



Universidade Federal de Ouro Preto
Escola de Farmácia



COMPARAÇÃO DOS DIFERENTES MEDICAMENTOS EMPREGADOS NO TRATAMENTO DA TROMBOSE VENOSA PROFUNDA, UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

TAMARA COELHO CRUZ

Ouro Preto, julho de 2018



Universidade Federal de Ouro Preto
Escola de Farmácia



TAMARA COELHO CRUZ

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
como parte dos requisitos para a obtenção do
grau de Bacharel em Farmácia ao curso de
Farmácia da Universidade Federal de Ouro Preto

Orientador: Prof. Dr. Wendel Coura Vital

Ouro Preto, julho de 2018

C957c

Cruz, Tamara Coelho.

Comparação dos diferentes medicamentos empregados no tratamento da trombose venosa profunda [manuscrito]: uma revisão sistemática / Tamara Coelho Cruz. - 2018.

56f.: il.: color; tabs.

Orientador: Prof. Dr. Wendel Coura Vital.

Monografia (Graduação). Universidade Federal de Ouro Preto. Escola de Farmácia. Departamento de Farmácia.

I. Trombose - Tratamento. 2. Trombose- Medicamentos. I. Vital, Wendel Coura. II. Universidade Federal de Ouro Preto. III. Título.

CDU: 616-005.6



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
Universidade Federal de Ouro Preto – UFOP
Escola de Farmácia

TERMO DE APROVAÇÃO

COMPARAÇÃO DOS DIFERENTES MEDICAMENTOS EMPREGADOS NO TRATAMENTO DA TROMBOSE VENOSA PROFUNDA: uma revisão sistemática

Trabalho de conclusão de Curso defendido por **TAMARA COELHO CRUZ**,
matricula 13.2.2273 em 05 de julho de 2018, e aprovado pela comissão
examinadora:

Prof. Dr. Wendel Coura Vital
Orientador, DEACL-EF-UFOP

Profa. Dr.ª Carmem Aparecida de Paula
DEACL-EF-UFOP

Profa. Dr.ª Januária Fonseca Matos
IFMG

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pelo dom da vida e por sempre me amparar durante toda minha caminhada.

Agradeço aos meus pais por nunca medirem esforços para que eu chegasse até aqui. Aos meus tios, Lúcia e Luiz Flávio, que se tornaram meus segundos pais. Aos meus primos, Luiz Henrique, Enderson e Sarah, pelo apoio, carinho e presença em minha vida. E à toda minha família.

À todos os professores que contribuíram para minha formação, ao meu orientador pela paciência, ensinamentos e experiência compartilhada.

Aos meus grandes amigos por sempre estarem comigo e me apoiarem, sem vocês a jornada seria muito mais árdua.

RESUMO

A trombose venosa profunda (TVP) é a terceira causa de morte por doenças cardiovasculares, superada apenas pelo infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral, sendo sua incidência estimada em 0,6 casos/1.000 habitantes/ano. É também estimado que 25-50% dos pacientes com TVP desenvolverão a síndrome pós-trombótica com redução de sua qualidade de vida. Com o intuito de melhorar estas estimativas, nas últimas duas décadas vem ocorrendo um avanço na terapia antitrombótica com o surgimento de novos medicamentos. Diante disto, o objetivo deste estudo foi comparar os diferentes fármacos disponíveis para o tratamento da TVP, buscando identificar os mais seguros. Para isto, foi realizada uma revisão sistemática da literatura com a busca de periódicos que avaliassem os diferentes medicamentos empregados no tratamento da TVP. Esta busca foi realizada na PubMed e os artigos inicialmente selecionados foram com o desenho epidemiológico ensaio clínico. Após os critérios de inclusão e exclusão foram selecionados sete artigos. Foi observado que a varfarina, um antagonista da vitamina K oferece maior risco de sangramentos aos pacientes em relação aos novos anticoagulantes orais inibidores diretos do FXa e da trombina (FIIa). Além disso, a varfarina apresenta uma janela terapêutica estreita, interagindo com vários medicamentos e alimentos. Já os novos anticoagulantes orais inibidores diretos do fator Xa e do fator IIa (trombina) apresentam vantagens em relação ao tratamento com a varfarina, pois devido à sua atuação seletiva em fatores específicos da coagulação eles apresentam menor risco de sangramento aos pacientes, podem ser administrados em doses fixas, menor interação com alimentos e medicamentos e uma ampla janela terapêutica. A eficácia dos inibidores do fator Xa e fator IIa são comparáveis à da varfarina para o tratamento desta patologia. Assim, foi possível observar que os novos anticoagulantes orais são uma boa estratégia terapêutica que pode substituir o uso da varfarina, sendo seu uso ainda limitado pelo seu alto preço.

Palavras chave: trombose venosa profunda, tratamento, medicamentos, antagonistas da vitamina K, inibidores diretos do fator Xa e trombina (fator IIa).

ABSTRACT

Deep venous thrombosis (DVT) is the third cause of death due to cardiovascular diseases, surpassed only by myocardial infarction and stroke, with an estimated incidence of 0.6 cases / 1,000 inhabitants / year. It is also estimated that 25-50% of patients with DVT will develop post-thrombotic syndrome with a reduction in their quality of life. In order to improve these estimates, a breakthrough in antithrombotic therapy has occurred in the last two decades with the emergence of new drugs. In view of this, the objective of this study was to compare the different drugs available for the treatment of DVT, in order to identify the safest ones. For this, a systematic review of the literature was carried out with the search of periodicals that evaluated the different medications used in the treatment of DVT. This search was performed in PubMed and the articles initially selected were with the epidemiological design clinical trial. After the inclusion and exclusion criteria, seven articles were selected. It has been observed that warfarin, a vitamin K antagonist, offers an increased risk of bleeding in patients compared to the new oral direct anticoagulant inhibitors of FXa and thrombin (FIIa). In addition, warfarin presents a narrow therapeutic window, interacting with various medications and foods. The new oral anticoagulants, direct inhibitors of factor Xa and factor IIa (thrombin), have advantages over treatment with warfarin because, due to their selective action on specific coagulation factors, they present a lower risk of bleeding in patients, they can be administered in fixed doses, less interaction with foods and medicines and a broad therapeutic window. The efficacy of factor X inhibitors and factor II are comparable to that of warfarin for the treatment of this pathology. Thus, it was possible to observe that the new oral anticoagulants are a good therapeutic strategy that can replace the use of warfarin, and its use is still limited by its high price.

Key words: deep venous thrombosis, treatment, medications, vitamin K antagonists, direct factor Xa inhibitors and thrombin (factor IIa).

LISTA DE SIGLAS E ABREVIações

ADP – Difosfato de adenosina
ALT – Alanina aminotransferase
AST – Aspartato aminotransferase
AT - Antitrombina
ATP – Trifosfato de adenosina
AVKs – Antagonistas da vitamina K
DOACs – Anticoagulantes orais inibidores diretos do FXa e FIIa
EA – Efeitos adversos
EP – Embolia pulmonar
FT (FIII) – Fator tecidual
FvW – Fator de von Willebrand
Gp – Glicoproteína
HBPM – Heparina de baixo peso molecular
HNF – Heparina não fracionada
IL1 – Interleucina 1
IL6 – Interleucina 6
IMC – Índice de massa corporal
ISI – Índice de sensibilidade internacional
FVCI – Filtro de veia cava inferior
PAI – Inibidor do ativador de plasminogênio tecidual
PC – Proteína C
PS – Proteína S
PCR – Reação em cadeia da polimerase
RENAME – Relação Nacional de Medicamentos Essenciais
RDW – Índice de anisocitose eritrocitária
RNI – Razão Normalizada Internacional
SAF – Síndrome do anticorpo antifosfolípide
SBACV - Sociedade Brasileira de Angiologia e de Cirurgia Vascular
SUS – Sistema Único de Saúde
TEV – Tromboembolismo venoso
TFPI – Inibidor da via do fator tecidual
TIH – Trombocitopenia induzida pela heparina
TNF α – Fator de necrose tumoral alfa

TP – Tempo de Protrombina

tPA – Ativador do plasminogênio tecidual

TVP – Trombose venosa profunda

uPa – Ativador do plasminogênio urocinase

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Coagulação sanguínea.	16
Figura 2: Modelo da coagulação baseado em superfícies celulares.	17
Figura 3: Local de ação dos anticoagulantes.....	27
Figura 4: Resultados da busca e seleção dos artigos.	31

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Janela terapêutica, ajuste de dose, interações e resposta dos pacientes aos diferentes tipos de anticoagulantes.....	33
Tabela 2: Ocorrência de sangramentos leves e hemorragias relacionadas aos diversos tipos de anticoagulantes.....	35
Tabela 3: Toxicidade, mortalidade e efeitos adversos dos anticoagulantes....	38
Tabela 4: Regressão e progressão do trombo, redução da dor e edema de acordo com o tipo de anticoagulante.....	41

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
2 OBJETIVOS	13
2.1 Objetivo geral	13
2.2 Objetivos específicos	13
3 REVISÃO DA LITERATURA	14
3.1 Hemostasia	14
3.2 Trombose	19
3.3 Fatores de risco.....	20
3.4 Diagnóstico.....	22
3.5 Tratamento.....	23
3.6 Mecanismo de ação dos fármacos.....	25
3.7 Controle da anticoagulação.....	28
5 RESULTADOS	30
5.1 Manuscritos selecionados	30
5.2 Janela terapêutica, ajuste de dose, interações e resposta dos pacientes aos diversos anticoagulantes.....	32
5.3 Ocorrência de sangramentos leves e hemorragias relacionadas aos anticoagulantes	34
5.4 Toxicidade, mortalidade e efeitos adversos dos anticoagulantes.....	36
5.5 Inibição da progressão do trombo e redução do edema e da dor de acordo com o tipo de anticoagulante.....	40
6 DISCUSSÃO	42
7 CONCLUSÃO.....	48
8 REFERÊNCIAS.....	49

1 INTRODUÇÃO

Em todo o mundo, o tromboembolismo venoso (TEV) é a terceira principal causa de mortalidade cardiovascular, superada apenas pelo infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral e afeta pacientes em várias faixas etárias incluindo a população pediátrica (FERNANDES et al, 2016). A trombose venosa profunda (TVP) é a maior causa de óbitos intra-hospitalares no mundo e, em contrapartida, a mais evitável. Em 2010 foram estimados nos Estados Unidos 900.000 casos anuais de tromboembolismo e 1/3 destes evoluiu para óbito. Dos sobreviventes, 4% desenvolveram hipertensão pulmonar. Há estimativa de que 25-50% dos pacientes com TVP desenvolverão a síndrome pós-trombótica com redução da qualidade de vida (OKUHARA, ALBERTO et al; 2014). É estimada uma incidência 0,6 casos/1.000 habitantes/ano de trombose venosa no Brasil (GARCIA et al, 2005).

A trombose é o fenômeno de obstrução de artérias e/ou veias por trombos, que são massas sólidas ou tampões formados na circulação por constituintes do sangue, como plaquetas e fibrina. A trombose pode ser classificada em venosa ou arterial de acordo com os vasos que são acometidos. Quando se trata da obstrução do fluxo sanguíneo por um trombo em veias, é classificada como venosa e quando ocorre em artérias é denominada trombose arterial. Pode ainda ser classificada em superficial ou profunda, quando são atingidos os vasos sanguíneos do sistema superficial ou profundo, respectivamente (MOREIRA et al, 2009).

O presente trabalho abordará a TVP, mais especificamente os medicamentos utilizados para o tratamento dessa patologia. A TVP é um distúrbio hematológico multicausal cujos fatores de risco podem ser genéticos ou adquiridos, sendo aumentado o risco de ocorrer essa patologia quando estão associados mais de um destes fatores de risco. Segundo a tríade de Virchow, a trombose decorre de alterações da parede do vaso, do fluxo (fluxo lento ou estase sanguínea) e dos componentes do sangue (GARCIA et al, 2005).

Os objetivos do tratamento da TVP visam à prevenção da expansão da formação dos êmbolos, da recorrência do evento trombótico e da restauração do fluxo no interior dos vasos. O tratamento pode ser realizado por meio de

anticoagulantes orais e parenterais, medicamentos fibrinolíticos e filtro de veia cava inferior, dependendo da gravidade do evento (ZAGO, FALCÃO, PASQUINI, 2013).

Visando reunir e avaliar os avanços no tratamento da TVP, os objetivos do presente trabalho se pautam na busca de estudos sobre tratamento da TVP. A busca dos manuscritos foi realizada na PubMed por meio da utilização dos descritores *comparative direct oral anticoagulants*, em língua inglesa, sendo esta a metodologia do estudo.

Vale ressaltar que o avanço no tratamento da TVP constitui uma importante ferramenta que torna cada vez mais seguro o tratamento deste distúrbio hematológico, diminuindo a necessidade de monitoramento da terapia e os riscos de ocorrerem sangramento (FEBRES, MANTECA, 2017).

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Realizar uma revisão sistemática comparando os diferentes medicamentos empregados no tratamento da trombose venosa profunda.

