fator Xa
T_{max}, h	2	2-4	1-4	1-2
$t_{½}$ de eliminação, h	12-17	5-9 (jovens); 11-13 (idosos)	12	9-11
Depuração não renal/renal da dose adsorvida, %	20/80	65/35*	73/27	50/50
Dose	Duas vezes ao dia	Uma vez ao dia	Duas vezes ao dia	Uma vez ao dia

*Outros 33% foram depurados por via renal depois da degradação metabólica levando à formação do fármaco inativo.

Heidbuchel H, *et al*. *Europace*. 2013;15:625-651.[1] ; Bula do Savaysa™ 2015.[28]

Medscape®

Na maioria dos casos, em procedimentos com baixo risco hemorrágico, permitimos a presença de um leve efeito anticoagulante, permitimos que transcorram aproximadamente 2 a 3 meias-vidas dos NOACs, o que significa que, para a vasta maioria destes procedimentos com baixo risco hemorrágico, podemos simplesmente descontinuar os NOACs 1 a 2 dias antes do procedimento.

Por outro lado, nos procedimentos com alto risco hemorrágico, precisamos esperar o transcurso de 5 meias-vidas completas para permitir a ausência do efeito anticoagulante. Na maioria dos casos, acrescentamos um dia a cada um desses paradigmas, aproximadamente 2 a 3 dias de descontinuação, antes de um procedimento com alto risco hemorrágico; então, se o paciente apresentar insuficiência renal moderada, acrescentamos mais um dia.

Estratégias de anticoagulação

- Procedimentos com baixo risco de hemorragia:
  - deixar transcorrer 3 meias-vidas dos NOACs = descontinuar 1-2 dias antes do procedimento
- Procedimentos com alto risco de hemorragia:
  - deixar transcorrer 5 meias-vidas dos NOACs = descontinuar 2-3 dias antes do procedimento (+1 dia nos pacientes com insuficiência renal moderada)

Dr. Weitz: Isso nos diz o que devemos fazer antes do procedimento. O que devemos fazer com um paciente que realizou um procedimento com alto risco hemorrágico e que também tem um risco moderado a alto para AVC? Por exemplo, um paciente com fibrilação atrial (FA). O que fazemos depois do procedimento, se formos reiniciar aquele paciente na terapia com NOAC?

Dr. Spyropoulos: Esse é um ponto excelente, porque há 2 fases em toda a gestão periprocedimental. O que aprendemos sobre a anticoagulação periprocedimental é que a hemorragia de fato ocorre no período pós-procedimental. Nos procedimentos com alto risco hemorrágico, sabemos que se iniciarmos a administração dos NOACs em um momento muito próximo ao horário do procedimento (p. ex., no prazo de 24 horas), teremos um sinal hemorrágico. Nos procedimentos com alto risco hemorrágico, devemos esperar um período completo de 48 a 72 horas antes de reiniciar as doses terapêuticas dos NOACs.

Reinício dos NOACs

- Alto risco de hemorragia e risco moderado a alto de AVC
  - Esperar um período completo de 48-72 horas antes de reiniciar as doses terapêuticas dos NOACs
- + Risco de apresentar TVP
  - Doses profiláticas durante o período intermédio/ou HNF, HBPM
  - Quando o período de risco de hemorragia tiver acabado (~ < 72 horas), iniciar a dose plena de NOAC

Medscape®

O que podemos fazer, especialmente naqueles procedimentos que dão ensejo ao risco de trombose venosa profunda (TVP), é administrar doses profiláticas de NOACs nesse período intermédio. Caso o paciente não consiga tolerar um medicamento oral, podemos sempre administrar doses profiláticas por via parenteral de heparina, quer heparina não fracionada ou heparina de baixo peso molecular (HBPM). Assim que o período de risco de hemorragia tenha passado, geralmente no prazo de 72 horas, podemos iniciar a dose plena de NOAC.

Dr. Weitz: O motivo de estarmos tão preocupados em iniciar os NOACs prematuramente depois do procedimento é porque, como você mencionou, eles têm um início de ação rápido. Caso eles sejam administrados em doses terapêuticas, teremos o efeito anticoagulante pleno depois de apenas algumas horas.

Dr. Spyropoulos: Absolutamente. Assim, o perfil farmacocinético da maioria dos NOACs se assemelha em muito ao dos agentes padrão administrados por via parenteral como, por exemplo, as HBPMs.

Dr. Weitz: É necessário fazer uma ligação com um anticoagulante parenteral em alguém que esteja tomando NOAC antes do procedimento?

Dr. Weitz: Jeff, esse é um ponto excelente; em minha opinião, "ligação" é uma palavra de sete letras ruim quando você a conecta com um NOAC.

Uma das principais coisas que aprendemos durante este congresso é que o uso de terapia de ligação com doses terapêuticas de heparina, HNF e principalmente HBPM, dará origem a um risco quase triplicado de hemorragia importante no período pós-procedimental, e não oferece absolutamente vantagem alguma na redução do risco imediato de AVC ou embolia sistêmica no período pós-procedimental.[2]

Dr. Weitz: Não é a própria meia-vida da HBPM que vínhamos usando para a ligação pré-procedimental similar à meia-vida do NOAC?

Dr. Spyropoulos: Absolutamente. De um ponto de vista farmacocinético, estes agentes têm perfis muito similares -- HBPM e os NOACs como agentes de ligação. Realmente não faz sentido algum usar um agente de ligação em vez do outro.

Este é um subestudo do banco de dados RE-LY,[3] que foi um estudo clínico de fase 3 de grande porte da dabigatrana em pacientes com FA; precisamos lembrar que este estudo teve caráter aberto. Aproximadamente 15% a 17% dos pacientes nos 2 grupos recebendo dabigatrana receberam terapia de ligação com heparina no âmbito periprocedimental. Tivemos os mesmos resultados que tivemos no estudo BRIDGE,[2] um risco mais que triplicado de apresentar hemorragia, e absolutamente nenhuma redução do risco em relação ao AVC, embolia sistêmica ou qualquer tromboembolismo. Uma estratégia de ligação deve ser especialmente evitada com os NOACs em contextos periprocedimentais.

Dr. Weitz: A minha impressão é que os NOACs simplificam a gestão periprocedimental em comparação com o que precisamos fazer com os AVKs como, por exemplo, a varfarina.

Dr. Spyropoulos: Absolutamente. Posso dizer que, como alguém que iniciou uma das primeiras clínicas de ligação nos Estados

Estudo clínico BRIDGE

- Estudo clínico randomizado, duplo cego, controlado por placebo (N = 1884). Os pacientes interromperam a varfarina e depois foram aleatoriamente atribuídos para receber HBPM ou placebo administrados por via SC duas vezes ao dia, desde 3 dias a 24 horas antes do procedimento e então por 5-10 dias depois do procedimento. Os pacientes foram acompanhados durante 30 dias.

	Terapia sem ligação n = 950	Terapia de ligação n = 934	IC de 95%; Valor de *P*
Tromboembolismo arterial, % (AVC, ES ou AIT)	0,4	0,3	IC de 95%, –0,6 a 0,8; *P* = 0,01 para não inferioridade
Hemorragia importante, %	1,3	3,2	RR: 0,41 IC de 95%, 0,20 a 0,78; *P* = 0,005 para superioridade

Douketis JD, et al. *N Engl J Med*. 2015. [Publicação eletrônica antes da versão impressa].[2]

Sub-estudo RE-LY
Terapia de ligação

Interrupção da dabigatrana	Terapia de ligação	Terapia sem ligação	*Valor de P*
Hemorragia importante, %	6,5	1,8	0,001
Tromboembolismo, %	1,2	0,6	0,16
AVC ou ES	0,5	0,3	0,46
Interrupção da varfarina			
Hemorragia importante, %	6,8	1,6	< 0,001
Tromboembolismo, %	1,8	0,3	0,007
AVC ou ES	0,5	0,2	0,321

Douketis JD, *et al*. *Thromb Haemost*. 2015;113:625-632.[3]

Medscape®

Unidos, a descontinuação da varfarina 5 dias antes do procedimento, o início da terapia de ligação, e depois o reinício da varfarina e o reinício da terapia de ligação era um processo muito complexo e demorado, e exigia protocolos complexos e detalhados. Agora agilizamos e simplificamos este procedimento com a utilização dos NOACs. Como já mencionei, simplesmente interrompemos o NOAC, dependendo do risco hemorrágico do procedimento e da função renal do paciente, e então reiniciamos aquele NOAC no período pós-procedimental. Isso facilitou em muito nossas vidas.