2.2 Objetivos específicos

- Realizar uma busca sistemática de artigos científicos relacionados ao tratamento da trombose venosa profunda;
- Avaliar e sintetizar as evidências relevantes disponíveis na literatura sobre os diferentes medicamentos empregados no tratamento da trombose venosa profunda.
- Identificar as vantagens e desvantagens do tratamento da TVP com os vários tipos de anticoagulantes.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Hemostasia

A hemostasia é um processo dinâmico e complexo que acontece a todo instante envolvendo mecanismos bioquímicos e fisiológicos com o objetivo de manter o sangue fluido dentro dos vasos sanguíneos. Este processo age de forma que não ocorra excesso de fatores procoagulantes, evitando o risco de trombose, e nem de substâncias anticoagulantes, uma vez que pode aumentar o risco de hemorragia (FERREIRA et al, 2010).

As células endoteliais dos vasos sanguíneos, as plaquetas, os fatores plasmáticos da coagulação, os inibidores da coagulação e o sistema fibrinolítico participam da hemostasia. Quando o endotélio se encontra íntegro ele apresenta propriedades antitrombóticas e as plaquetas e os fatores da coagulação circulam sobre a forma inativa. Após uma lesão endotelial este passa a ter propriedades pró trombóticas e as plaquetas e os fatores da coagulação são ativados (RODRIGUES; CASTILHO-FERNANDES; FONTES, 2012).

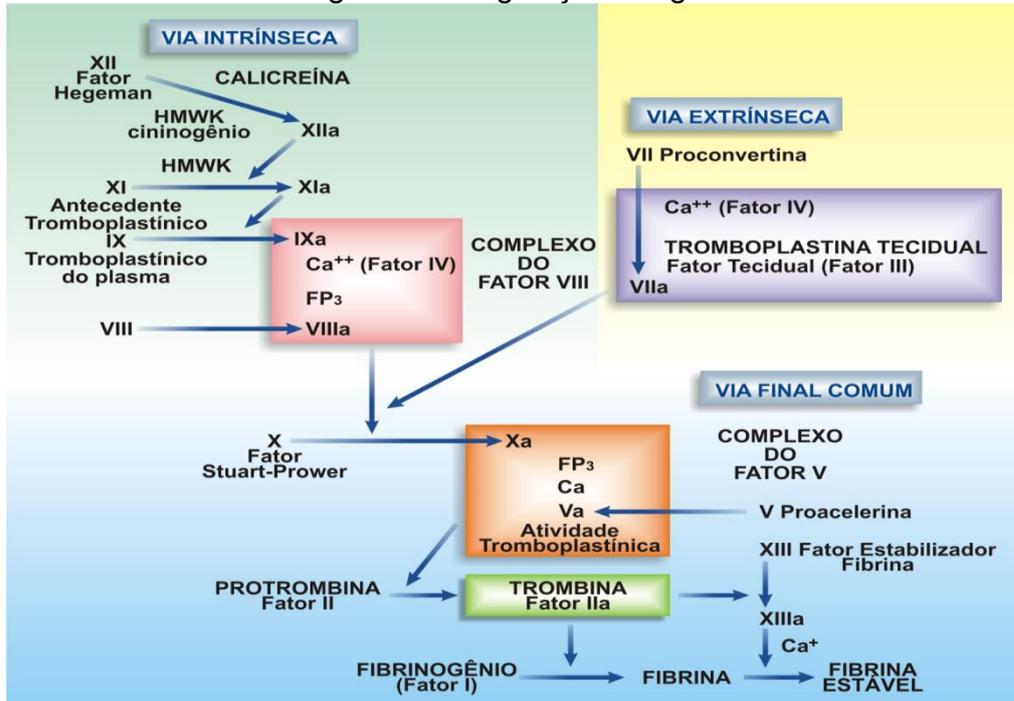
Da hemostasia primária participam células endoteliais, vasos sanguíneos, plaquetas e os fatores de von Willebrand (FvW) e fator I (fibrinogênio). As células endoteliais do vaso sanguíneo apresentam papel importante na hemostasia pois regulam o tônus vascular e o fluxo sanguíneo. Após uma lesão endotelial o endotélio libera substâncias com propriedades vasoconstritoras (como a endotelina) e promove a diminuição do fluxo sanguíneo no local da lesão facilitando a adesão das plaquetas ao subendotélio e diminuindo o extravasamento de sangue. Após a lesão endotelial o Fator de von Willebrand se adere ao subendotélio por meio do colágeno exposto, a plaqueta se liga ao FvW por meio da glicoproteína GPIb/IX/V e se torna ativa mudando de sua forma discoide para uma forma esférica e com pseudópodes, a mudança de forma das plaquetas é devido ao sistema actina miosina. Neste processo de ativação as plaquetas liberam o conteúdo dos grânulos alfa (fibrinogênio, FvW, fibronectina, trombospondina, antitrombina, proteína S, FV, FIX, FXII e PAI-1) e densos (ADP, ATP, cálcio e serotonina) que vão contribuir no processo de agregação.

Além disso, ocorre a expressão de receptores na membrana das plaquetas que também contribuem para a agregação plaquetária. Durante a agregação plaquetária as plaquetas ativadas são recrutadas para o local da lesão e por meio da glicoproteína GPIIb/IIIa e do fibrinogênio ocorre a ligação de uma plaqueta a outra. Esse processo corresponde a hemostasia primária que dá origem ao tampão plaquetário primário que é instável e precisa então ser estabilizado (RODRIGUES; CASTILHO-FERNANDES; FONTES, 2012).

Para a estabilização do tampão plaquetário, formado na hemostasia primária, um conjunto de proteínas plasmáticas (fatores da coagulação) que circulam no sangue na forma inativa são ativadas e culminam com a formação da rede de fibrina. Este processo é chamado de hemostasia secundária (RODRIGUES; CASTILHO-FERNANDES; FONTES, 2012). Existem 12 fatores que são numerados na ordem em que foram descobertos e não de acordo com sua atuação na cascata de coagulação, do I ao XIII com exceção do VI (ZAGO, FALCÃO, PASQUINI, 2013). Os fatores da coagulação agem em cascata e esta é composta pela via extrínseca, intrínseca e comum. A via extrínseca é iniciada após um dano tecidual onde ocorre a exposição do fator tecidual (FIII) que ativa o FVII na presença de cálcio e o FVIIa ativa o fator X, convertendo esse fator em fator Xa, culminado na via comum. Onde o fator Xa, na presença de cálcio e do fator Va, converte a protrombina em trombina que transforma o fibrinogênio – fator I (solúvel) em fibrina – fator Ia (insolúvel), formando o coágulo de fibrina (ROBERTS; MONROE; ESCOBAR, 2004).

Já a via intrínseca inicia-se quando o FXII é ativado em FXIIa. Na presença de cininogênio de alto peso molecular e pré-caliceína, o FXIIa ativa o FXI que ativa o FIX e posteriormente ativa o FX que irá converter a pró-trombina, na presença de cálcio e do FVa, em trombina e converter o fibrinogênio (solúvel) em fibrina (insolúvel), culminando com a formação do coágulo de fibrina. A partir da ativação do fator X, é a última etapa da cascata da coagulação é comum as duas vias, por isso é chamada de via comum (ROBERTS; MONROE; ESCOBAR, 2004). O modelo da cascata da coagulação proposto em 1964 por Macfarlane e Davie&Ratnoff está sendo apresentado na Figura 1.

Figura 1: Coagulação sanguínea.



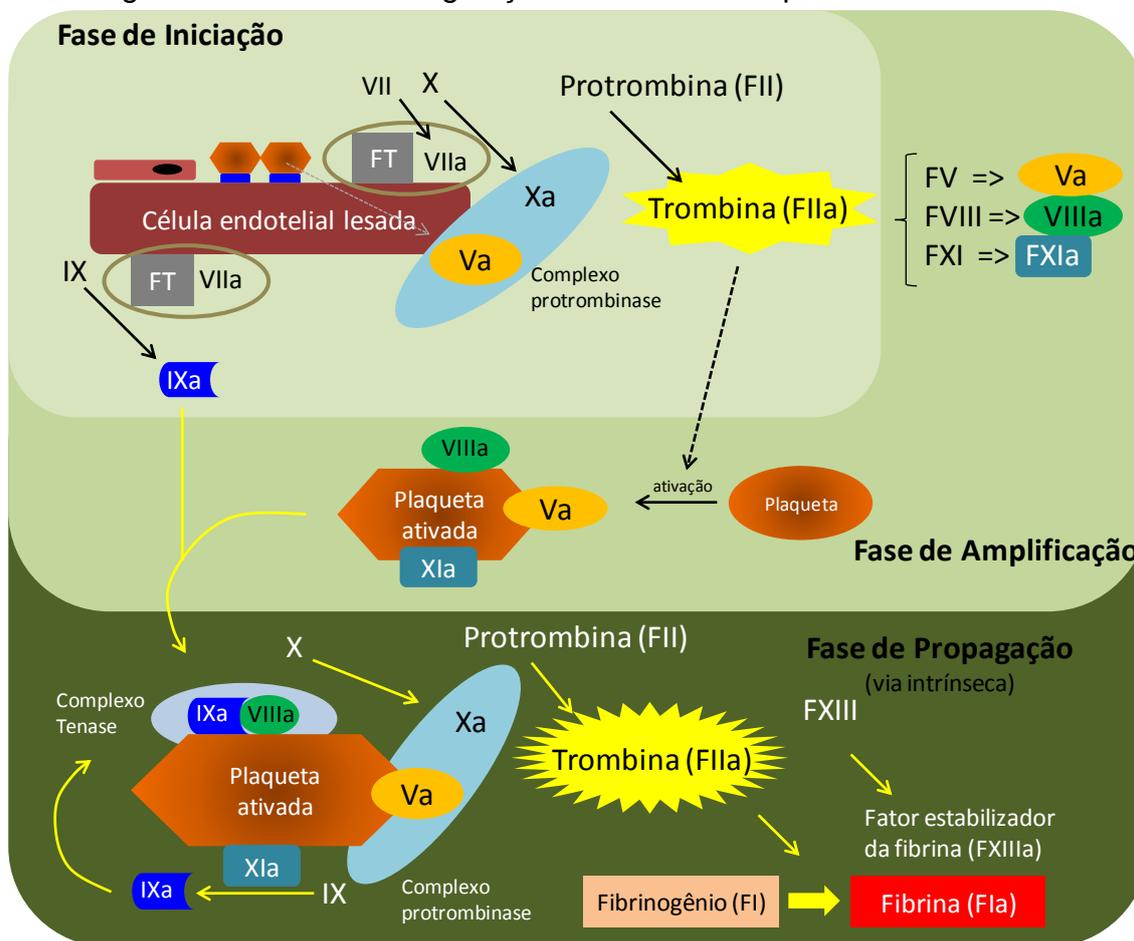
Fonte: RODRIGUES; CASTILHO-FERNANDES; FONTES, 2012.

Por último a fibrinólise é um processo por meio do qual ocorre a dissolução do coágulo de fibrina, visando reestabelecer o fluxo sanguíneo normal evitando a formação de trombos. O plasminogênio circulante no sangue adere ao coágulo formado, e por meio do ativador do plasminogênio tecidual (t-PA) e do ativador do plasminogênio urocina (u-PA) converte o plasminogênio em plasmina, sendo a plasmina responsável por degradar o polímero de fibrina em produtos de degradação da fibrina, dentre eles o D-dímero que é um parâmetro laboratorial usado para diagnóstico da trombose. O inibidor do ativador do plasminogênio (PAI) inibe o ativador do plasminogênio tecidual e urocina para que não ocorra constantemente a degradação do coágulo de fibrina e inibe também a plasmina. A α 2-antiplasmina também inibe a formação da plasmina (ZAGO, FALCÃO, PASQUINI, 2013).

Esse modelo da coagulação funciona perfeitamente *in vitro* mas não consegue explicar tudo o que acontece *in vivo*, devido a isso foi proposto um novo modelo baseado em superfícies celulares (Figura 2), segundo o qual as reações ocorrem simultaneamente e não sequencialmente. Este modelo é

dividido em fases que são: iniciação, amplificação, propagação e finalização (FERREIRA et al, 2010; HOFFMAN M, 2003).

Figura 2: Modelo da coagulação baseado em superfícies celulares.



Fonte: Adaptado de (HOFFMAN M, 2003)

A fase de iniciação tem início quando a célula endotelial sofre uma lesão e expõe o fator tecidual (FT) que entra em contato com o FVII, na presença de cálcio, presente na circulação sanguínea o ativando. Após esta ativação ocorre a formação de um complexo FVIIa, FT e cálcio que irá ativar pequenas quantidades de FIX e FX. Na superfície da célula que expressa o FT, o FXa formará o complexo protrombinase juntamente com o seu cofator, FVa. Esse complexo é responsável por transformar pequenas quantidades de protrombina (Fator II) em trombina, que apesar de não ser capaz de completar a formação do coágulo de fibrina é de fundamental importância para a fase de amplificação da coagulação (FERREIRA et al, 2010).

A fase de amplificação é estimulada pela trombina gerada na fase de iniciação juntamente com o dano vascular que permite que as plaquetas e o FVIII-FvW passem para o compartimento extravascular, a trombina produzida ativa o FVIII em FVIIIa e promove sua dissociação do FvW, e converte o FIX em FIXa. A trombina atua nos fatores da coagulação e nas plaquetas e uma vez formada pode deslocar-se das células portadoras de FT até às plaquetas locais, onde se liga ao receptor GPIb, iniciando a fase de amplificação. A ligação da trombina às plaquetas permite a interação da mesma com outros componentes da superfície plaquetária com a consequente clivagem da proteína PAR-1, levando à intensificação da atividade procoagulante plaquetária iniciada durante o fenômeno de adesão (FERREIRA et al, 2010; HOFFMAN M, 2003; ZAGO, FALCÃO, PASQUINI, 2013).