Dr. Weitz: Obrigado, Alex.

Dr. Weitz: Acabamos de discutir a gestão de pacientes recebendo anticoagulação que estão realizando cirurgia eletiva. Agora vamos falar sobre o que devemos fazer para aqueles que precisam de cirurgia ou intervenções em caráter urgente, e também sobre como gerir a hemorragia grave em pacientes que estão tomando NOACs.

Mark Crowther, Professor e Presidente do Departamento de Patologia e Medicina Molecular na Universidade McMaster, em Hamilton, Ontário, está aqui comigo agora.

Mark, em primeiro lugar, vamos falar sobre o paciente que está tomando NOACs e que precisa de cirurgia em caráter de urgência. O que faremos agora, e o que faremos quando tivermos o agente de reversão específico?

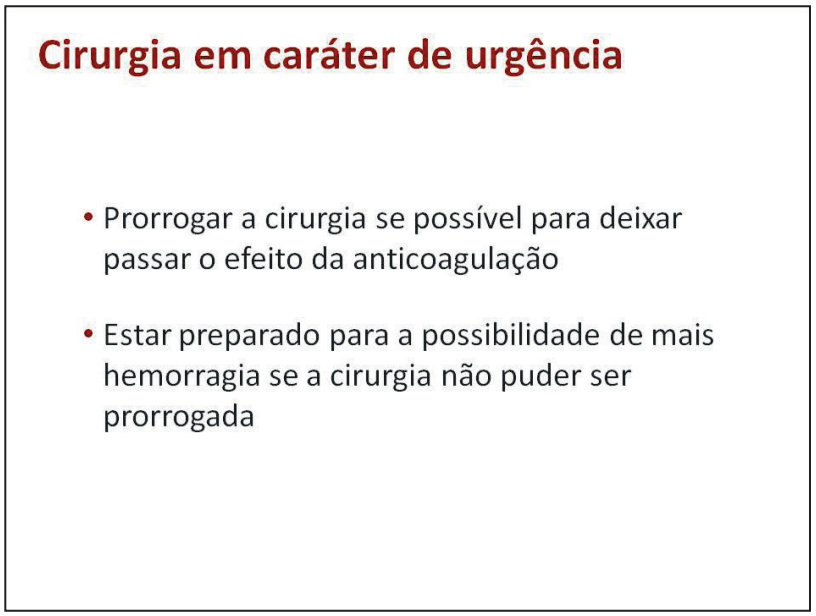
Medscape®

Mark A. Crowther, MD, MSc: Essa é uma boa pergunta, Jeff. Quando um paciente precisa de cirurgia em caráter de urgência, você precisa conversar com o cirurgião e confirmar se a cirurgia precisa ocorrer imediatamente. Muitas vezes, a cirurgia pode ser prorrogada por 6 a 12 horas. Quanto mais você conseguir prorrogar a cirurgia com estes agentes que têm uma meia-vida curta, menor será a presença do efeito anticoagulante quando o paciente entra de fato no centro cirúrgico.

Se o paciente realmente precisa da cirurgia imediatamente, na ausência de quaisquer antídotos, o paciente vai ter que entrar no centro cirúrgico (CC) e o cirurgião deve estar preparado para a possibilidade de ocorrer mais sangramento do que ocorreria caso contrário.

Lembre-se que a hemorragia é de fato bastante incomum, e muitos pacientes que estão tomando anticoagulantes entram no CC imediatamente. Com frequência, a cirurgia vascular é realizada em pacientes que estão tomando 1 a 3 anticoagulantes; desde que a técnica cirúrgica seja muito cuidadosa, a hemorragia é relativamente incomum. Mas o cirurgião precisa estar ciente da possibilidade de ocorrer hemorragia, e você precisa ter certeza de que tem à disposição estratégias de ressuscitação, caso elas sejam necessárias. A disponibilidade de agentes de reversão específicos, ou antídotos, faz com que isto fique muito mais simples.

O paciente pode precisar ir para o CC, mas você ainda precisa ter a mesma discussão sobre quão urgente é a cirurgia. Caso a cirurgia seja verdadeiramente urgente, então eu aconselharia administrar o antídoto imediatamente antes da cirurgia. A boa notícia é que os antídotos, ou agentes de reversão específicos, que estão sendo estudados agora são administrados em doses fixas, com base no tempo desde a ingestão do fármaco e a natureza do fármaco, e não exigem qualquer



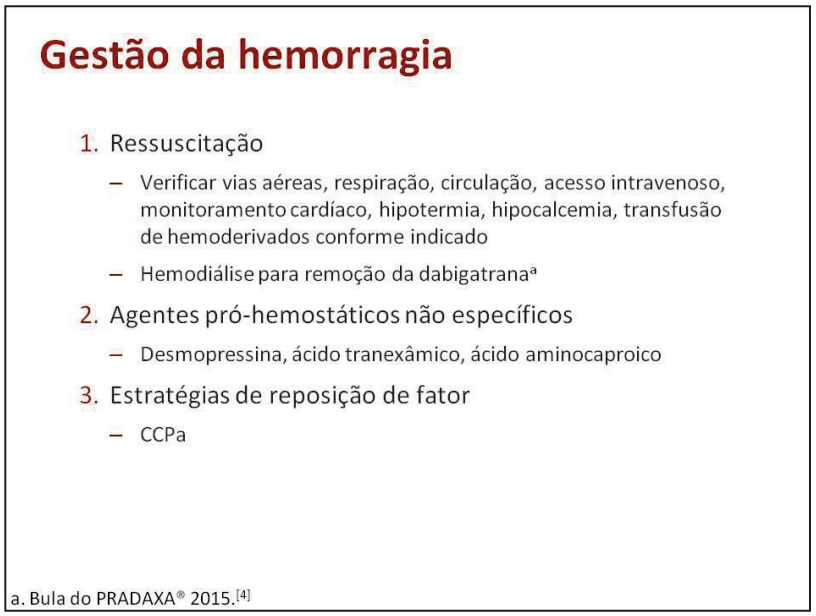
tipo de monitoramento. Você pode administrar o agente de reversão e o paciente deve poder ser levado imediatamente ao CC.

Dr. Weitz: Mas mesmo se tivéssemos agentes de reversão específicos à disposição, deveríamos tentar prorrogar a cirurgia por algumas horas para termos certeza de que houve redução do nível de NOAC, ou você acha que não precisamos pedir ao cirurgião para prorrogar a cirurgia porque podemos reverter (o anticoagulante)?

Dr. Crowther: Essa é uma ótima pergunta. Se estes fármacos estivessem amplamente disponíveis e tivessem baixo custo, provavelmente poderíamos administrá-los ao paciente e enviá-lo diretamente ao CC. Na realidade, o custo destes fármacos é bastante alto, e eles podem ter toxicidades. Eles são fármacos como outros quaisquer. Se pudermos evitar seu uso, ou talvez reduzir sua dose esperando algumas horas, essa é a melhor coisa a fazer.

Dr. Weitz: Vamos passar agora da cirurgia em caráter urgente para a gestão de uma hemorragia grave. O que fazemos agora? E o que faremos quando temos os agentes de reversão?

Dr. Crowther: Neste momento, quando uma pessoa chega ao pronto socorro ou à unidade de tratamento intensivo com uma hemorragia importante com risco de morte, hemorragia intracerebral ou hemorragia de grande porte do trato gastrointestinal superior ou inferior com hipotensão, primeiro ela precisa ser ressuscitada. Precisamos prestar atenção básica a coisas como vias aéreas, respiração, circulação, acesso intravenoso, monitoramento cardíaco, hipotermia, hipocalcemia e transfusão de hemoderivados conforme indicado, para corrigir as deficiências que podem ser atribuídas à hemorragia. Todas essas coisas precisam ser feitas com muito cuidado. Se tivermos um antídoto, ele seria administrado, mas não temos antídotos neste momento. Há cuidados de suporte para os pacientes que tomam dabigatrana; a diálise é considerada em algumas instituições, mas os pacientes precisam de uma exposição prolongada à diálise. Não é uma ótima intervenção, mas ela está disponível em alguns centros.[4]



Existem alguns agentes pró-hemostáticos específicos que poderíamos considerar, como, por exemplo, a l-deamino-8-D-arginina vasopressina, o ácido tranexâmico ou o ácido aminocaproico. Esses agentes podem ser administrados. Não sabemos se eles são eficazes, mas é pouco provável que eles sejam prejudiciais neste contexto, e provavelmente eles são algo a ser levado em consideração. Estratégias de reposição de fator - concentrado de complexo protrombínico (CCP) ou CCP ativado, um inibidor do fator VIII contornando a atividade para o CCP ativado, um CCP de 4 fatores ou um CCP de 3 fatores, para a reposição do CCP - podem ser considerados para pacientes que estão verdadeiramente tendo uma hemorragia com risco de morte. Todavia, é importante lembrar que se você escolher esses produtos, há 3 advertências.

Em primeiro lugar, não sabemos se eles são eficazes. Seu uso é abrangente, mas isso ocorre sem nenhuma evidência de eficácia. Em segundo lugar, eles estão associados ao risco de apresentar tromboembolismo. Optaríamos por usá-los em pacientes cujo risco de hemorragia sobrepõe-se ao risco de complicações trombóticas. Em terceiro lugar, seu custo é alto e sua disponibilidade é limitada. Precisamos ser muito cuidadosos quando escolhemos pacientes que serão expostos a essas intervenções possivelmente tóxicas e de alto custo.

Dr. Weitz: Vamos supor que contamos com agentes de reversão específicos. Talvez o idarucizumabe para a dabigatrana, e o andexanet para inibidores orais do fator Xa. O estímulo para usá-los seria mais baixo agora, porque eles estão disponíveis?

Dr. Crowther: Essa é uma ótima pergunta. O estímulo tomará por base a apresentação do paciente; assim, para uma pessoa jovem, se for uma hemorragia intracerebral e tivermos esses agentes à disposição, vamos usá-los. Seu custo será elevado, e haverá certas limitações ao acesso; assim, devemos hesitar um pouco em usá-los conforme a gravidade da hemorragia diminui.

Em alguns centros, pode haver atraso no processo de autorização. Estes agentes serão utilizados seletivamente. Contudo, ambos têm o potencial de reverter imediatamente o efeito anticoagulante. É importante observar que isso não significa que devemos ignorar as medidas de ressuscitação padrão. As vias aéreas devem ser inspecionadas, juntamente com a respiração, circulação, e assim por diante. Não se esqueça disso. O antídoto vai apenas corrigir a coagulopatia causada pelo fármaco. Ele não vai fazer nada pela lesão hemorrágica primária.

Dr. Weitz: Obrigado, Mark. Vivemos uma época muito entusiasmante, em que temos estas

Agentes de reversão
Em fase avançada de desenvolvimento clínico

	Idarucizumabe[a]	Andexanet[b]
Estrutura	Fragmento Fab humanizado	Variante do fator Xa recombinante
Alvo	Dabigatrana	Fator Xa
Mecanismo	Faz a ligação da dabigatrana com alta afinidade	Concorre com o fator Xa para ligação do inibidor
Situação	Resultados da fase 3 foram publicados	O estudo de fase 3 teve início

a. Pollack CV Jr, et al. *N Engl J Med*. 2015 Jun 22. [Publicação eletrônica antes da versão impressa].[5]
b. ClinialTrials.gov website.[6]

novas estratégias de reversão à disposição que irão revolucionar a maneira pela qual fazemos a gestão de pacientes que precisam de cirurgia em caráter urgente, ou aqueles com hemorragia grave resultante dos NOACs. Muito obrigado.

Dr. Weitz: Sejam mais uma vez bem-vindos. Jan Beyer-Westendorf, da cidade de Dresden, Alemanha, está aqui comigo agora. Jan, todos conhecemos os estudos clínicos de fase 3, tanto na FA como no tromboembolismo venoso (TEV), que compararam os NOACs com o tratamento tradicional.[7-10]

Medscape EDUCATION

theheart.org from WebMD

Tratamento da doença tromboembólica

A necessidade de múltiplas perspectivas

3. Dados reais sobre os NOACs

Moderador
Jeffrey I. Weitz, MD
Professor de Medicina e Bioquímica
Universidade McMaster
Diretor Executivo do Instituto de Pesquisa em Trombose e Aterosclerose em Hamilton, Ontário, Canadá

Integrante do painel
Jan Beyer-Westendorf, MD
Professor
Hospital Universitário Carl Gustav Carus der Technische Universität Dresden
Dresden, Alemanha

Isso nos dá informações sobre a eficácia e a segurança destes agentes, em um contexto de estudo clínico, em uma população de pacientes muito selecionada. O que os dados do mundo real nos contam sobre a eficácia dos NOACs, agora que eles estão sendo usados amplamente, tanto para a prevenção do AVC na FA como para o tratamento do TEV? Sei que você está envolvida com registros. Conte-me qual sua opinião sobre os dados reais, e como eles nos ajudam a fazer a gestão dos pacientes?

Estudos com NOAC

Eficácia e segurança

RE-LY[a]	Dabigatrana, 110 mg	*P*	Dabigatrana, 150 mg	*P*	Varfarina
AVC ou ES, %/a	1,53	< 0,001	1,11	< 0,001	1,69
Hemorragia importante, %/a	2,7	0,003	3,1	0,31	3,4

ROCKET-AF[b]	Rivaroxabana	Varfarina	*P*
AVC ou ES, %/a	1,7	2,2	< 0,001
Hemorragia importante, %/a	5,6	5,4	0,58

ARISTOTLE[c]	Apixabana	Varfarina	*P*
AVC ou ES, %/a	1,27	1,60	0,01
Hemorragia importante ou CRNI, %/a	4,07	6,01	< 0,001

ENGAGE AF-TIMI 48[d]	Edoxabana, 60 mg	Varfarina	*P*
AVC ou ES, %/a	1,57	1,80	0,08
Hemorragia importante, %/a	2,75	3,43	< 0,001

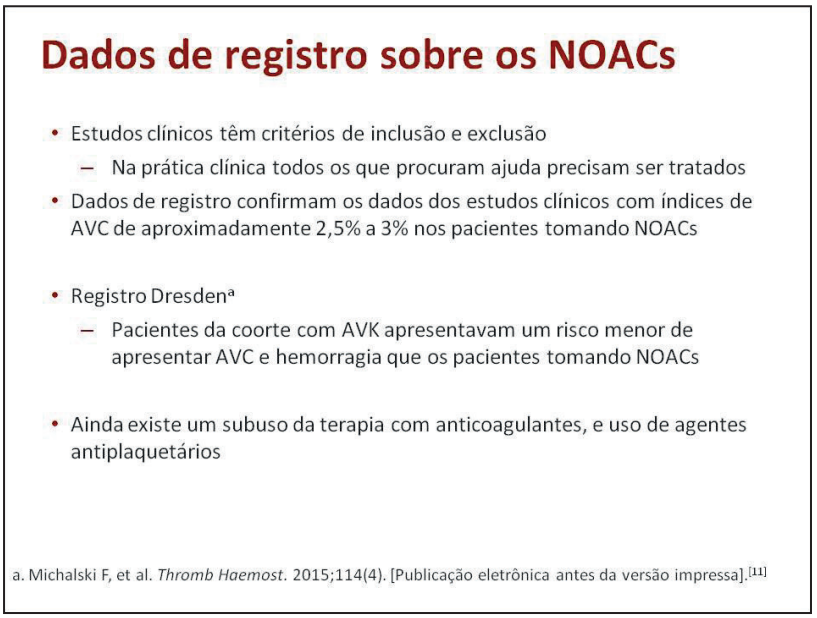
a. Connolly SJ, *et al*. *N Engl J Med*. 2009;361:1139-1151[7]; b. Patel MR, *et al*. *N Engl J Med*. 2011;365:883-891[8]; c. Granger CB, *et al*. *N Engl J Med*. 2011;365:981-992[9]; d. Giugliano RP, *et al*. *N Engl J Med*. 2013;369:2093-2104.[11]

Jan Beyer-Westendorf, MD: Jeff, essa é uma excelente pergunta porque você menciona os estudos clínicos, que são um contexto artificial porque usamos pacientes selecionados de acordo com critérios de inclusão e exclusão. Contudo, em uma situação de cuidados diários, temos que tratar todos os que nos procuram. Não podemos eliminar pacientes do tratamento se eles têm uma doença que precisa ser tratada. Os dados nos informam que aproximadamente 1 dentre 4 ou 5 pacientes com uma doença não se qualificam para participar de um estudo clínico, mas eles precisam ser de qualquer maneira tratados. Isto diz respeito a comorbidades, a pacientes com peso corporal extremo - peso corporal muito baixo ou muito elevado. Geralmente, esses pacientes não são bem representados nos dados dos estudos clínicos. Precisamos ter certeza de que examinamos os resultados de pacientes que recebem tratamento no regime de cuidados diários.