A fase de propagação ocorre nas plaquetas ativadas. O FIXa, gerado na fase de iniciação liga-se ao FVIIIa na superfície plaquetária formando o complexo tenase, esse complexo converte grande quantidade de FX em FXa e o FXa juntamente com o FVa e Ca^{2+} forma o complexo protrombinase que converte uma grande quantidade de prótrombina em trombina que promovem a conversão do fibrinogênio em monômeros de fibrina que dará origem ao tampão plaquetário inicial, e o FXIII estabiliza a fibrina formando o coágulo de fibrina (FERREIRA et al, 2010).

A fase de finalização é semelhante ao que ocorre na fibrinólise descrito anteriormente, tem como objetivo limitar a formação do coágulo ao local lesado impedindo que ocorra a oclusão do vaso. Para que haja o controle da formação do coágulo existem quatro anticoagulantes naturais: o inibidor da via do fator tecidual (TFPI), a proteína C (PC), a proteína S (PS) e a antitrombina (AT) (HOFFMAN M, 2003).

O controle da coagulação ocorre em diferentes níveis do processo da coagulação. O TFPI regula a fase inicial da etapa de iniciação da coagulação, forma um complexo quaternário FT/FVIIIa/FXa/TFPI que torna os fatores inativos limitando assim a coagulação. A proteína C e a proteína S inativam os fatores procoagulantes FVa e FVIIIa, sendo a proteína S um cofator para a proteína C e tanto a proteína C quanto a S são dependentes da vitamina K. A antitrombina inibe a atividade da trombina e dos fatores FIXa, FXa, FXIa e FXIIa (FERREIRA et al, 2010).

Os fatores da coagulação sanguínea II, VII, IX, X e as proteínas C e S são chamados de dependentes da vitamina K. Esses fatores são produzidos no fígado na forma inativa e precisam sofrer γ -carboxilação para serem funcionais. Esta γ -carboxilação tem a participação da vitamina K reduzida formando a vitamina K oxidada. A vitamina K na sua forma oxidada se transforma em vitamina K reduzida por ação da enzima vitamina K redutase. A vitamina K na sua forma reduzida atua então como coenzima na reação de gama carboxilação tornando esses fatores capazes de serem funcionais (ZAGO, FALCÃO, PASQUINI, 2013).

3.2 Trombose

A trombose é um distúrbio hemostático multicausal, que ocorre em virtude do desequilíbrio entre os fatores anticoagulantes e pró-coagulantes do sangue, ocasionando a formação de um trombo. A trombose pode ser arterial ou venosa, superficial ou profunda dependendo da região acometida. O trombo formado na trombose arterial é denominado de trombo branco devido ao fato de ser composto por plaquetas, e o trombo formado na TVP (Trombose venosa profunda) é denominado de trombo vermelho sendo a fibrina seu constituinte majoritário (BUCCIARELLI et al, 2015).

De acordo com Virchow, a fisiopatologia da TVP se deve a três fatores: alterações da parede do vaso, do fluxo sanguíneo e dos constituintes do sangue. As alterações na parede do vaso são importantes na patogenia da trombose arterial (aterosclerose) ao passo que o fluxo sanguíneo lento e alterações nos constituintes do sangue são importantes na patogenia da trombose venosa (KYRLE PA, Eichinger S; 2005).

Uma das maiores complicações da trombose é o desprendimento de trombos que por meio da circulação sanguínea podem atingir as artérias pulmonares causando a EP (Embolia pulmonar), sendo que também pode ocorrer embolia em outros vasos. O tromboembolismo venoso compreende a TVP e EP (SHEN et al, 2017).

No Brasil, o tromboembolismo venoso é a terceira doença cardiovascular mais comum na população, ocorrendo em aproximadamente uma a cada 100 pessoas por ano, com uma taxa de mortalidade até 25% ao ano (BUCCIARELLI et al, 2015).

3.3 Fatores de risco

São diversos os fatores de risco associados à TVP, podendo ser estes hereditários ou adquiridos. Entre os hereditários, mutações em genes que codificam os anticoagulantes naturais (proteína C, proteína S e antitrombina) levando a sua deficiência contribuem para o surgimento da TVP (FAIONI et al, 1997). A mutação no gene que expressa o fator V, levando ao aparecimento do fator V de Leiden e a mutação do gene da protrombina (fator II G20210A), em heterozigose, são os que mais acometem os pacientes. Dados da literatura mostram que o fator V de Leiden e mutação do gene da protrombina também são os fatores de risco mais prevalentes nos pacientes com trombose venosa superficial o que condiz com os achados para TVP (SOBREIRA et al, 2017).

Em relação aos fatores adquiridos, a TVP pode estar associada a traumas extensos, cirurgias, imobilização prolongada dos membros inferiores (SHEN et al, 2017), obesidade, câncer, uso de hormônios presente nos contraceptivos orais e também na reposição hormonal realizada por algumas mulheres no período da menopausa, gravidez e puerpério (EDWARDS, LESSING, FORD, 2017). Além disso, a idade superior a 40 anos, tabagismo, ocorrência de evento trombótico anterior, policetemia vera, alcoolismo e o sexo feminino aumentam o risco de TVP, sendo que o risco de sua ocorrência aumenta quando estão associados mais de um destes fatores (EDWARDS, LESSING, FORD, 2017; FINESCHI et al, 2012; TEFFERI, BARBUI, 2015).

Além destes fatores, já foi observada uma associação entre trombose e a síndrome do anticorpo antifosfolípide (SAF), sendo que nos pacientes portadores desta síndrome autoimune há uma maior frequência de eventos vaso oclusivos (ISHIKURA et al, 2004).

Segundo Bucciarelli et al (2015), há uma associação entre o RDW (índice de anisocitose eritrocitária) e o aumento do risco de trombose, pacientes com alto RDW, acima de 14,6%, são 2,5 vezes mais propensos a desenvolver tromboembolismo venoso, entretanto os mecanismos desta associação são desconhecidos.

Estudos mostram que o grupo sanguíneo ABO tem uma grande influência sobre a hemostasia uma vez que é um determinante dos níveis plasmáticos do FvW e do Fator VIII. Já foi demonstrado por estudos de

associação genotípica que genótipos ricos em antígenos H (grupo sanguíneo O) apresentam menor incidência de TEV em comparação com genótipos pobres em antígeno H, estabelecendo o tipo sanguíneo ABO como importante fator de risco para TEV. Desta forma os pacientes com grupo sanguíneo não O foram classificados como mais propensos a desenvolver trombose. O FvW atua como um transportador específico do fator VIII (FVIII) protegendo-o de degradação proteolítica. Assim, pacientes com diferentes níveis de FvW podem ter consequentemente diferentes níveis de fator VIII. Níveis mais elevados de FvW podem levar a uma maior adesão e agregação plaquetária aumentando a chance da ocorrência do estado trombótico e de eventos tromboembólicos, o que vai depender da isoforma do FvW, sendo que em condições normais o FvW não se liga às plaquetas pois os receptores estão escondidos. (DENTALI et al, 2014).

Segundo Martineli et al (2016), o uso de contraceptivos orais por mulheres com idade igual ou inferior a 30 anos e no primeiro ano de uso aumenta o risco de TEV. O risco aumentado de tromboembolismo venoso é atribuível a dose de estrogênio e de progestogênio do medicamento. O risco se agrava quando há associação com outros fatores como alto IMC (Índice de massa corporal), fatores hereditários, entre outros. Foi mostrado também que o aumento do risco de TEV diminui ao longo do tempo nas mulheres que usam anticoncepcionais orais. Dessa forma, demonstrando que a duração do uso de contraceptivos orais influencia no risco de desenvolver TVP em mulheres jovens, quanto maior o tempo de uso do anticoncepcional menor o risco de desenvolver TVP. Além disso, de acordo com Glueck et al (2015), a terapia com testosterona associada a fatores de risco pré existentes, se torna um fator de risco para a TVP e EP.

O câncer foi reconhecido como um importante fator de risco para TEV, aumentando o risco em aproximadamente 6 a 10 vezes, sendo a associação entre o câncer e TEV conhecida como síndrome de Trousseau. O câncer de pulmão é o que leva a uma maior taxa de incidência de TEV seguido do câncer de ovário. O risco aumenta em pacientes que se encontram no estágio mais avançado da doença e que recebem quimioterapia (NAITO et al, 2016; NAIR et al, 2015; FALANGA et al, 2017).

Foi relatado por Saghazadeh, Hafizi, Rezaei (2015), que a inflamação pode ser tanto uma causa como consequência de TEV, sendo importante a resposta inflamatória na resolução do trombo. Citocinas pró-inflamatórias, como IL-1, IL-6 e TNF- α induzem a expressão do fator tecidual e promovem um estado pró-coagulante, tendo a IL-6 um papel central na indução da coagulação além de diminuir os níveis de AT (antitrombina) e também da PC (proteína C). Os glicocorticoides (esteroides) aumentam os níveis de fatores pró-trombóticos como FT, moléculas de adesão e o FvW, favorecendo desta forma um estado trombótico.

3.4 Diagnóstico

O diagnóstico da TVP pode ser realizado por meio das manifestações clínicas juntamente com a realização de exames complementares como exames de imagem, dosagem do D-dímero, exame de ultrassom Doppler entre outros (BERNARDI, CAMPORESE, 2017).

Os sintomas mais comuns da TVP são inchaço, edema, eritema, que são percebidos após a instalação da patologia, por isso é importante o diagnóstico precoce para instituir o tratamento e evitar complicações como a embolia pulmonar ou de outros vasos e a síndrome pós trombótica. Sendo muitas vezes a presença desses sintomas o motivo pelo qual o paciente busca um médico (SARTORI et al, 2015).

Técnicas de imagem invasiva, como a venografia, embora considerado "padrão ouro" para o diagnóstico de TVP, são raramente usadas na prática clínica. A ultrassonografia com doppler é a mais utilizada por ser um método de imagem não invasivo e preciso. Após a confirmação do diagnóstico o tratamento deve ser instituído levando sempre em consideração a terapêutica medicamentosa para cada paciente. Uma outra opção é a dosagem do D-dímero, que é o principal produto da degradação da fibrina e é um marcador que encontra-se aumentado em pacientes com trombose venosa. Exames imunológicos, ensaios imunoenzimáticos, também podem ser utilizados para encontrar a causa da trombose, além de mutações genéticas por PCR (reação em cadeia da polimerase) (BERNARDI, CAMPORESE, 2017).

Existe um escore denominado Escore de Wells, baseado em sinais e sintomas, que categoriza os pacientes com baixa, moderada ou alta

probabilidade de ocorrência de TVP. De acordo com a probabilidade de o paciente vir a ter TVP ele é direcionado para a realização de exames de diagnóstico específicos, por exemplo, em pacientes que apresentam probabilidade baixa recomenda-se a realização do teste do D-dímero e eco Doppler colorido. Já em pacientes com probabilidade moderada e alta, recomenda-se iniciar a investigação com eco Doppler colorido e depois realiza o teste do D-dímero (FAUSTO MIRANDA, J. R. et al, 2015).

3.5 Tratamento

O tratamento visa evitar a propagação do evento trombótico, minimizando o risco da ocorrência de embolia, da recorrência do fenômeno e possibilitando a restauração do fluxo sanguíneo nos vasos. Geralmente o tratamento é realizado em um período de no mínimo três meses (SOBIERAJ et al, 2015).

Segundo Reardon et al (2012), o tratamento inicial na fase aguda envolve o uso de anticoagulantes para prevenir a expansão e recorrência do trombo. Para pacientes com TVP sintomática, os objetivos do tratamento devem ser para evitar a formação de novos trombos, para limitar os danos às válvulas venosas, e para abolir o risco de EP. Para pacientes com EP sintomática, os objetivos são redução rápida ou remoção da carga embólica e prevenção de embolia regional com a insuficiência circulatória resultante.

Existem diversos tipos de anticoagulantes, dentre eles os parenterais: heparina não fracionada (HNF) – intravenosa, heparina de baixo peso molecular (HBPM) e fondaparinux – subcutânea. A heparina de baixo peso molecular continua a ser o medicamento amplamente aceito para a prevenção de TEV após grandes cirurgias ortopédicas, porém seu uso a longo prazo pode causar osteoporose. De acordo com Tang et al (2017), a instituição do tratamento em pacientes que foram submetidos a cirurgias ortopédicas (fator de risco) é importante pois pode reduzir a incidência, custos médicos e mortalidade associada com TEV. Estudos mostraram que, na ausência de prevenção de TEV, o risco de incidência pós operatória de TEV pode atingir de 40% a 60% (TANG et al, 2017).

Já os anticoagulantes orais são representados pelos antagonistas da vitamina K (AVKs) e atualmente pelos novos anticoagulantes orais que são

inibidores diretos da trombina e do fator X ativado (Xa) (FEBRES, MANTECA, 2017). A anticoagulação oral é o tratamento de escolha para TVP buscando reduzir a mortalidade e a recorrência do evento trombótico e suas complicações. A abordagem comum da TVP é baseada na anticoagulação parenteral (heparina de alto peso molecular, heparina de baixo peso molecular e fondaparinux) para os primeiros 5 e 10 dias seguidos por AVKs por um período que varia dependendo das características clínicas do paciente. Os AVKs apresentam várias interações com alimentos e medicamentos e apresentam um início lento de ação, devendo a terapia anticoagulante ser monitorada periodicamente e a dose ser ajustada quando necessário. Este monitoramento deve ser realizado através do ajuste do RNI (Razão normalizada internacional) (FEBRES, MANTECA, 2017).

Os anticoagulantes orais inibidores diretos da trombina e do fator Xa (dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban), são drogas com perfil farmacocinético mais favorável, apresentando uma ampla janela terapêutica e efeito anticoagulante previsível, além de poucas interações com outros medicamentos, não havendo necessidade de monitoramento periódico da anticoagulação (FEBRES, MANTECA, 2017).

Para determinar o tempo do tratamento deve-se levar em conta a relação risco-benefício, sendo que o tratamento de curta duração (pelo menos três meses) deve ser baseado em fatores de risco transitórios enquanto tratamentos mais longos devem ser baseados em fatores de risco permanentes/hereditários ou TVP idiopática ou EP (FEBRES, MANTECA, 2017).

Os filtros de veia cava inferior (FVCI) também podem ser usados na trombopprofilaxia de pacientes com risco de EP, individualmente ou associados à anticoagulação quando na presença de alto risco de EP. FVCI quando usado juntamente com anticoagulantes ou compressão mecânica (meias elásticas) é medida preventiva de EP, sendo o FVCI utilizado também quando o paciente não tolera os anticoagulantes ou quando eles oferecem risco de hemorragia. Sendo melhores os resultados alcançados quando o uso do filtro é a curto prazo, devido aos efeitos adversos causados pelo mesmo como migração do dispositivo, infecção, recorrência de TVP e incapacidade de recuperar o dispositivo (SALEH, EL-OTHMANI, 2017).

3.6 Mecanismo de ação dos fármacos

Os anticoagulantes administrados por via parenteral (endovenosa - heparina não fracionada ou subcutânea – HBPM: enoxaparina, nadroparina, dalteparina, tinzaparina) são também chamados de inibidores indiretos da trombina pois não tem atividade anticoagulante intrínseca e atuam como potencializadores da ação da antitrombina. Esses fármacos atuam por meio da ligação à antitrombina (AT) acelerando a taxa na qual esta inibe algumas proteases da coagulação, HNF inibe trombina ou Fator IIa, Fator IXa, Fator Xa, Fator XIa e Fator XIIa e HBPM inibe o Fator Xa em uma extensão maior do que a que inibe o Fator IIa. O fondaparinux, administrado por via subcutânea, é um inibidor indireto do FXa (BRUNTON, CHABNER, KNOLLMANN, 2012).

Para que ocorra a inativação da trombina mediada pela AT, a HBPM deve se ligar simultaneamente à trombina e à AT. A capacidade de inativação da trombina é afetada pelo tamanho da cadeia da heparina, como as HNF possuem cadeia maior estas conseguem catalisar a inativação da trombina enquanto as HBPMs por possuírem cadeia menor apresentam menor atividade anti fator IIa (trombina). Já a capacidade de inativação do fator Xa não depende da extensão da cadeia, pois é independente da ligação do FXa com a heparina (ZAGO, FALCÃO, PASQUINI, 2013).

As heparinas, cujo peso molecular varia de 3.000 a 40.000, são administradas por via endovenosa ou subcutânea devido ao fato de não serem absorvidas por via oral, as heparinas administradas por via endovenosa necessitam de uma menor dose em relação às administradas por via subcutânea devido à maior biodisponibilidade quando é administrada por meio da via endovenosa, sendo a via endovenosa utilizada quando é necessário um efeito anticoagulante imediato. As heparinas possuem um antídoto capaz de reverter o seu efeito que é a protramina, já os anticoagulantes orais inibidores diretos do fator Xa e IIa (trombina) não possuem um antídoto. Entre os efeitos adversos da heparina além de sangramentos, pode levar à ocorrência de trombocitopenia induzida pela heparina (TIH), o que ocorre com o uso das HNFs e não é observado com as HBPMs, e osteoporose, a ligação da heparina aos osteoblastos favorece a lise óssea, o que pode ser a causa da osteoporose (DA SILVA, Pedro Marques; 2012).

As heparinas possuem dois mecanismos de metabolismo e excreção. O primeiro é chamado de metabolismo rápido e saturável, que é quando o medicamento é rapidamente internalizado pelas células endoteliais e do sistema retículo endotelial e é degradado, sendo o restante da heparina metabolizado pelo rim por um processo mais lento porém não saturável (ZAGO, FALCÃO, PASQUINI, 2013).

A dalteparina, uma heparina de baixo peso molecular administrada por via subcutânea, difere das heparinas não fracionadas pela estrutura e tamanho molecular, possuindo peso molecular médio de 4.000 a 5.000 o que corresponde a um terço do peso molecular da heparina não fracionada. Quando comparadas com as HNFs, as HBPMs apresentam resposta anticoagulante mais previsível o que se deve à sua menor interação com proteínas plasmáticas e também oferecem menor risco de osteoporose ao paciente devido à sua menor interação com os osteoblastos e consequente lise óssea (MACIEL, Renato; 2002). Sendo que não existe nenhuma maneira capaz de neutralizar o efeito anticoagulante das HBPMs (ZAGO, FALCÃO, PASQUINI, 2013).

Os antagonistas da vitamina K, tendo como principal representante a varfarina, são também denominados de anticoagulantes cumarínicos. Esses fármacos inibem a gama carboxilação dos fatores dependentes de vitamina K (II, VII, IX e X) e também das proteínas C e S, ao inibir competitivamente a vitamina K epóxido redutase inibindo assim a conversão do epóxido da vitamina K oxidada na sua forma reduzida. A vitamina K reduzida serve como um cofator para a gama glutamilcarboxilase que catalisa o processo de gama carboxilação dos fatores II, VI, IX e X. A varfarina liga-se fortemente às proteínas plasmáticas (80-97%) como a albumina, sendo a fração livre a sua forma ativa, seu pico de concentração plasmática é atingido entre 2 e 8 horas, sendo a maior parte de sua absorção realizada na porção proximal do intestino delgado. Seu metabolismo é realizado no fígado e sua excreção é realizada em maior parte por via renal mas também pela bile (KATZUNG, TREVOR, 2017).

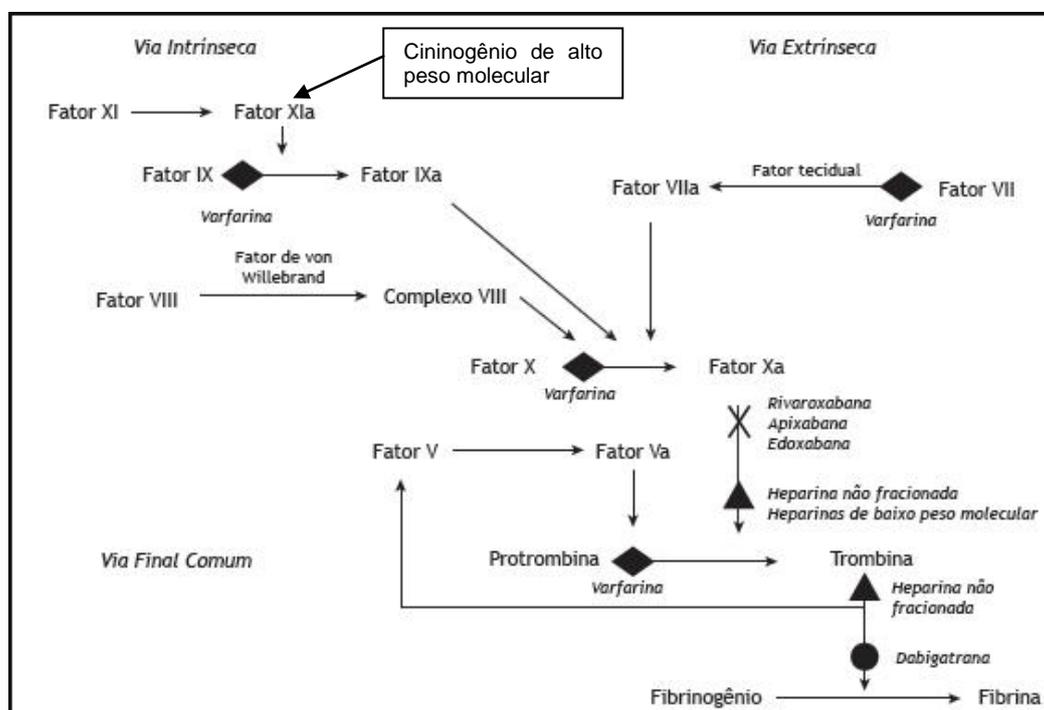
Os fármacos representados pelos novos anticoagulantes orais atuam inibindo de forma direta o fator Xa e a trombina, ou seja, são inibidores enzimáticos catalíticos. Dabigatrana é inibidor direto da trombina (ou fator II) e rivaroxabana, apixabana e edoxabana são inibidores diretos do fator Xa. A

farmacocinética do dabigatrana pode ser alterada pelo uso concomitante de fármacos que interagem com a glicoproteína P. Devido ao fato deste medicamento não ser metabolizado pelas enzimas do sistema citocromo P450 mas ser substrato do sistema de transporte da glicoproteína P, a maior parte de sua eliminação é feita pela via renal e o restante pela bile. Não existe antídoto específico para neutralizar a ação da dabigatrana, mas devido ao fato de cerca de 35% do medicamento se ligar a proteínas plasmáticas, ele consegue ser retirado do plasma por hemodiálise caso haja excesso do medicamento ou sangramento grave (FERNANDES et al, 2016).

Apixaban e rivaroxaban são metabolizados pelas enzimas do sistema citocromo P450 e também são afetados por medicamentos que interagem com a glicoproteína P por serem substrato para essa glicoproteína. A eliminação pode ser realizada por via renal e fecal, e não existe antídoto específico para esses medicamentos (ZAGO, FALCÃO, PASQUINI, 2013).

A figura 3 mostra o local de ação, na cascata da coagulação, de cada um dos medicamentos abordados anteriormente.

Figura 3: Local de ação dos anticoagulantes.



Fonte: FERNANDES et al, 2016.

3.7 Controle da anticoagulação

Os antagonistas da vitamina K (AVKs), devido às diversas interações que possuem com outros medicamentos e alimentos, necessitam de um monitoramento laboratorial da terapia para que seja ajustada a dose a ser administrada (SHIMIZU et al, 2018). O monitoramento da anticoagulação com AVKs é realizada por meio do Tempo de Protrombina (TP) expresso em razão normalizada internacional (RNI). Sendo calculado da seguinte maneira: TP do paciente (numerador) dividido pelo TP do plasma controle (denominador) elevado ao ISI que é o Índice de Padronização Internacional, ou seja, $RNI = (TP \text{ paciente} / TP \text{ controle})^{ISI}$ (MOIZ et al, 2018).

O RNI é um método de padronização do tempo de protrombina com o objetivo de reduzir a variação no resultado de TP, entre os diferentes kits de diagnóstico. Sendo que o TP quando expresso em RNI elimina as possíveis variações devido a diferente sensibilidade dos reagentes disponíveis no mercado (ARAÚJO, DOMINGUES, VAN BELLEN; 2014).

O valor recomendado do RNI para pacientes sob o uso de AVKs deve ficar entre 2,0 a 3,0. Caso o valor do RNI esteja acima do valor desejado é indicado que seja reduzida a dose do anticoagulante oral pois indica maior risco de hemorragia ou recidiva do trombo, caso esse valor esteja abaixo do valor desejado é indicado o aumento da dose do anticoagulante oral, devido ao risco de novos eventos trombóticos (HOLBROOK et al, 2012).

4 METODOLOGIA

A fim de elencar o que existe de conhecimento sobre os diferentes medicamentos empregados no tratamento da Trombose Venosa Profunda, o presente trabalho foi conduzido sob a forma de revisão sistemática da literatura, cujo objetivo foi reunir e avaliar os achados a respeito deste assunto.

A busca dos artigos científicos foi realizada na base de dados eletrônica PubMed, no período de março de 2018 a maio de 2018.

Os descritores utilizados na busca foram em língua inglesa: *comparative direct oral anticoagulants*. Da literatura pesquisada, foram filtrados os artigos publicados nos últimos dezoito anos (de 2000 até 2018). Os artigos escolhidos incluem apenas o idioma inglês, originais e ensaios clínicos (*clinical trial*) que avaliavam os medicamentos usados para o tratamento da TVP.

Primeiramente, os artigos foram triados pela leitura do título e do resumo (*abstract*) a fim de avaliar a proximidade com a temática. Os artigos que se encaixaram na triagem foram lidos na íntegra para determinar se preenchiam os critérios de inclusão à pesquisa.