Até agora, a boa notícia é que se examinarmos os dados de registro da América do Norte, Escandinávia, Europa Ocidental e Alemanha, há consistência de que o índice de AVC com estes NOACs é de aproximadamente 2,5% a 3%, o que não é excelente, mas é provavelmente o que você esperaria nesta população de alto risco com comorbidades muito graves.

Dr. Weitz: O seu registro de Dresden apenas examina os pacientes recebendo NOACs, ou vocês também examinam pacientes recebendo AVKs?[11]

Dr. Beyer-Westendorf: Outra ótima pergunta. Originalmente, havíamos pensado incluir pacientes recebendo terapia com NOACs. Entretanto, depois de 18 meses de inclusão, nos perguntamos quais pacientes ainda poderiam estar recebendo terapia com AVKs. Perguntamos aos médicos que haviam ativamente incluído pacientes na coorte com NOAC nos últimos 18 meses, e que tinham



Medscape®

experiência prática com o uso dos NOACs, quais pacientes ainda estavam tomando AVKs, e quais eles haviam tratado recentemente com AVKs pela primeira vez.[11]

Descobrimos que os pacientes na coorte com AVKs tinham um baixo risco de AVC e um baixo risco de hemorragia; suas pontuações HAS-BLED eram significativamente mais baixas, o que indica que existe um processo de seleção se desenvolvendo nas mentes dos médicos responsáveis. Se os pacientes têm um risco elevado de AVC ou hemorragia, é mais provável que eles recebam um NOAC; por exemplo, pacientes com antecedentes de AVC ou AIT enquanto tomavam AVKs. Os outros pacientes de baixo risco, os pacientes estáveis, permanecem no tratamento com AVKs.

Dr. Weitz: Alguns dos registros que incluem todos os pacientes com FA estão mostrando que existe ainda um subuso da terapia com anticoagulantes, e um uso de agentes antiplaquetários, aspirina, e mesmo aspirina e clopidogrel em alguns. O que precisamos fazer para mudar isso?

Dr. Beyer-Westendorf: Precisamos ter certeza de que os médicos compreendem que o motivo para usar a terapia com antiplaquetários no passado, especialmente em pacientes com FA, era o medo ou a inadequação dos pacientes receberem AVKs.

Esta é basicamente uma consideração de segurança com os NOACs, que têm uma janela de segurança muito mais ampla, e são mais fáceis de serem usados nas mãos dos médicos e também dos pacientes. O risco de hemorragia importante, ou até mesmo hemorragia fatal, é consideravelmente mais baixo. Assim, não há motivo para tratar um paciente com uma terapia antiplaquetária com base nas considerações de segurança, porque perderíamos a eficácia na prevenção contra o AVC. A resposta curta é, se estivermos preocupados com a segurança, o caminho em frente não é usar um agente antiplaquetário, e sim a terapia com NOAC.

Dr. Weitz: Não apenas a segurança como também a eficácia.

Dr. Beyer-Westendorf: É claro.

Dr. Weitz: Sabemos que os anticoagulantes são muito mais eficazes que a aspirina.

Dr. Beyer-Westendorf: Os agentes antiplaquetários, mas não os AVKs. Em relação à eficácia, também seria possível usar os AVKs, porque não há uma diferença muito grande. A verdadeira consideração que baseia a escolha de uma terapia antiplaquetária é uma preocupação de segurança.

Dr. Weitz: Agora que os dados reais estão se alinhando com os dados dos estudos clínicos, de que maneira isso altera a sua percepção sobre os NOACs para todos? Antes, apenas dispúnhamos de dados para a população de pacientes selecionada que havia sido incluída nos estudos clínicos. Como você se sente agora, quando estes agentes estão agora sendo usados pela população em geral?

Dr. Beyer-Westendorf: Muitos médicos compreenderam que os NOACs oferecem um benefício de conveniência. Eles são mais fáceis de usar, o paciente começa a terapia e dispõe de proteção completa contra um AVC apenas

Estudos com NOAC
Segurança

RE-LY[a]	Dabigatrana, 110 mg	*P*	Dabigatrana, 150 mg	*P*	Varfarina
Hemorragia importante, %/a	2,7	0,003	3,1	0,31	3,4

ROCKET AF[b]	Rivaroxabana	Varfarina	*P*
Hemorragia importante, %/a	5,6	5,4	0,58
Hemorragia fatal, n/100 pt-a	0,2	0,5	0,003

ARISTOTLE[c]	Apixabana	Varfarina	*P*
Hemorragia importante ou CRNI, %/a	4,07	6,01	< 0,001

ENGAGE AF-TIMI 48[d]	Edoxabana, 60 mg	Varfarina	*P*
Hemorragia importante, %/a	2,75	3,43	< 0,001
Hemorragia fatal, %/a	0,21	0,38	0,005

a. Connolly SJ, *et al*. *N Engl J Med*. 2009;361:1139-1151[7]; b. Patel MR, *et al*. *N Engl J Med*. 2011;365:883-891[8]; c. Granger CB, *et al*. *N Engl J Med*. 2011;365:981-992[9]; d. Giugliano RP, *et al*. *N Engl J Med*. 2013;369:2093-2104.[11]

Medscape®

algumas horas depois de tomar o primeiro comprimido. Essa é uma grande vantagem. Outra grande vantagem é a vantagem da segurança; este é um achado consistente em todas as evidências da realidade.

Sabemos que em um contexto de estudo clínico, a hemorragia importante ocorre em aproximadamente 1,5% a 2,5% para os AVKs, sendo até mesmo mais baixa em alguns estudos clínicos. Se examinarmos os contextos da realidade, o índice de hemorragia importante com AVKs fica facilmente entre 4% a 6%, e não vemos isso na evidência da realidade com os NOACs; nos estudos clínicos, o índice de hemorragia importante é de 2% a 3% com os NOACs, e é de 2% a 3% nos contextos da realidade.

Dr. Weitz: Então, esta é minha última pergunta para você. E o que acontece com a persistência ou a adesão ao tratamento com os NOACs em comparação aos AVKs?

Dr. Beyer-Westendorf: Essa é uma excelente pergunta. Um fármaco consegue apenas oferecer prevenção contra o AVC se ele for tomado de maneira contínua por um longo período de tempo. Sabemos da era dos AVKs e dos cuidados diários que aproximadamente 30% dos pacientes que começam a tomar varfarina ou AVKs, de modo geral, interrompem o tratamento no prazo de até um ano.[12] Com os dados sobre os NOACs que temos até agora, a adesão parece ser melhor com os inibidores do fator Xa, que apresenta um índice de descontinuação de aproximadamente 15% no primeiro ano. Ainda temos onde melhorar, mas isso é definitivamente muito melhor do que a adesão aos AVKs.

Dr. Weitz: Muito obrigado, Jan, acredito estarmos em uma nova era da anticoagulação.

Dr. Beyer-Westendorf: Concordo. Obrigado.

Dr. Weitz: Gostaria de dar as boas-vindas a Rupert Bauersachs ao nosso programa. Rupert é Professor de Medicina Interna e Diretor de Medicina Vascular em Darmstadt, Alemanha. Seja bem-vindo, Rupert.

Gostaria de conversar com você sobre a utilização dos NOACs para a prevenção da trombose associada ao câncer. Quais são os desafios em particular do tratamento de pacientes com TEV associado ao câncer em comparação ao tratamento de pacientes com TEV sem câncer?