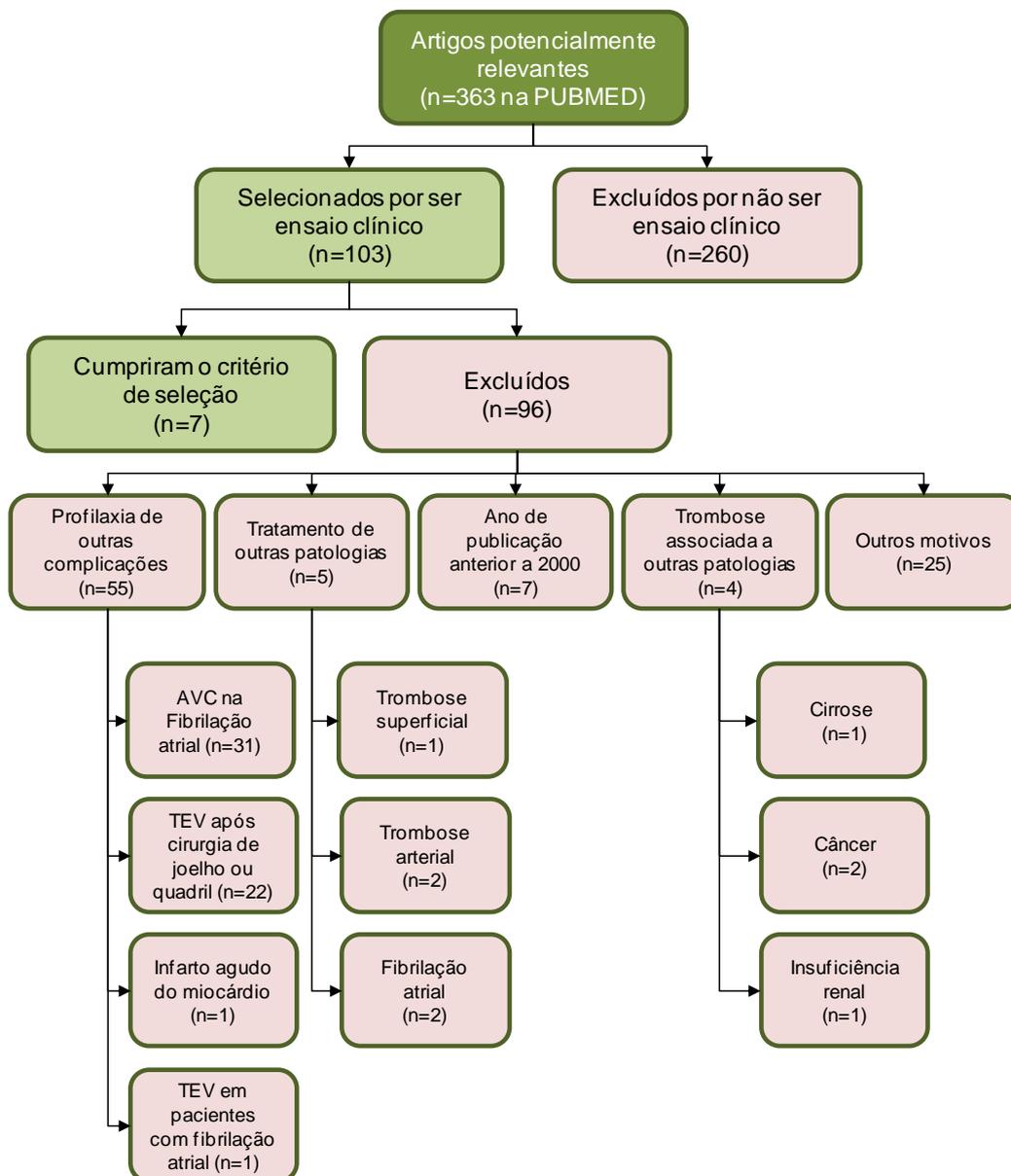
Foram excluídos da seleção, artigos anteriores ao ano de 2000, bem como em outros idiomas que não fossem inglês. Estudos sobre Trombose Venosa Superficial, Trombose Arterial, uso dos anticoagulantes para a prevenção de outras patologias que não a TVP e outros assuntos que não abordavam o tema desejado também foram excluídos.

5 RESULTADOS

5.1 Manuscritos selecionados

As buscas dos artigos sobre tratamento de TVP foi realizada na base de dados PubMed utilizando os descritores “*comparative direct oral anticoagulants*”. Dessa busca inicial foram encontrados 363 artigos. Posteriormente foram selecionados apenas os artigos que tinham como desenho epidemiológico o ensaio clínico (*clinical trial*), assim foram encontrados 103 artigos, e excluídos outros 260 manuscritos. Os critérios de inclusão foram: (i) ser artigo original; (ii) ter como assunto o tratamento de TVP, (iii) ser um ensaio clínico e (iv) ano de publicação entre 2000 e 2018. Nos 103 artigos previamente selecionados, foram aplicados os seguintes critérios de exclusão: (i) estudos avaliando anticoagulantes utilizados para profilaxia de outras complicações associadas à TVP, e não para a TVP (n=55); estudos avaliando o tratamento de outras patologias (n=5), ano de publicação anterior ao ano 2000 (n=7), artigos que avaliavam os anticoagulantes no tratamento da TVP associado à outras patologias (n=4). Além destes, foram excluídos outros 25 artigos por outros motivos, como por exemplo: o risco dos pacientes tratados com DOACs (novos anticoagulantes orais inibidores diretos do fator Xa e da trombina) e varfarina sofrerem um episódio de sangramento após extração dentária; avaliação da relação custo benefício do tratamento em ambiente ambulatorial dos pacientes com TVP e EP utilizando DOACs e AVKs; risco de infarto do miocárdio em pacientes com fibrilação atrial usando AVKs, aspirina ou DOACs; avaliação da adesão do paciente ao tratamento com AVKs e com os DOACs. Desta forma, foram selecionados para compor a revisão sete artigos que atenderam os critérios (Figura 4).

Figura 4: Resultados da busca e seleção dos artigos.



5.2 Janela terapêutica, ajuste de dose, interações e resposta dos pacientes aos diversos anticoagulantes

De acordo com os dados obtidos pelos artigos selecionados a janela terapêutica da varfarina é estreita, enquanto a dos medicamentos ximelagatran, edoxaban, dabigatrana, apixabana e rivaroxaban é mais ampla (ERIKSSON, H. et al; 2003; FIESSINGER, Jean-Noel et al; 2005; SAMAMA, Meyer M. et al; 2010; SCHULMAN, Sam et al; 2003; SCHULMAN, Sam et al; 2009; JUN, Min et al; 2017).

De acordo com JUN, Min et al; 2017 e SCHULMAN, Sam et al; 2009 a varfarina é um medicamento que necessita de ajuste de dose para que atinja um valor de RNI entre 2,0 e 3,0, estando ou não associada a outro anticoagulante. Já os novos anticoagulantes orais inibidores diretos do fator Xa e da trombina (Fator IIa) não necessitam deste ajuste, não sendo necessário o monitoramento da terapia anticoagulante por meio de exames laboratoriais. Entre estes medicamentos estão o ximelagatran, o edoxaban, a dabigatrana, a apixabana e rivaroxaban. Estes fármacos podem ser administrados uma ou duas vezes ao dia por via oral.

A varfarina apresenta interação com medicamentos e alimentos, o que contribui para a necessidade do monitoramento da terapia e ajuste da dose por meio de exame laboratorial (RNI). Os inibidores diretos da trombina (fator IIa) e do fator Xa (ximelagatran, edoxaban, dabigatrana, apixabana e rivaroxaban) apresentam menor interação com medicamentos e alimentos. A resposta dos pacientes ao tratamento com varfarina é variável já a resposta dos pacientes ao tratamento com DOACs (ximelagatran) apresenta pouca variabilidade (Tabela 1) (ERIKSSON, H. et al; 2003; FIESSINGER, Jean-Noel et al; 2005; JUN, Min et al; 2017; NAKAMURA, M. et al; 2015; SAMAMA, Meyer M. et al; 2010; SCHULMAN, Sam et al; 2003; SCHULMAN, Sam et al; 2009).

Tabela 5: Janela terapêutica, ajuste de dose, interações e resposta dos pacientes aos diferentes tipos de anticoagulantes.

Medicamento	Dose/Posologia	Janela terapêutica	Necessidade de ajuste da dose	Interação com medicamentos/alimentos	Resposta dos pacientes	Referências
Varfarina	Ajustada para RNI de 2,0 a 3,0	Estreita	Sim	Sim	Variável	JUN, Min et al; 2017; SCHULMAN, Sam et al; 2009
Dabigatrana Apixabana Rivaroxabana	Oral, 150 mg duas vezes ao dia	Não mencionado	Não Não Não	Não Não Não	Não mencionado	JUN, Min et al; 2017; SCHULMAN, Sam et al; 2009
Heparina (HBPM-enoxaprina ou HNF) + Edoxabano	60 mg 1 vez ao dia	Não mencionado	Não	Não	Não mencionado	NAKAMURA, M. et al; 2015
Heparina (enoxaparina) + Varfarina	SC, 1 mg / kg duas vezes ao dia, por 5 a 20 dias, seguido de varfarina com ajuste de RNI de 2,0 a 3,0	Não mencionado	Sim	Sim	Não mencionado	NAKAMURA, M. et al; 2015; FIESSINGER, Jean-Noel et al; 2005
HBPM (dalteparina) seguida por varfarina	200 Ukg ⁻¹ SC uma vez por dia por 2 semanas. Ajustada para RNI de 2,0 a 3,0	Estreita	Sim	Sim	Não mencionado	ERIKSSON, H. et al; 2003
Edoxaban	Uma dose oral de 60 mg (dois comprimidos de 30 mg)	Não mencionado	Não	Não	Não mencionado	SAMAMA, Meyer M. et al; 2010
Ximelagatran	24 mg, duas vezes ao dia	Ampla	Não	Não	Não mencionado	SAMAMA, Meyer M. et al; 2010; SCHULMAN, Sam et al; 2003
Ximelagatran	24, 36, 48 ou 60mg duas vezes ao dia	Ampla	Não	Não	Pouca variabilidade	ERIKSSON, H. et al; 2003; FIESSINGER, Jean-Noel et al; 2005

RNI: Razão normalizada internacional; HBPM: heparina de baixo peso molecular; mg: miligramas; kg: quilogramas; mL: mililitro; U: unidade; SC: subcutânea.

5.3 Ocorrência de sangramentos leves e hemorragias relacionadas aos anticoagulantes

Conforme mostrado na tabela 2 os pacientes tratados com varfarina tiveram mais episódios de sangramento leve em comparação com os pacientes tratados com edoxaban, dabigatrana, apixabana e rivaroxaban, apesar desta diferença ser sutil (JUN, Min et al; 2017; SCHULMAN, Sam et al; 2009; NAKAMURA, M. et al; 2015; FIESSINGER, Jean-Noel et al;2005). Já os pacientes tratados com ximelagatran tiveram episódios de sangramento semelhantes aos pacientes tratados com placebo (SAMAMA, Meyer M. et al; 2010; SCHULMAN, Sam et al; 2003).

Segundo NAKAMURA, M. et al; 2015 e FIESSINGER, Jean-Noel et al; 2005, a associação heparina+edoxabano levou a uma menor taxa de sangramento leve em comparação com a associação heparina+varfarina. Os pacientes tratados com HBPM (dalteparina) seguida por varfarina apresentaram sangramento leve semelhantes ao pacientes tratados com ximelagatran (24, 36, 48 ou 60mg duas vezes ao dia) (ERIKSSON, H. et al; 2003; FIESSINGER, Jean-Noel et al;2005). Quanto à ocorrência de hemorragias os pacientes tratados com varfarina apresentaram maior número de episódios hemorrágicos em comparação aos pacientes tratados com ximelagatran, edoxaban, dabigatrana, apixabana e rivaroxaban (ERIKSSON, H. et al; 2003; FIESSINGER, Jean-Noel et al;2005; JUN, Min et al; 2017; NAKAMURA, M. et al; 2015; SAMAMA, Meyer M. et al; 2010; SCHULMAN, Sam et al; 2003; SCHULMAN, Sam et al; 2009), enquanto os pacientes tratados com ximelagatran tiveram episódios hemorrágicos semelhantes ao grupo placebo (SAMAMA, Meyer M. et al; 2010; SCHULMAN, Sam et al; 2003). Além disso, a associação heparina+varfarina também apresentou maior número de episódios hemorrágicos do que os pacientes tratados com heparina+edoxabano (NAKAMURA, M. et al; 2015; FIESSINGER, Jean-Noel et al;2005). Em relação ao tratamento com HBPM (dalteparina) seguida por varfarina, os pacientes apresentaram maior número de episódios hemorrágicos em comparação aos pacientes tratados com ximelagatran (ERIKSSON, H. et al; 2003) (Tabela 2).

Tabela 6: Ocorrência de sangramentos leves e hemorragias relacionadas aos diversos tipos de anticoagulantes.

Medicamento	Dose/Posologia	Sangramento leve	Hemorragia	Referências
Varfarina	Ajustada à dose para atingir RNI de 2,0 a 3,0	Maior número de episódios em comparação com dabigatrana, apixabana, rivaroxabana	Maior número de episódios hemorrágicos em comparação com dabigatrana, apixabana, rivaroxabana	JUN, Min et al; 2017; SCHULMAN, Sam et al; 2009
Dabigatrana Apixabana Rivaroxabana	Oral, 150 mg duas vezes ao dia	Menor número de episódios em comparação com varfarina	Menor número de episódios hemorrágicos em comparação com varfarina	JUN, Min et al; 2017; SCHULMAN, Sam et al; 2009
Heparina (HBPM- enoxaprina ou HNF) + Edoxabano	60 mg ou 30 mg 1 vez ao dia	Menor taxa comparado com Heparina (enoxaparina) + Varfarina	Menor número de episódios hemorrágicos comparado com Heparina (enoxaparina) + Varfarina	NAKAMURA, M. et al; 2015
Heparina (enoxaparina) + Varfarina	Subcutânea, 1 mg / kg duas vezes ao dia, por 5 a 20 dias, seguido de varfarina com ajuste de RNI de 2,0 a 3,0	Maior taxa comparado com Heparina + Edoxabano	Maior número de episódios hemorrágicos comparado com Heparina + Edoxabano	NAKAMURA, M. et al; 2015; FIESSINGER, Jean-Noel et al;2005
HBPM (dalteparina) seguida por varfarina	200Ukg ⁻¹ por via subcutânea uma vez por dia, mas não excedeu 18.000U, 2 semanas. Ajustada para RNI de 2,0 a 3,0	Semelhantes à ximelagatran	Maior número de episódios hemorrágicos em comparação com ximelagatran	ERIKSSON, H. et al; 2003
Edoxaban	Uma dose oral de 60 mg (dois comprimidos de 30 mg)	Menor número de episódios em relação à ximelagatran	Menor número de episódios hemorrágicos em relação à ximelagatran	SAMAMA, Meyer M. et al; 2010
Ximelagatran	24 mg, duas vezes ao dia	Semelhante ao grupo placebo	Semelhante ao grupo placebo	SAMAMA, Meyer M. et al; 2010; SCHULMAN, Sam et al; 2003
Ximelagatran	24, 36, 48 ou 60 mg duas vezes ao dia	Semelhantes à dalteparina+varfarina	Menor número de episódios hemorrágicos em comparação com dalteparina+ varfarina	ERIKSSON, H. et al; 2003; FIESSINGER, Jean-Noel et al;2005

RNI: Razão normalizada internacional; HBPM: heparina de baixo peso molecular; mg: miligramas; kg: quilogramas; mL: mililitro; U: unidade; SC: subcutânea.

5.4 Toxicidade, mortalidade e efeitos adversos dos anticoagulantes

Em relação à toxicidade hepática dos anticoagulantes, foi observado que nos pacientes tratados com varfarina há um maior comprometimento hepático quando comparado aos tratados com edoxaban, dabigatran, apixabana e rivaroxaban. Este comprometimento hepático foi quantificado pela dosagem da enzima hepática alanina aminotransferase (ALT), sendo que o valor encontrado para esta enzima, nos pacientes tratados com varfarina, foi cerca de três vezes maior que o valor de referência (JUN, Min et al; 2017; SCHULMAN, Sam et al; 2009). Já os pacientes tratados com edoxaban não tiveram aumento das enzimas hepáticas e não houve toxicidade hepática (SAMAMA, Meyer M. et al; 2010), os pacientes tratados com enoxaparina/varfarina apresentaram um maior aumento nos valores de ALT em comparação aos tratados com ximelagatran (FIESSINGER, Jean-Noel et al; 2005; ERIKSSON, H. et al; 2003). HBPM (dalteparina) seguida por varfarina teve um aumento maior de ALT (53,2IU/L) em comparação com ximelagatran (25,8-29,7 IU/L) (ERIKSSON, H. et al; 2003). Os pacientes tratados com ximelagatran, 24 mg duas vezes ao dia, apresentaram uma maior elevação de ALT dos que os pacientes tratados com placebo (SAMAMA, Meyer M. et al; 2010; SCHULMAN, Sam et al; 2003).

A mortalidade foi semelhante em pacientes tratados com varfarina, edoxaban, dabigatran, apixabana e rivaroxaban (JUN, Min et al; 2017; SCHULMAN, Sam et al; 2009). Já em um estudo que comparou heparina+varfarina com ximelagatran, foi observado que nos pacientes tratados com heparina+varfarina a mortalidade foi maior (3,4%) em relação aos tratados com ximelagatran (2,3%) (FIESSINGER, Jean-Noel et al; 2005). Quando foi avaliado o ximelagatran em relação ao placebo, foi observado que o grupo de pacientes tratados com ximelagatran apresentou menor mortalidade em comparação com o grupo de pacientes tratados com placebo. Todos os pacientes avaliados tinham idade igual ou superior a 18 anos, sendo a proporção entre homens e mulheres semelhante (SCHULMAN, Sam et al; 2003).

De acordo com JUN, Min et al; 2017 e SCHULMAN, Sam et al; 2009, não houve diferenças significativas na frequência de quaisquer eventos adversos, exceto para dispepsia (desconforto abdominal, podendo ocorrer queimação, flatulência, entre outros efeitos) que ocorreu em 0,6% dos

pacientes tratados com varfarina em relação aos pacientes tratados com dabigatrana, apixabana e rivaroxaban (2,9%). Além disso, os pacientes tratados com varfarina apresentarem maior risco de sangramento do que os pacientes tratados com DOACs. Os pacientes tratados com Heparina + Edoxabano tiveram taxas menores de EA (efeitos adversos) e os pacientes tratados com Heparina+Varfarina tiveram maiores taxas. Em relação à taxa de eventos coronarianos graves foi observada menor taxa de eventos coronarianos graves nos pacientes tratados com heparina + varfarina e maior taxa nos pacientes tratados com ximelagatran (NAKAMURA, M. et al; 2015; FIESSINGER, Jean-Noel et al; 2005). O tratamento com HBPM (dalteparina) seguida por varfarina apresentou frequências de EA semelhantes ao grupo tratado com ximelagatran (dose oral - 24, 36, 48 ou 60mg duas vezes ao dia) (FIESSINGER, Jean-Noel et al; 2005; ERIKSSON, H. et al; 2003). Edoxaban (inibidor direto do fator Xa) apresentou menos efeitos adversos em comparação com ximelagatran (inibidor direto do fator IIa) (SAMAMA, Meyer M. et al; 2010).

Tabela 7: Toxicidade, mortalidade e efeitos adversos dos anticoagulantes.

Medicamento	Dose/Posologia	Toxicidade hepática/ALT	Mortalidade	Efeitos adversos	Referências
Varfarina	Ajustada à dose para atingir RNI de 2,0 a 3,0	Testes de função hepática anormais foram semelhantes aos pacientes tratados com dabigatrana; maior número de pacientes apresentaram nível de ALT superior a três vezes o limite superior do normal.	Semelhante em relação ao dabigatrana.	Maior risco de sangramento, dispepsia (0,6 %).	(JUN, Min et al; 2017) (SCHULMAN, Sam et al; 2009)
Dabigatrana Apixabana Rivaroxabana	Oral, 150 mg duas vezes ao dia	Testes de função hepática anormais foram semelhantes aos pacientes tratados com varfarina; menor número de pacientes apresentou nível de ALT superior a três vezes o limite superior do normal. Não houve toxicidade hepática.	Semelhante em relação à varfarina.	Menor risco de sangramento, não houve diferenças significativas na frequência de quaisquer eventos adversos, exceto para dispepsia (2,9%).	(JUN, Min et al; 2017) (SCHULMAN, Sam et al; 2009)
Heparina (HBPM- enoxaprina ou HNF) + Edoxabano	60 mg, 1 vez ao dia	Não mencionado	Não mencionado	Menor frequência	(NAKAMURA, M. et al; 2015)
Heparina (enoxaparina) + Varfarina	SC, 1 mg / kg duas vezes ao dia, por 5 a 20 dias, seguido de varfarina com ajuste de RNI de 2,0 a 3,0. Ajustada para RNI de 2,0 a 3,0	Maior número de pacientes com elevação de ALT em comparação com ximelagatran.	Maior (3,4%) em relação ao ximelagatran (2,3%).	Maior frequência, taxa menor de eventos coronarianos graves em relação ao ximelagatran.	(NAKAMURA, M. et al; 2015) (FIESSINGER, Jean-Noel et al;2005)

Continuação da tabela 3.

Medicamento	Dose/Posologia	Toxicidade hepática/ALT	Mortalidade	Efeitos adversos	Referências
HBPM (dalteparina) seguida por varfarina	200 Ukg ⁻¹ por via subcutânea uma vez por dia, mas não excedeu 18.000U, 2 semanas. Ajustada para atingir RNI de 2,0 a 3,0	Aumento maior (53,2 U/L) em comparação com ximelagatran (25,8-29,7 U/L).	Não mencionado	Frequências semelhantes aos pacientes tratados com ximelagatran.	(ERIKSSON, H. et al; 2003)
Edoxaban	Uma dose oral de 60 mg (dois comprimidos de 30 mg)	Não observou elevação nas enzimas hepáticas.	Não mencionado	Xa – menos efeitos adversos; tontura (n = 1), fadiga (n = 2) e afrontamento (n = 1).	(SAMAMA, Meyer M. et al; 2010)
Ximelagatran	24 mg, duas vezes ao dia	Elevação transitória do nível de ALT foi maior que no placebo.	Menor que no grupo placebo.	Ila – mais efeitos adversos. Hematúria foi observada em 6,2% em comparação com o grupo placebo (3,9%).	(SAMAMA, Meyer M. et al; 2010) (SCHULMAN, Sam et al; 2003)
Ximelagatran	Oral - 24, 36, 48 ou 60mg duas vezes ao dia	Aumento menor dos níveis de ALT em comparação com o grupo enoxaparina/varfarina.	Menor (2,3%) em relação enoxaparina/varfarina (3,4%).	Taxa maior de eventos coronarianos graves em relação à heparina (enoxaparina)+varfarina	(FIESSINGER, Jean-Noel et al; 2005) (ERIKSSON, H. et al; 2003)

RNI: Razão normalizada internacional; HBPM: heparina de baixo peso molecular; ALT: Alanina aminotransferase; mg: miligramas; kg: quilogramas; mL: mililitro; U: unidade; SC: subcutânea.

5.5 Inibição da progressão do trombo e redução do edema e da dor de acordo com o tipo de anticoagulante

Os pacientes incluídos nos estudos eram adultos com idade igual ou superior a 18 anos, a proporção entre pessoas do sexo masculino e feminino foram semelhantes (ERIKSSON, H. et al; 2003; FIESSINGER, Jean-Noel et al;2005; JUN, Min et al; 2017; NAKAMURA, M. et al; 2015; SAMAMA, Meyer M. et al; 2010; SCHULMAN, Sam et al; 2003; SCHULMAN, Sam et al; 2009).Os pacientes tratados com ximelagatran tiveram maior inibição na progressão do trombo do que os pacientes tratados com HBPM (dalteparina) seguida por varfarina. A redução da dor e edema foi semelhante nos dois grupos de pacientes, tratados com ximelagatran e tratados com HBPM (dalteparina) seguida por varfarina (Tabela 4) (FIESSINGER, Jean-Noel et al;2005) (ERIKSSON, H. et al; 2003).

Tabela 8: Regressão e progressão do trombo, redução da dor e edema de acordo com o tipo de anticoagulante.

Medicamento	Dose/Posologia	Idade	Sexo	Inibição da progressão do trombo	Redução de dor e edema	Referências
Varfarina	Ajustada à dose para atingir RNI de 2,0 a 3,0	≥18 anos	Proporção semelhante	Não mencionado	Não mencionado	(JUN, Min et al; 2017) (SCHULMAN, Sam et al; 2009)
Dabigatrana Apixabana Rivaroxabana	Oral, 150 mg duas vezes ao dia	≥18 anos	Proporção semelhante	Não mencionado	Não mencionado	(JUN, Min et al; 2017) (SCHULMAN, Sam et al; 2009)
Heparina (HBPM- enoxaprina ou HNF) + Edoxabano	60 mg 1 vez ao dia	≥18 anos	Proporção semelhante	Não mencionado	Não mencionado	(NAKAMURA, M. et al; 2015)
Heparina (enoxaparina) + Varfarina	Subcutânea, 1 mg / kg duas vezes ao dia, por 5 a 20 dias, seguido de varfarina com ajuste de RNI de 2,0 a 3,0	≥18 anos	Proporção semelhante	Não mencionado	Não mencionado	(NAKAMURA, M. et al; 2015) (FIESSINGER, Jean-Noel et al;2005)
HBPM (dalteparina) seguida por varfarina	200Ukg ⁻¹ por via subcutânea uma vez por dia, mas não excedeu 18.000U, 2 semanas. Ajustada para atingir RNI de 2,0 a 3,0	Entre 18 e 85 anos	Proporção semelhante	Menor (3%) em comparação com ximelagatran (8%).	Semelhantes em comparação com ximelagatran.	(ERIKSSON, H. et al; 2003)
Edoxaban	Uma dose oral de 60 mg (dois comprimidos de 30 mg)	65-75 anos	Não mencionado	Potencial antitrombótico bom	Não mencionado	(SAMAMA, Meyer M. et al; 2010)
Ximelagatran	24 mg, duas vezes ao dia	65-75 anos e > 18 anos	Proporção semelhante	Potencial antitrombótico bom	Não mencionado	(SAMAMA, Meyer M. et al; 2010) (SCHULMAN, Sam et al; 2003)
Ximelagatran	Oral - 24, 36, 48 ou 60mg duas vezes ao dia	18 anos ou mais Entre 18 e 85 anos	Proporção semelhante	Maior (8%) em comparação com HBPM (dalteparina) associada à varfarina (3%).	Semelhantes nos dois grupos (ximelagatran e HBPM/dalteparina seguida de varfarina), um paciente apresentou dor intensa.	(FIESSINGER, Jean-Noel et al;2005) (ERIKSSON, H. et al; 2003)

RNI: Razão normalizada internacional; HBPM: heparina de baixo peso molecular; mg: miligramas; kg: quilogramas; mL: mililitro;U: unidade; SC: subcutânea.