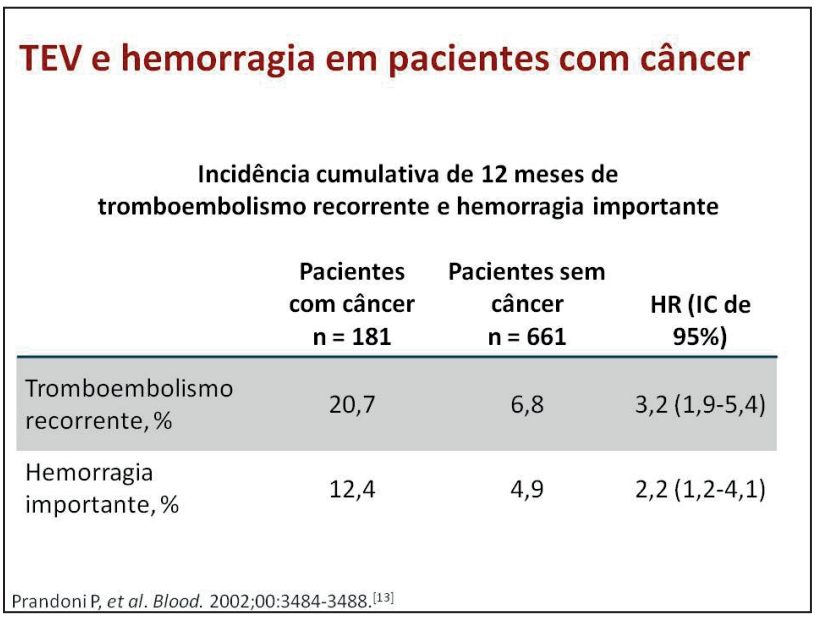
Rupert M. Bauersachs, MD: Sabemos que a anticoagulação é muito eficaz e segura em pacientes sem câncer. Contudo, sabemos a partir de vários estudos que este não é necessariamente o caso em pacientes com câncer com TEV.

Por exemplo, o estudo de referência por Prandoni publicado em 2002[13] mostrou que o risco de recorrência, apesar da anticoagulação, era o dobro em pacientes com câncer e TEV. Ao mesmo tempo, os pacientes com câncer que foram tratados com anticoagulação tiveram um risco dobrado de apresentar hemorragia. Estamos enfrentando o problema de que a anticoagulação não é tão eficaz, e ela é menos segura, em pacientes com câncer em comparação aos pacientes sem câncer.

Dr. Weitz: Os pacientes com câncer têm um risco elevado de apresentarem recorrência, e um risco mais elevado de hemorragia. Mas a anticoagulação desses pacientes foi feita com AVKs?

Dr. Bauersachs: Exatamente.

Dr. Weitz: Agora temos os NOACs. O que aprendemos sobre os pacientes com câncer com trombose nos estudos clínicos de fase 3 comparando os NOACs com tratamento anticoagulante tradicional em pacientes com TEV aguda?



Medscape®

Dr. Bauersachs: Estes são programas de fase 3 de grande porte, mas a porcentagem dos pacientes com câncer ativo nesses estudos era pequena, e os pacientes que foram incluídos nesses estudos passaram bem. Eles tiveram um risco comparável de apresentar recorrência e um risco comparável de apresentar hemorragia. Mas lembre-se de que a porcentagem de pacientes com câncer ativo era pequena.

Dr. Weitz: Tivemos aproximadamente 27.000 pacientes nesses estudos. Quantos pacientes tinham câncer?

Dr. Bauersachs: Diversas meta-análises foram realizadas sobre a questão do TEV em pacientes com câncer; se elas forem combinadas, o número é de aproximadamente 1000 pacientes.[22]

Dr. Weitz: Isso é 1000 de 27.000?

Dr. Bauersachs: Exatamente.

Dr. Weitz: E o fármaco comparador nesses estudos clínicos foi principalmente os AVKs. O que você usa agora como tratamento preferido para pacientes com trombose associada ao câncer? Você provavelmente não está usando um AVK; você está provavelmente usando a HBPM.

Estudos clínicos com NOACs

Resultados para pacientes com câncer: Análises de grupo pré-especificado

Estudo clínico	Pacientes com câncer ativo	TEV recorrente	Hemorragia clinicamente relevante
EINSTEIN-DVT[a]	Rivaroxabana = 6,8% AVK = 5,2%	Rivaroxabana = 3,4% AVK = 5,6%	Rivaroxabana = 14,4% AVK =15,9%
EINSTEIN-PE[b]	Rivaroxabana = 4,7% AVK = 4,5%	Rivaroxabana = 2,8% AVK = 1,8%	Rivaroxabana = 9,5% AVK = 9,8%
EINSTEIN-EXT[a]	Rivaroxabana = 4,7% Placebo = 4,4%	NR	NR
AMPLIFY[c]	Apixabana = 2,5% AVK = 2,8%	NR	NR
AMPLIFY-EXT[d]	Placebo = 2,2% Apixabana a 2,5 mg = 1,8% Apixabana a 5 mg = 1,1%	NR	NR
RE-COVER[e]	Dabigatrana = 5% AVK = 4,5%	Dabigatrana = 3,1% AVK = 5,3%	NR
RE-MEDY[f]	Dabigatrana = 4,2% AVK = 4,1%	Dabigatrana = 3,3% AVK = 1,7%	NR
Hokusai-VTE[g,h]	Edoxabana = 9,2% AVK = 9,5%	Edoxabana = 3,7% AVK = 7,1%	Edoxabana = 18,3% AVK = 25,3%

a. EINSTEIN Investigators, *et al. N Engl J Med.* 2010;363:2499-2510[14]; b. EINSTEIN-PE Investigators, *et al. N Engl J Med.* 2012;366:1287-1297[15]; c. Agnelli G, *et al. N Engl J Med.* 2013;369:799-808[16]; d. Agnelli G, *et al. N Engl J Med.* 2013;368:699-708[17]; e. Schulman S, *et al. N Engl J Med.* 2009;361:2342-2352[18]; f. Schulman S, *et al. N Engl J Med.* 2013;368:709-718[19]; g. Hokusai-VTE Investigators, *et al. N Engl J Med.* 2013;369:1406-1415[20]; h. Raskob GE, *et al. Blood.* 2013;122:211.[21]

Medscape®

Dr. Bauersachs: Esse é um ponto muito importante. Como você acabou de mencionar, o fármaco comparador nesses estudos clínicos foi um AVK. Sabemos a partir do estudo CLOT que nos pacientes com câncer que têm TEV, o tratamento de longo prazo com HBPM é mais eficaz que o tratamento com AVKs.[23] Nesses estudos clínicos com NOACs, o fármaco comparador não era o melhor tratamento anticoagulante disponível atualmente, ou um que é recomendado pelas diretrizes. O tratamento recomendado para os pacientes com câncer ativo é o tratamento de longo prazo com HBPM.

Dr. Weitz: Ainda assim, eu já vi dados de registro que sugerem que no mínimo metade dos pacientes com câncer com trombose ainda estão sendo tratados com AVKs em muitos países.

Dr. Bauersachs: Sim. Isso é verdadeiro por diversos motivos. Alguns pacientes não gostam de tomar injeções diárias. Em muitos países, o problema é o custo. Como você acabou de dizer, aproximadamente 50% dos pacientes com câncer são atualmente tratados com um AVK.

Dr. Weitz: Se quisermos passar para os NOACs na área da trombose associada ao câncer, que outras informações seriam necessárias?

NOACs em TEV relacionado ao câncer (cont.)

- O estudo CLOT demonstrou que o tratamento de longo prazo com HBPM é mais eficaz que com os AVKs[a]
- O fármaco comparador nos estudos clínicos com NOACs foi o AVK, e não a HBPM recomendada pelas diretrizes
- Os dados do registro sugerem que muitos pacientes com TEV relacionado ao câncer são tratados com AVKs
  - Os pacientes preferem medicamentos por via oral em vez de injeções diárias
  - Custo da medicação injetável

a. Lee AY, *et al*. *N Engl J Med*. 2003;349:146-153.[23]

Medscape®

Dr. Bauersachs: É essencial a realização de um estudo clínico com fármaco comparador; não um que compare os NOACs com os AVKs, mas um comparando os NOACs com o tratamento de longo prazo com HBPM.

Dr. Weitz: Se começarmos a usar os NOACs em nossos pacientes com câncer, quais são, em sua opinião, os desafios especiais que poderemos ter que enfrentar nessa população? Eles podem vir a ter transtornos gastrointestinais com a quimioterapia. O que você faz quando eles desenvolvem trombocitopenia, ou quando eles precisam de intervenções como, por exemplo, toracocentese?

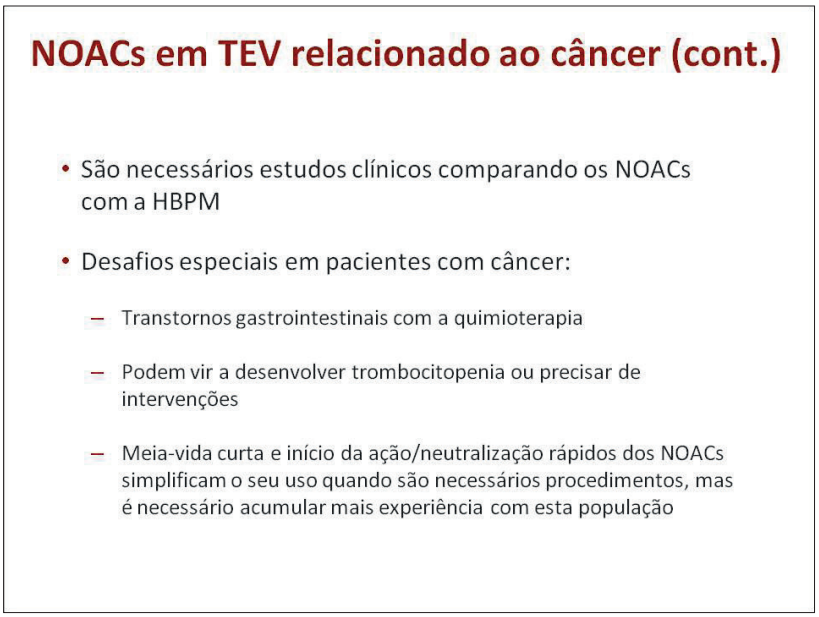
Dr. Bauersachs: Essas são situações clínicas em que o tratamento é fácil, ou mais fácil, com a HBPM, porque podemos ajustar a dose. Nesta fase aguda, por exemplo, se um paciente estiver vomitando durante a quimioterapia, não nos preocupamos com a absorção do fármaco. Essas são situações em que precisamos angariar experiência, e estas são situações clínicas em que o paciente pode ainda continuar a precisar de uma HBPM.

Dr. Weitz: É claro que a meia-vida curta, o início de ação rápido e a neutralização razoavelmente veloz dos NOACs fazem com que eles sejam bem simples de serem manejados em relação aos procedimentos.

Dr. Bauersachs: Exatamente.

Dr. Weitz: E talvez possamos até mesmo reduzir por titulação os NOACs até alcançar doses profiláticas para casos menos graves de trombocitopenia. Vamos ter que aprender como usá-los.

Dr. Bauersachs: Exatamente. Tivemos quase 20 anos para aprender como lidar com estas situações com as HBPMs, e tenho certeza de que é possível fazer isso também com os NOACs. Você não deve se esquecer de que esses são pacientes com câncer. Eles têm



uma expectativa de vida mais curta; assim, a qualidade de vida também uma questão importante, e essa é uma grande vantagem.

Dr. Weitz: Você tem toda razão. Esta é minha última pergunta para você, Rupert: é evidente que precisamos de mais informações, mas como você está usando os NOACs em seus pacientes com câncer e trombose venosa, com base nas informações de que dispomos atualmente?

Dr. Bauersachs: Tenho muitos pacientes com TEV associada ao câncer que já estão sendo tratados com NOACs; os pacientes apreciam o fato de tomarem um medicamento oral. Essa é uma grande vantagem. Via de regra, eles são pacientes estáveis, eles têm um câncer ativo, mas eles estão recebendo um tratamento de longo prazo. Eles estão estáveis, não têm nenhum problema com trombocitopenia e eles apreciam o fato de tomarem um medicamento oral.

Dr. Weitz: É essa minha experiência também. Obrigado por compartilhar sua experiência; acredito que iremos presenciar uma participação emergente dos NOACs em pacientes com câncer.

Dr. Bauersachs: Obrigado.

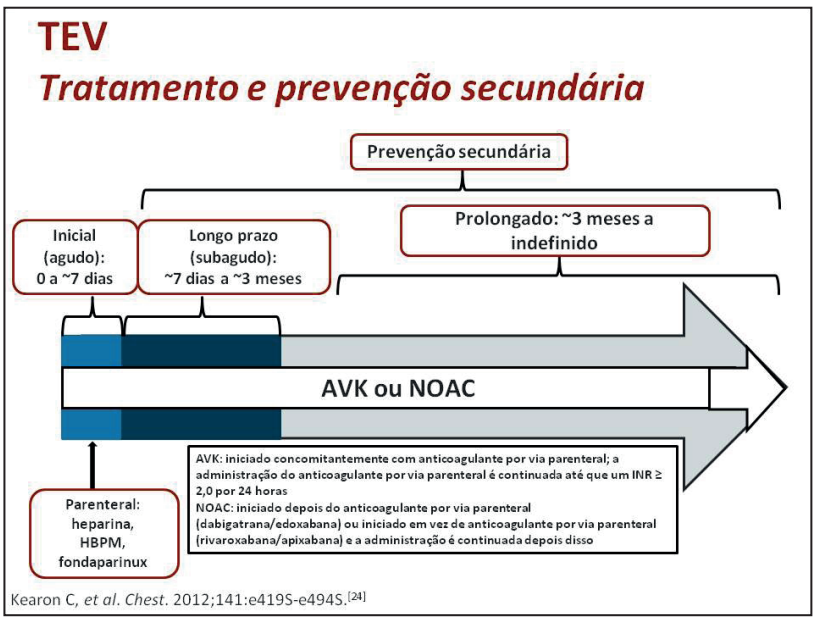
Dr. Weitz: O meu último convidado é Phil Wells. Ele é Professor, Chefe e Presidente do Departamento de Medicina no Hospital de Ottawa e da Universidade de Ottawa em Ontário. Bem-vindo, Phil.

Philip S. Wells, MD: Obrigado, Jeff.

Dr. Weitz: Phil, vamos conversar sobre o tratamento prolongado do TEV.

A fim de alinharmos nossa terminologia com as diretrizes do Colégio Americano de Médicos do Tórax, o tratamento inicial é aquele administrado pela primeira semana ou 10 dias, o tratamento de longo prazo é de 3 meses, e o tratamento prolongado é aquele além de 3 ou 6 meses.[24]

Então, vamos falar a respeito do tratamento prolongado. O que os estudos de extensão com os NOACs nos ensinaram sobre os NOACs versus placebo ou NOACs versus varfarina para a prevenção secundária prolongada de TEV por longo prazo?



Kearon C, *et al*. *Chest*. 2012;141:e419S-e494S.[24]

Dr. Wells: Os NOACs foram comparados com placebo e também a dabigatrana com a varfarina; ficou bem evidente que existe uma redução significativa no risco associado com o tratamento prolongado em relação ao TEV recorrente. Mas o que também foi observado nestes estudos clínicos é que existe um risco muito baixo de hemorragia. Quando você compara os NOACs com o placebo, existem diferenças marginais e diferenças não significativas no risco de hemorragia importante associada com estes novos fármacos.

Dr. Weitz: Eles são muito seguros?

Dr. Wells: Eles são muito seguros. A conveniência de tomá-los e o fato de não haver necessidade de monitoramento mudou o paradigma na maneira pela qual vamos lidar com a terapia prolongada.

Dr. Weitz: As diretrizes dizem que se tivermos um paciente que concluiu 3 ou 6 meses de anticoagulação, precisamos avaliar o risco de recorrência se a interrompermos e o risco de hemorragia se a continuarmos. Se a interrompermos nos nossos pacientes com TEV não provocada que estão correndo o risco de apresentar recorrência, de que maneira aquele equilíbrio entre o benefício e o risco será alterado com os NOACs, em comparação com o que fazemos com a varfarina?

Dr. Wells: A razão entre o benefício e o risco está com certeza se movendo na direção correta a favor dos NOACs, devido ao risco mais baixo de hemorragia. A varfarina ainda é muito eficaz na prevenção da recorrência, mas ela causa um risco maior de hemorragia na fase prolongada, além de ter também a inconveniência do método de tratamento. Isto está fazendo que fique mais fácil para nós prolongarmos a terapia. Dessa forma, a escolha é, via de regra, mais fácil para homens, porque evidentemente os homens têm um alto risco

Estudos de extensão em TEV

Resultados de eficácia e segurança

AMPLIFY-EXT[a]	Apixabana, 2,5 mg	Apixabana, 5 mg	Placebo	*Valor de* P
TEV recorrente ou morte relacionada ao TEV	1,7	1,7	8,8	< 0,001
Hemorragia importante	0,2	0,1	0,5	--
RE-MEDY[b]	**Dabigatrana**	**Varfarina**		***Valor de* P**
TEV recorrente ou fatal	1,8	1,3		0,01
Hemorragia importante	0,9	1,8		0,06
RE-SONATE[b]	**Dabigatrana**	**Placebo**		***Valor de* P**
TEV recorrente ou fatal	0,4	5,6		< 0,001
Hemorragia importante	0,3	0		1,0
EINSTEIN-EXT[c]	**Rivaroxabana**	**Placebo**		***Valor de* P**
TEV recorrente	1,3	7,1		< 0,001
Hemorragia importante	0,7	0		0,11

a. Agnelli G, *et al*. *N Engl J Med*. 2013;368:699-708[17]; b. Schulman S, *et al*. *N Engl J Med*. 2013;368:709-718[19]; c. EINSTEIN Investigators, *et al*. *N Engl J Med*. 2010;363:2499-2510.[14]

Medscape®

de apresentarem recorrência. A menos que consigamos identificar um grupo que tenha um risco muito elevado de hemorragia, a terapia prolongada é indicada para todos os homens, e isso facilitará a gestão desses casos.