6 DISCUSSÃO

O tromboembolismo venoso, compreendido pela trombose venosa profunda e embolia pulmonar ocasiona um grande número de mortes no Brasil e no mundo. A terapia farmacológica da TVP vem apresentando avanços com o surgimento de novos fármacos que atuam de forma seletiva sobre determinados fatores da coagulação, o que implica em uma menor necessidade de controle laboratorial da terapia e menor risco de sangramentos para o paciente. Diante do exposto, mostra-se importante a realização de estudos que busquem um maior conhecimento dos novos medicamentos que surgiram e avaliem os benefícios obtidos no tratamento com esses medicamentos em comparação com os que já estavam disponíveis anteriormente no mercado.

Por muito tempo os medicamentos cujo mecanismo de ação era antagonizar a atividade vitamina K foram os de primeira escolha para o tratamento do TEV, juntamente com as heparinas, até que surgiram os novos anticoagulantes orais inibidores diretos do fator IIa (trombina) e do fator Xa. Os AVKs, também administrados por via oral, são utilizados desde a descoberta do dicumarol (1941) e da varfarina. Esses fármacos atuam em diversos fatores (4 fatores) da cascata da coagulação, reduzindo os níveis funcionais dos fatores II, VII, IX e X, que são os fatores que dependem da vitamina K para se tornarem funcionais. O nível de cada um desses fatores é reduzido em uma extensão diferente, o que pode contribuir para a dificuldade em prever seu efeito anticoagulante. Devido a isso a resposta dos pacientes a esses medicamentos não é previsível, apresentando uma grande variabilidade intra e interindividual o que dificulta sua eficácia, segurança e utilização (ANSELL, J; 2007).

A janela terapêutica de um medicamento refere-se à faixa entre a dose mínima e máxima eficaz. A varfarina apresenta uma janela terapêutica estreita devido às várias interações com medicamentos e alimentos, o que pode alterar o seu perfil farmacocinético, enquanto os DOACs não têm muitas interações com alimentos e medicamentos o que os possibilita uma ampla janela terapêutica (ANSELL, J; 2007). A dosagem de varfarina utilizada para que seja alcançado o índice terapêutico (RNI entre 2,0 a 3,0) pode variar de 2,5 até 10

mg por dia, e geralmente o tratamento é iniciado com uma dose de 5 mg por dia e depois monitorado por meio do RNI para avaliar a necessidade do ajuste da dose, sendo a dose utilizada na manutenção do tratamento menor que a dose utilizada no início do mesmo. Quanto maior o tempo em que o RNI se encontrar dentro da faixa terapêutica menor é o risco do paciente sofrer algum evento adverso (ZAGO, FALCÃO, PASQUINI, 2013).

A varfarina interage com vários medicamentos e alimentos que podem aumentar ou diminuir seu efeito anticoagulante, devido a alterações causadas na absorção, ligação a proteínas plasmáticas, metabolismo e excreção. Entre os alimentos que diminuem ou até eliminam seu efeito se encontram certos alimentos ricos em vitamina K, especialmente vegetais de folhas verdes. Em contrapartida o efeito anticoagulante da varfarina pode ser aumentado e levar até a ocorrência de sangramentos quando usada concomitante com medicamentos fitoterápicos como, por exemplo, ginseng, alho, ginkgobiloba, além de certas doenças também interferirem no efeito deste medicamento (câncer, insuficiência cardíaca, doença hepática entre outros, podem aumentar seu efeito enquanto edema, hiperlipidemia e hipotireoidismo podem diminuir a resposta anticoagulante à varfarina) (HAWKINS, David; 2004). Interessantemente, o efeito anticoagulante da varfarina não ocorre nos dias iniciais do tratamento uma vez que este medicamento não atua sobre os fatores ativados, sua atuação será nos fatores que sofrerão a reação de carboxilação, o que retarda seu início de atividade terapêutica. Por outro lado, a proteína C, um anticoagulante natural que tem como cofator a proteína S e também é dependente da vitamina K, é eliminada mais rapidamente da circulação que os fatores da coagulação. Assim, os AVKs ao antagonizarem a ação da vitamina K levam a um estado pró trombótico no início do tratamento, necessitando a administração de outro anticoagulante por via parenteral, como a heparina, nos primeiros dias do tratamento (geralmente por cinco dias). Este período se deve ao tempo de meia vida do fator II (protrombina) que é de aproximadamente três dias, sendo este o fator que apresenta o maior tempo de meia vida dentre os fatores dependentes da vitamina K. Assim é garantindo que a anticoagulação seja instituída e o paciente não esteja exposto a um estado pró trombótico no início da terapia e agrave mais o seu quadro clínico (DA SILVA, Pedro Marques; 2012).

Os novos anticoagulantes orais atuam inibindo fatores específicos da cascata da coagulação como o fator IIa (trombina) e o Xa, devido à essa especificidade esses medicamentos apresentam vantagens como a não necessidade de ajuste da dose e monitoramento da anticoagulação; menor variabilidade de resposta dos pacientes; menor risco de sangramento e efeitos adversos; apresentando também uma janela terapêutica mais ampla e farmacocinética e farmacodinâmica favorável (WEITZ, J. I; 2007).

O fator Xa têm se mostrado como um alvo mais interessante para a inibição da coagulação que o fator IIa (trombina). Isto porque o fator IIa é agonista do processo de ativação plaquetária e a inibição da trombina não apenas impede a formação de fibrina, mas também bloqueia a amplificação da coagulação mediada pela trombina, refletindo em maior número de efeitos adversos quando comparado aos pacientes que utilizaram os inibidores do fator Xa. Além disso, o fator II também atua na via da proteína C, que é um anticoagulante natural, quando se liga à trombomodulina e quando inativado prejudica esta via. No entanto, o sucesso alcançado com o uso destes inibidores diretos da trombina mostraram que não é necessário essa via anticoagulante se as atividades pró-coagulantes da trombina já estiverem inibidas (Bates SM, Weitz JI; 2006). Somado a esses fatores, o que contribui para o fator Xa ser um alvo potencial para os anticoagulantes, é o fato desse fator participar da via comum da coagulação, bloqueando efetivamente a coagulação. Além disso, foi hipotetizado que, como a quantidade de serina protease é amplificada a cada passo da cascata de coagulação, os anticoagulantes que visam fatores de coagulação localizados mais acima na cascata, como o fator Xa, podem ser mais efetivos do que aqueles que se encontram no final da cascata (BAUER, Kenneth A; 2006).

Os inibidores diretos da trombina apresentam resposta anticoagulante previsível devido ao fato de se ligarem minimamente às proteínas plasmáticas e inibirem a trombina ligada à fibrina, bem como a trombina circulante, o que não é observado com as heparinas que ao entrarem na corrente sanguínea se ligam às proteínas plasmáticas o que faz com que não seja possível obter uma resposta previsível como o uso desse medicamento, efeito semelhante é observado com a varfarina que se liga fortemente à albumina. Somado ao fato de que as heparinas se ligam às células endoteliais, aos macrófagos e ao fator

de von Willebrand, contribuindo para a complexa farmacocinética desse medicamento (BAUER, Kenneth A; 2006). As heparinas são medicamentos que atuam de forma indireta na trombina por meio da potencialização da ação da antitrombina, são administrados por via parenteral o que pode representar uma desvantagem, no que diz respeito à facilidade de administração, em relação aos outros medicamentos cuja administração é por via oral (WEITZ, J. I.; 2007).

Nos ensaios clínicos avaliados nesta revisão sistemática, a eficácia dos medicamentos foi avaliada através da recorrência de TEV, EP fatal e mortalidade, já a segurança se referiu ao risco de sangramentos leves e hemorragias. Define-se como sangramentos maiores uma redução no nível de hemoglobina $\geq 2 \text{ g dL}^{-1}$ em relação ao seu valor normal, com o sangramento ocorrendo em um local crítico (intracraniano, intraespinal, intra-ocular, pericárdica, intra-articular intramuscular com síndrome compartimental, retroperitoneal) ou que leve o paciente a óbito (VAN DER HULLE, T et al; 2014). De acordo com um trabalho realizado por WEITZ, J. I; 2007, onde o ximelagatran é comparado ao placebo, foi observado que a recorrência do TEV é muito menor nos pacientes tratados com ximelagatran do que nos pacientes do grupo placebo, porém com relação à ocorrência de sangramento o risco foi semelhante entre os dois grupos, demonstrando que o fármaco não aumentou o risco. Quando o ximelagatran e o rivaroxabana são utilizados no tratamento da TVP, a recorrência da TVP é muito semelhante à observada nos pacientes tratados com enoxaparina / varfarina (WEITZ, J. I; 2007; SCHULMAN, Sam et al; 2008; VAN DER HULLE, Tet al; 2014). Por outro lado, enquanto que os sangramentos maiores ocorreram em um menor número de pacientes tratados com ximelagatran e rivaroxabana, em comparação com a varfarina uma vez que esta possui uma ação anticoagulante imprevisível e elevado grau de interações. Demonstrando então que o ximelagatran e rivaroxabana são tão eficazes quanto à varfarina e não estão associados a maior risco de sangramento (WEITZ, J. I; 2007; SCHULMAN, Sam et al; 2008; VAN DER HULLE, Tet al; 2014).

Ainda no estudo realizado por WEITZ, J. I; 2007, foi relatado que o etexilato de dabigatran (inibidor direto da trombina, FIIa), um pró fármaco que quando administrado por via oral se converte em dabigatran apresenta

eficácia e segurança semelhantes às da enoxaparina (heparina de baixo peso molecular - HBPM) com quantidades de sangramentos maiores semelhantes.

Apesar dos artigos selecionados não abordarem a prevenção de recorrência de TEV, é importante ressaltar que rivaroxaban, dabigatran, apixaban e edoxaban têm se mostrado eficazes na prevenção da recorrência de TEV e apresentam como vantagem aos AVKs a menor incidência de eventos hemorrágicos, além das outras vantagens anteriormente expostas. Hemorragia intracraniana não fatal ocorreu em 0,09% dos pacientes tratados com DOACs e em 0,25% dos pacientes tratados com AVKs, sangramento fatal ocorreu em maior número de pacientes tratados com AVKs do que nos pacientes tratados com DOACs. O perfil de segurança mais favorável dos DOACs pode ser atribuído ao seu efeito anticoagulante mais estável do que o dos AVKs (HULLE, T. et al; 2014).

A hepatotoxicidade ou toxicidade hepática de um medicamento refere-se à sua capacidade de causar lesão ao fígado, que é quantificado pelo aumento das enzimas hepáticas (ALT- alanina aminotransferase e AST- aspartato amino transferase). Geralmente o aumento dessas enzimas é assintomático, transitório e seus valores voltam ao normal quando é suspenso o agente agressor (BERTOLAMI, Marcelo Chiara; 2005). De acordo com GROSS, P. L; WEITZ, J. I; 2009 não há evidências que o etexilato de dabigatran seja hepatotóxico. Já com o ximelagatran foi observado hepatotoxicidade, demonstrada por meio do aumento dos valores de ALT superior a três vezes o limite do valor normal, o que fez com que esse medicamento fosse retirado do mercado.

Entre os efeitos adversos da heparina não fracionada como sangramentos, resalta-se a trombocitopenia induzida pela heparina de natureza imunológica ou não e a osteoporose. A ligação da heparina aos osteoblastos favorece a lise óssea, o que pode ser a causa da osteoporose. Pode haver também elevação das transaminases hepáticas, mas não é associado à doença hepática (DA SILVA, Pedro Marques; 2012).

Estudos realizados por BREDDIN, Hans Klaus et al; 2001, mostram que a heparina de baixo peso molecular pode ser administrada por via subcutânea, devido à sua maior biodisponibilidade, sem que haja necessidade do monitoramento da anticoagulação, foi comprovada sua eficácia e segurança

comparativamente à heparina não fracionada, além das HBPMs contribuírem para a regressão do trombo.

Apesar dos benefícios proporcionados pela utilização dos DOACs, o medicamento disponibilizado pelo Ministério da Saúde para o tratamento da TVP e o mais utilizado é a varfarina, devido ao seu baixo custo em comparação com os DOACs, e heparina. A varfarina sódica está presente na RENAME e é disponibilizada sobre a forma de comprimidos de 1 mg e 5 mg, a heparina também presente na RENAME é disponibilizada sobre a fórmula de solução injetável na concentração de 5.000 UI/0,25 mL, sendo esses dois medicamentos classificados como componentes básicos da lista de medicamentos padronizados pelo SUS (MINISTÉRIO DA SAÚDE, RENAME; 2017).

Desta forma, mostra-se a importância e relevância deste estudo para melhor compreensão dos medicamentos disponíveis para tratamento da TVP. Trabalhos avaliando a relação custo benefício do tratamento oferecido ao paciente já foram realizados mostrando que financeiramente a oferta dos NOACs pelo SUS sairá por um preço mais elevado em comparação aos AVKs, o que se reflete na oferta dos AVKs pelo SUS.