No caso das mulheres, isto não é tão evidente assim; elas têm aproximadamente metade do risco dos homens de apresentarem recorrência, mas nossa análise recente do estudo de extensão EINSTEIN mostrou que aquela razão entre o benefício e o risco também fica fortemente a favor de dar continuidade à terapia nas mulheres.[25,26] O risco de recorrência nas mulheres era metade do risco dos homens, mas o risco de apresentar hemorragia era também metade do risco dos homens. Isto está alterando a maneira pela qual vamos examinar a aplicação da terapia prolongada para mulheres.

Dr. Weitz: Phil, você acredita que no futuro vamos ver mais pacientes com TEV não provocada, independentemente de serem homens ou mulheres, que estão recebendo terapia prolongada com os NOACs?

Dr. Wells: Se for o caso de fazer a escolha certa em termos de benefícios para a saúde, então absolutamente sim. É claro que o custo e a conveniência sempre influenciarão alguns pacientes, bem como as interações medicamentosas ou a função renal. Contudo, via de regra, veremos um aumento do uso dos NOACs na terapia prolongada.

Dr. Weitz: Vamos falar a respeito da dose. O estudo AMPLIFY-Extension[17] nos mostrou que a dose de tratamento foi tão eficaz quanto a dose profilática, em comparação com o placebo, na redução do risco de apresentar recorrência. Além disso, houve uma tendência a favor de um número menor de hemorragia não importante no esquema de baixa intensidade. Isso é algo que faria com que a terapia prolongada ficasse ainda mais atraente,

se, no longo prazo, pudéssemos reduzir a intensidade e melhorar ainda mais o perfil de segurança?

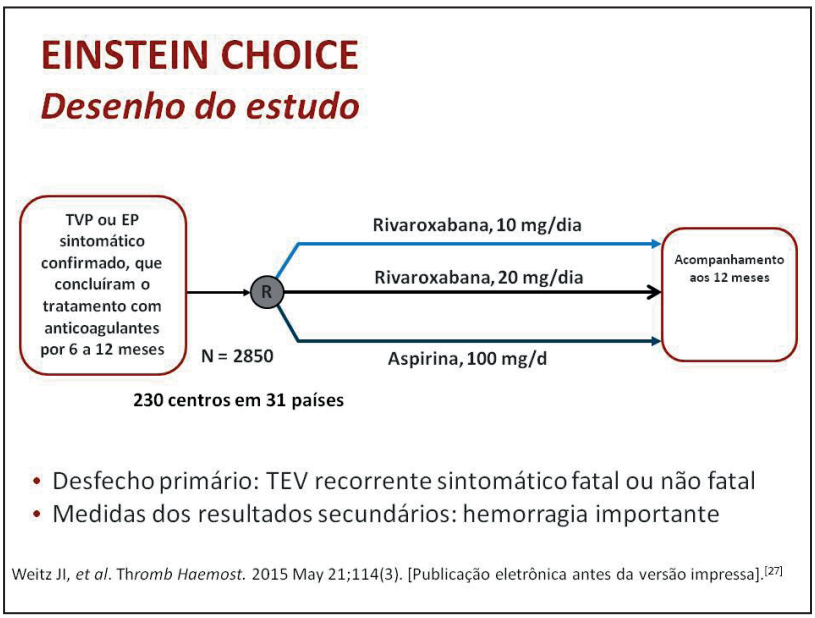
Dr. Wells: Acredito que esse é um conceito atraente para os médicos; é uma crença natural, e que faz sentido para nós, que se tivermos uma dose mais baixa com a mesma eficácia, isso nos proporcionará um produto mais seguro. Todavia, esse não será necessariamente o caso de que será seguro, ou não houve diferenças significativas entre a dose de 2,5 mg e a dose de 5 mg administrada duas vezes ao dia. Além disso, não podemos ainda compará-lo a outros agentes; nenhuma comparação direta foi feita. O conceito é atraente, e deu origem ao estudo EINSTEIN CHOICE.[27]

Dr. Weitz: Conte-nos a respeito do estudo EINSTEIN CHOICE.

Dr. Wells: Houve alguma sugestão de que a aspirina traz algum benefício na fase prolongada. Isto é um pouco controverso dependendo de quem fez a meta-análise, quer seja uma meta-análise de rede ou uma meta-análise de paciente individual, mas vamos dizer, no interesse desta argumentação, que há evidência sugerindo a existência de alguma redução no risco associada com a aspirina.

Dr. Weitz: Que tipo de redução do risco estamos falando com a aspirina?

Dr. Wells: Provavelmente estamos falando de uma redução no risco de aproximadamente 30%; de modo geral, com os NOACs, estamos falando de uma redução no risco de aproximadamente 80% a 90%. A questão é, a conveniência e a possível maior segurança com a aspirina - assim como é - são uma melhor escolha quando você estiver examinando o risco e o benefício? O estudo EINSTEIN CHOICE está lidando diretamente com essa pergunta, comparando a aspirina com uma dose profilática de rivaroxabana de 10 mg/dia



Weitz JI, *et al*. Thromb Haemost. 2015 May 21;114(3). [Publicação eletrônica antes da versão impressa].[27]

Medscape®

versus a dose prolongada padrão de 20 mg/dia que foi estudada. A partir de então teremos mais algumas informações que nos trarão certo conforto, porque teremos alguma ideia do índice de risco em comparação ao benefício daquela dose intermediária de rivaroxabana de 10 mg/dia.

Dr. Weitz: Entendo que sua bola de cristal pode estar um pouco turva, mas o que você espera ver com os 2 esquemas de anticoagulantes comparados com a aspirina, nesse tipo de estudo?

Dr. Wells: Não é justo trazer minha parcialidade para estas conversas, mas a minha opinião parcial é que o efeito da aspirina será mínimo.

Dr. Weitz: E a hemorragia?

Dr. Wells: Acredito que haverá níveis comparáveis de hemorragia entre os 3 agentes.

Dr. Weitz: Era esse meu ponto - que a segurança dos NOACs é boa, particularmente porque os pacientes incluídos nesse estudo clínico já receberam 6 a 12 meses de terapia anticoagulante, e provavelmente não apresentaram hemorragia. Assim, o risco de eles apresentarem hemorragia é provavelmente ainda mais baixo.

Dr. Wells: Por exemplo, no estudo prolongado EINSTEIN, as mulheres apresentaram menores índices de hemorragia que os homens.[25,26]

Dr. Weitz: Isso é interessante.

Dr. Wells: As pessoas perguntam como isso é possível. Acredito que pode haver uma maior incidência de menorragia nas mulheres, mas o que eu sugeri é exatamente o que você está dizendo: talvez as pessoas que provavelmente terão menorragia já foram removidas, e existe um grupo com risco mais baixo começando no ponto inicial de 6 meses. Minha suspeita é que veremos uma segurança comparável.

Dr. Weitz: Isso é ótimo, Phil. A impressão é que os NOACs vão mudar a maneira pela qual abordamos a análise do benefício comparado com o risco na terapia prolongada, e provavelmente veremos mais pacientes com TEV não provocada na terapia de longo prazo com NOACs.

Dr. Wells: Acredito que sim.

Dr. Weitz: Phil, obrigado por estar aqui comigo hoje. Também gostaria de agradecer a todos meus convidados que contribuíram para este programa, e agradeço terem participado nesta atividade. Podem fazer agora a pós-prova para CME, clicando no link para obtenção de créditos CME. Pedimos também a gentileza de dedicar alguns momentos para responder à avaliação do programa a seguir. Obrigado.

Esta transcrição foi editada para fins de estilo e clareza.

Abreviaturas

FA = fibrilação atrial

AMPLIFY = Apixaban for the Initial Management of Pulmonary Embolism and Deep-Vein Thrombosis as First-Line Therapy (Apixabana para a gestão inicial de embolia pulmonar e trombose venosa profunda como terapia de primeira linha)

AMPLIFY-EXT = Efficacy and Safety Study of Apixaban for Extended Treatment of Deep Vein Thrombosis or Pulmonary Embolism (Estudo de eficácia e segurança da apixabana no tratamento prolongado da trombose venosa profunda ou embolia pulmonar)

CCPa = concentrado de complexo protrombínico ativado

Medscape®

ARISTOTLE = Apixaban for the Prevention of Stroke in Subjects With Atrial Fibrillation (Apixabana para a prevenção do AVC em sujeitos com fibrilação atrial)

BRIDGE = Bridging Anticoagulation in Patients who Require Temporary Interruption of Warfarin Therapy for an Elective Invasive Procedure or Surgery (Anticoagulação de ligação em pacientes que exigem interrupção temporária da terapia de varfarina para um procedimento invasivo ou cirurgia eletivos)

IC = intervalo de confiança

CLOT = Randomized Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin versus Oral Anticoagulant Therapy for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer (Comparação aleatorizada de heparina de baixo peso molecular versus terapia com anticoagulante oral para prevenção de tromboembolismo venoso recorrente em pacientes com câncer)

CRNI = clinicamente relevante e não importante (hemorragia)

TVP = trombose venosa profunda

ENGAGE AF-TIMI 48 = Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation—Thrombolysis in Myocardial Infarction 48 (Anticoagulação eficaz com fator Xa de próxima geração na fibrilação atrial —Trombólise no infarto do miocárdio 48)

HAS-BLED = hipertensão (não controlada, > 160 mmHg sistólica), função renal/hepática anormal, AVC, antecedentes de hemorragia ou predisposição (anemia), INR lábil (intervalo de tempo terapêutico < 60%), idosos (> 65 anos), uso concomitante de fármacos/álcool (agentes antiplaquetários, anti-inflamatórios não-esteróides)

HR = hazard ratio (taxa de risco)

INR = international normalized ratio (razão normalizada internacional)

HBPM = heparina de baixo peso molecular

NOAC = non-vitamin K antagonist oral anticoagulant (anticoagulante oral não antagonista da vitamina K)

CC = centro cirúrgico

CCP = concentrado de complexo protrombínico

EP = embolia pulmonar

RE-COVER = Efficacy and Safety of Dabigatran Compared to Warfarin for 6 Month Treatment of Acute Symptomatic Venous Thromboembolism (Eficácia e segurança da dabigatrana comparada com varfarina durante o tratamento de 6 meses de tromboembolismo venoso agudo sintomático)

RE-LY = Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (Avaliação aleatorizada de terapia de anticoagulação de longo prazo)

RE-MEDY = Secondary Prevention of Venous ThromboEmbolism (Prevenção secundária do tromboembolismo venoso)

RE-SONATE = Twice-daily Oral Direct Thrombin Inhibitor Dabigatran Etexilate in the Long Term Prevention of Recurrent Symptomatic VTE (Etexilato de dabigatrana, inibidor direto de trombina administrado por via oral duas vezes ao dia, na prevenção de longo prazo de TEV sintomática recorrente)

ROCKET AF = Rivaroxaban Once-daily, oral, direct Factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (estudo clínico em fibrilação atrial com inibição direta do fator Xa com rivaroxabana, administrada por via oral uma vez ao dia, comparada com antagonismo da vitamina K para a prevenção do AVC e do embolismo)

RR = risco relativo

SC = subcutânea

ES = embolia sistêmica

AIT = ataque isquêmico transitório

T_{max} = tempo até alcançar a concentração sérica máxima

HNF = heparina não fracionada

AVK = antagonista da vitamina K

TEV = tromboembolismo venoso

Referências

1. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al; European Heart Rhythm Association. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace.* 2013;15:625-651.
2. Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S, et al; BRIDGE Investigators. Perioperative bridging anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2015 Jun 22. [Epub ahead of print]
3. Douketis JD, Healey JS, Brueckmann M, et al. Perioperative bridging anticoagulation during dabigatran or warfarin interruption among patients who had an elective surgery or procedure. Substudy of the RE-LY trial. *Thromb Haemost*. 2015;113:625-632.
4. PRADAXA® [package insert]. Ridgefield, CT: Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.; revised January 2015.
5. Pollack CV Jr, Reilly PA, Eikelboom J, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal. *N Engl J Med*. 2015 Jun 22. [Epub ahead of print]
6. Recombinant Factor Xa Inhibitor Antidote. ClinicalTtrials.gov website. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/

Medscape®

NCT02329327. Accessed July 14, 2015.

7. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139-1151.

8. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:883-891.

9. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:981-992.

10. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al; ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013;369:2093-2104.

11. Michalski F, Tittl L, Werth S, et al. Selection, management, and outcome of vitamin K antagonist-treated patients with atrial fibrillation not switched to novel oral anticoagulants. Results from the Dresden NOAC registry. *Thromb Haemost*. 2015 May 21;114(4). [Epub ahead of print]

12. Hylek EM, Evans-Molina C, Shea C, et al. Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation. C*irculation.* 2007;115:2689-2696.

13. Prandoni P, Lensing AW, Piccioli A, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood*. 2002;100:3484-3488.

14. EINSTEIN Investigators, Bauersachs R, Berkowitz SD, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2010;363:2499-2510.

15. EINSTEIN–PE Investigators, Büller HR, Prins MH, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2012;366:1287-1297.

16. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al; AMPLIFY Investigators. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;369:799-808.

17. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al; AMPLIFY-EXT Investigators. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;368:699-708.

18. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al; RE-COVER Study Group. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2009;361:2342-2352.

19. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;368:709-718.

20. Hokusai-VTE Investigators, Büller HR, Décousus H, et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;369:1406-1415.

21. Raskob GE, Buller H, Angchaisuksiri P, et al. Edoxaban for long-term treatment of venous thromboembolism in cancer patients. *Blood.* 2013;122:211.

22. Verso M, Agnelli G, Prandoni P. Pros and cons of new oral anticoagulants in the treatment of venous

thromboembolism in patients with cancer. *Intern Emerg Med.* 2015 Apr 4. [Epub ahead of print]

23. Lee AY, Levine MN, Baker RI, et al; Randomized Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin versus Oral Anticoagulant Therapy for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer (CLOT) Investigators. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med*. 2003;349:146-153.

24. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al; American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 suppl):e419S-e494S.

25. EINSTEIN Investigators, Bauersachs R, Berkowitz SD, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2010;363:2499-2510.

26. EINSTEIN–PE Investigators, Büller HR, Prins MH, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2012;366:1287-1297.

27. Weitz JI, Bauersachs R, Beyer-Westendorf J, et al; EINSTEIN CHOICE Investigators. Two doses of rivaroxaban versus aspirin for prevention of recurrent venous thromboembolism. Rationale for and design of the EINSTEIN CHOICE study. *Thromb Haemost.* 2015 May 21;114(3). [Epub ahead of print]

28. SAVAYSA (edoxaban) [package insert]. Parsippany, NJ: Daiichi Sankyo, Inc; 2015.

Isenção de responsabilidade

Este documento tem apenas fins educativos. Nenhum crédito será concedido como formação médica contínua (Continuing Medical Education, CME) apenas com a leitura do conteúdo deste documento. Para participar desta atividade, visite http://www.medscape.org/viewarticle/848516

Caso tenha dúvidas sobre o teor desta atividade, entre em contato com o prestador desta atividade educativa no endereço: CME@medscape.net.

Caso precise de assistência técnica, envie um e-mail para CME@medscape.net

A atividade educativa apresentada acima pode envolver situações simuladas baseadas em casos. Os pacientes apresentados nestas situações são fictícios e nenhuma associação com um paciente real é pretendida ou deve ser inferida.

O material apresentado aqui não reflete necessariamente as opiniões da Medscape, LLC, ou das empresas que apoiam o programa educacional no site medscape.org. Estes materiais podem discutir produtos terapêuticos que não foram aprovados pela Food and Drug Administration dos EUA e utilizações fora das indicações de medicamentos de produtos aprovados. Um profissional de cuidados de saúde qualificado deve ser consultado antes de usar qualquer produto terapêutico discutido. Os leitores devem verificar todas as informações e dados antes de tratar os pacientes ou empregar quaisquer terapias descritas nesta atividade educacional.

Medscape Education © 2015 Medscape, LLC

Medscape®