7 CONCLUSÃO

Os antagonistas da vitamina K são efetivos no tratamento da TVP, porém oferecem maior risco de sangramentos ao paciente, interagem com vários medicamentos e alimentos, apresentam janela terapêutica estreita, sendo necessário o ajuste de dose por meio do RNI e a monitoração da terapia anticoagulante de modo a que o paciente não esteja exposto a um risco hemorrágico ou a um estado pró trombótico. Já os novos anticoagulantes orais inibidores diretos do fator Xa e da trombina (fator IIa) mostraram-se tão efetivos quanto os AVKs no tratamento da TVP, apresentando como vantagens menor risco de sangramentos ao paciente, menor interação com alimentos e medicamentos, ampla janela terapêutica, administração de doses fixas sem a necessidade de seu ajuste de dose e monitoramento laboratorial da terapia.

8 REFERÊNCIAS

ANSELL, J. Factor Xa or thrombin: is factor Xa a better target?. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, v. 5, n. s1, p. 60-64, 2007.

ARAÚJO, André Camacho Oliveira; DOMINGUES, Rodrigo Borges; VAN BELLEN, Bonno. Determinação do INR: comparação entre método convencional e dispositivo portátil. **Jornal Vascular Brasileiro**, v. 13, n. 2, p. 88-93, 2014.

BATES, Shannon M; WEITZ, Jeffrey I. O status de novos anticoagulantes. **Revista britânica de hematologia**, v. 134, n. 1, p. 3-19, 2006.

BAUER, Kenneth A. New anticoagulants: anti IIavs anti Xa—is one better?. **Journal of thrombosis and thrombolysis**, v. 21, n. 1, p. 67-72, 2006.

BERNARDI, Enrico; CAMPORESE, Giuseppe. Diagnosis of deep-vein thrombosis. **ThrombosisResearch**, 2017.

BERTOLAMI, Marcelo Chiara. Mechanismsofhepatotoxicity. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 85, p. 25-27, 2005.

BREDDIN, Hans Klaus et al. Effects of a low-molecular-weight heparin on thrombus regression and recurrent thromboembolism in patients with deep-vein thrombosis. **New England Journal of Medicine**, v. 344, n. 9, p. 626-631, 2001.

BRUNTON, Laurence L.; CHABNER, Bruce A.; KNOLLMANN, Björn C. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gilman-12**. AMGH Editora, 2012.

BUCCIARELLI, Paolo et al. Association between red cell distribution width and

risk of venous thromboembolism. **Thrombosis research**, v. 136, n. 3, p. 590-594, 2015.

DA SILVA, Pedro Marques. Velhos e novos anticoagulantes orais. Perspectiva farmacológica. **Revista Portuguesa de Cardiologia**, v. 31, p. 6-16, 2012.

DENTALI, Francesco et al. Role of ABO blood group and of other risk factors on the presence of residual vein obstruction after deep-vein thrombosis. **Thrombosis research**, v. 134, n. 2, p. 264-267, 2014.

EDWARDS, Charles C.; LESSING, Noah L.; FORD, Lisa. Deep Vein Thrombosis After Complex Posterior Spine Surgery: Does Staged Surgery Make a Difference?. **Spine Deformity**, 2017.

ERIKSSON, H. et al. A randomized, controlled, dose-guiding study of the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with standard therapy for the treatment of acute deep vein thrombosis: THRIVE I. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, v. 1, n. 1, p. 41-47, 2003.

ERIKSSON, Ulf G. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ximelagatran, a novel oral direct thrombin inhibitor, in young healthy male subjects. **European journal of clinical pharmacology**, v. 59, n. 1, p. 35-43, 2003.

FAIONI, Elena M. et al. Resistance to activated protein C in unselected patients with arterial and venous thrombosis. **American journal of hematology**, v. 55, n. 2, p. 59-64, 1997.

FALANGA, Anna et al. Mechanisms and risk factors of thrombosis in cancer. **Critical Reviews in Oncology/Hematology**, v. 118, p. 79-83, 2017.

FAN, Fenling et al. Rivaroxaban in the treatment of PICC-associated upper extremity venous thrombosis. **Clinical Therapeutics**, v. 39, n. 9, p. 1882-1888,

2017.

FAUSTO MIRANDA, J. R. et al. TROMBOSE VENOSA PROFUNDA DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO. **Projeto Diretrizes SBACV**, 2015.

FEBRES, Luis Miguel Salmerón; MANTECA, Jorge Cuenca. Direct Oral Anticoagulants in the Treatment of Venous Thromboembolic Disease. **Annals of Vascular Surgery**, 2017.

FERNANDES, Caio Julio Cesar dos Santos et al. New anticoagulants for the treatment of venous thromboembolism. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 42, n. 2, p. 146-154, 2016.

FERREIRA, Cláudia Natália et al. O novo modelo da cascata de coagulação baseado nas superfícies celulares e suas implicações. **Revis. Bras. Hematol Hemoter**, v. 32, n. 5, p. 416-421, 2010.

FIESSINGER, Jean-Noel et al. Ximelagatran vs low-molecular-weight heparin and warfarin for the treatment of deep vein thrombosis: a randomized trial. **Jama**, v. 293, n. 6, p. 681-689, 2005.

FINESCHI, Vittorio et al. Fatal pulmonary thromboembolism. A retrospective autopsy study: Searching for genetic thrombophilias (Factor V Leiden (G1691A) and FII (G20210A) gene variants) and dating the thrombus. **Forensic Science International**, v. 214, n. 1, p. 152-158, 2012.

GARCIA, Antonio César Franco et al. Realidade do uso da profilaxia para trombose venosa profunda: da teoria à prática. **J Vasc Bras**, v. 4, n. 1, p. 35-41, 2005.

GLUECK, Charles J. et al. Testosterone therapy, thrombophilia, and hospitalization for deep venous thrombosis–pulmonary embolus, an exploratory, hypothesis-generating study. **Medical Hypotheses**, v. 84, n. 4, p. 341-343, 2015.

GROSS, P. L.; WEITZ, J. I. New antithrombotic drugs. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 86, n. 2, p. 139-146, 2009.

HAWKINS, David. Limitations of traditional anticoagulants. **Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy**, v. 24, n. 7P2, 2004.

HOLBROOK, Anne et al. Evidence-based management of anticoagulant therapy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. **Chest**, v. 141, n. 2, p. e152S-e184S, 2012.

HULLE, T. et al. Effectiveness and safety of novel oral anticoagulants as compared with vitamin K antagonists in the treatment of acute symptomatic venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, v. 12, n. 3, p. 320-328, 2014.

ISHIKURA, Ken et al. High prevalence of anti-prothrombin antibody in patients with deep vein thrombosis. **American journal of hematology**, v. 76, n. 4, p. 338-342, 2004.

JUN, Min et al. Comparative safety of direct oral anticoagulants and warfarin in venous thromboembolism: multicentre, population based, observational study. **bmj**, v. 359, p. j4323, 2017.

KATZUNG, Bertram G.; TREVOR, Anthony J. **Farmacologia Básica e Clínica-13**. McGraw Hill Brasil, 2017.

MARTINELLI, Ida et al. Duration of oral contraceptive use and the risk of venous thromboembolism. A case-control study. **Thrombosis research**, v. 141, p. 153-157, 2016.

MOIZ, Bushra et al. Prospective comparison of point-of-care device and standard analyzer for monitoring of international normalized ratio in outpatient oral anticoagulant clinic. **Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis**, p. 1076029617752247, 2018.

MOREIRA, Analice M. et al. Fatores de risco associados a trombose em pacientes do estado do Ceará. **Rev Bras HematolHemoter**, v. 31, n. 3, p. 132-6, 2009.

NAIR, Chandran K. et al. Impact of thrombosis on standard treatment in solid tumors. **Thrombosis research**, v. 136, n. 5, p. 943-946, 2015.

NAITO, Hiroyuki et al. Warfarin-resistant deep vein thrombosis during the treatment of acute ischemic stroke in lung adenocarcinoma. **Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases**, v. 25, n. 9, p. e141-e145, 2016.

NAKAMURA, M. et al. Efficacy and safety of edoxaban for treatment of venous thromboembolism: a subanalysis of East Asian patients in the Hokusai-VTE trial. **JournalofThrombosisandHaemostasis**, v. 13, n. 9, p. 1606-1614, 2015.

OKUHARA, ALBERTO et al. Incidência de trombose venosa profunda e qualidade da profilaxia para tromboembolismo venoso. **Rev. Col. Bras. Cir.[Internet]**, p. 02-06, 2014.

REARDON, Gregory et al. Use of warfarin therapy among residents who developed venous thromboembolism in the nursing home. **The American journal of geriatric pharmacotherapy**, v. 10, n. 6, p. 361-372, 2012.

RENAME 2017: Relação Nacional de Medicamentos Essenciais/ Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. – **Brasília: Ministério da Saúde**, 2017.

ROBERTS, Harold R .; MONROE, Dougald M .; ESCOBAR, Miguel A. Conceitos atuais de Hemostasia Implicações para a Terapia. **Anestesiologia: O Jornal da Sociedade Americana de Anestesiologia** , v. 100, n. 3, p. 722-730, 2004.

RODRIGUES, Evandra Straza; CASTILHO-FERNANDES, Andrielle; FONTES, Aparecida Maria. Novos conceitos sobre a fisiologia da hemostasia doi: [http://dx. doi. org/10.5892/ruvrv. 2012.101. 218233](http://dx.doi.org/10.5892/ruvrv.2012.101.218233). **Revista da Universidade Vale do Rio Verde**, v. 10, n. 1, p. 218-233, 2012.

SAGHAZADEH, Amene; HAFIZI, Sina; REZAEI, Nima. Inflammation in venous thromboembolism: cause or consequence?. **International immunopharmacology**, v. 28, n. 1, p. 655-665, 2015.

SALEH, Jasmine; EL-OTHMANI, Mouhanad M.; SALEH, Khaled J. Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism Considerations in Orthopedic Surgery. **Orthopedic Clinics**, v. 48, n. 2, p. 127-135, 2017.

SAMAMA, Meyer M. et al. Comparison of a direct Factor Xa inhibitor, edoxaban, with dalteparin and ximelagatran: a randomised controlled trial in healthy elderly adults. **Thrombosis research**, v. 126, n. 4, p. e286-e293, 2010.

SARTORI, Michelangelo et al. D-dimer for the diagnosis of upper extremity deep and superficial venous thrombosis. **Thrombosis research**, v. 135, n. 4, p. 673-678, 2015.

SCHULMAN, Sam et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. **New England Journal of Medicine**, v. 361, n. 24, p. 2342-2352, 2009.

SCHULMAN, Sam et al. Hemorrhagic complications of anticoagulant and thrombolytic treatment: American College of Chest Physicians evidence-based

clinical practice guidelines. **Chest**, v. 133, n. 6, p. 257S-298S, 2008.

SCHULMAN, Sam et al. Secondary prevention of venous thromboembolism with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran. **New England Journal of Medicine**, v. 349, n. 18, p. 1713-1721, 2003.

SHEN, Michelle et al. The risk of deep vein thrombosis in total joint patients compared to orthopaedic trauma patients: Need for new prevention guidelines. **Journal of Clinical Orthopaedics and Trauma**, 2017.

SHIMIZU, Kazuhiro et al. The clinical course of symptomatic deep vein thrombosis after 3 months of anticoagulant therapy using fondaparinux/edoxaban or fondaparinux/vitamin K antagonist. **Therapeutics and clinical risk management**, v. 14, p. 377, 2018.

SOBIERAJ, Diana M. et al. Comparative efficacy and safety of anticoagulants and aspirin for extended treatment of venous thromboembolism: a network meta-analysis. **Thrombosis research**, v. 135, n. 5, p. 888-896, 2015.

SOBREIRA, Marcone Lima et al. An Unexpectedly High Rate of Thrombophilia Disorders in Patients with Superficial Vein Thrombosis of the Lower Extremities. **Annals of Vascular Surgery**, 2017.

TANG, Yilun et al. A RCT study of Rivaroxaban, low-molecular-weight heparin, and sequential medication regimens for the prevention of venous thrombosis after internal fixation of hip fracture. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 92, p. 982-988, 2017.

TEFFERI, Ayalew; BARBUI, Tiziano. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2015 update on diagnosis, risk-stratification and management. **American journal of hematology**, v. 90, n. 2, p. 162-173, 2015.

ZAGO, Marco Antônio; FALCÃO, Roberto Passetto; PASQUINI Ricardo.

Tratado de Hematologia.São Paulo: Editora Atheneu, 2013.

WEITZ, J. I. Factor Xa or thrombin: is thrombin a better target?. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, v. 5, n. s1, p. 65-67, 2007.



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
Universidade Federal de Ouro Preto – UFOP
Escola de Farmácia

ATESTADO DE CORREÇÃO

Atesto que **TAMARA COELHO CRUZ**, matrícula 13.2.2273 realizou todas as correções exigidas pela Banca examinadora no manuscrito do Trabalho de Conclusão de Curso: Comparação dos diferentes medicamentos empregados no tratamento da trombose venosa profunda, uma revisão sistemática, podendo o mesmo ser liberado para ser publicado na plataforma do SISBIN-UFOP.

Ouro Preto, 05 de julho de 2018.

Prof. Dr Wendel Coura Vital
Orientador - DEACL-EF-UFOP