



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Medicina I

Influência da dose dos anticoagulantes de ação direta (DOACs) na taxa de recorrência de tromboembolismo venoso e risco hemorrágico

João Pedro Castelo Branco Augusto

Orientado por:

Prof. Doutor Patrício Ricardo da Terra Aguiar

JUNHO'2024

THIS PAGE WAS INTENTIONALLY LEFT BLANK

ABSTRACT

Introduction: Venous thromboembolism (VTE) is one of the most prevalent acute cardiovascular syndromes globally, manifesting as two main entities: deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE). Anticoagulant therapy is the main pillar in VTE treatment, with direct oral anticoagulants (DOACs) recommended as first-line treatment. However, the definition of the ideal DOAC dose for secondary prophylaxis (standard vs. reduced) remains under discussion. Given that VTE treatment guidelines do not specify which patients should receive a reduced dose of a DOAC, healthcare professionals base this decision on dose reduction criteria defined for atrial fibrillation (AF). **Objectives:** Evaluate DOAC prescribing habits in patients with an initial diagnosis of PE, determining the influence of dose (standard vs. reduced) on VTE recurrence rate and associated bleeding risk, as well as factors influencing therapeutic choice and dosing. **Methods:** Observational, retrospective study. Ninety-two patients admitted to a medical service at an university and tertiary hospital with a diagnosis of PE between January 2017 and December 2018 were included. Data were collected through discharge notes consultation. A composite of VTE recurrence rate and bleeding risk was defined as the primary outcome, among two groups of patients according to the prescribed DOAC dose (standard vs. reduced), during a 12-month follow-up period. **Results and discussion:** The study population was predominantly elderly (median age of 75 years) with multiple comorbidities, particularly chronic kidney disease (CKD) (stage ≥ 2 in 66.3% of patients). The majority of patients were female (66.3%), with a statistically significant age difference between sexes; women were significantly older (median age of 80 years) compared to men (median age of 70 years) at the time of initial PE diagnosis ($p = 0.007$). A significant proportion of patients were treated with apixaban (43.5%) and rivaroxaban (31.5%), while dabigatran was the least prescribed DOAC (1.1%). It was observed that 72.8% of patients received a standard dose, while 27.2% were treated with a reduced dose. However, only 13.0% met the criteria for dose reduction. It was found that 18.4% of patients were not treated as expected (by atrial fibrillation reduction criteria). Among patients treated with a standard dose, 16.0% experienced recurrence episodes in the form of VTE or hemorrhagic events, compared to 8.0% of patients treated with a

reduced dose, although this difference was not statistically significant ($p = 0.251$). The recurrence rate of hemorrhagic events was 13.4% in the standard dose group and zero in the reduced dose group, showing a statistically significant difference ($p = 0.049$). Considering the presence or absence of reversible major risk factors, the VTE or hemorrhagic event recurrence rates were 40.0% and 11.0%, respectively, with a statistically significant difference between the two groups ($p = 0.032$). **Conclusion:** An association between standard dose use and increased bleeding risk was observed, suggesting that reduced doses may be safer. Patients with reversible major risk factors exhibited a higher tendency for VTE recurrence or hemorrhagic events, raising the hypothesis that the collected data may not fully reflect the reality of anticoagulant therapy adherence in some patients. Due to the small sample size, it is challenging to draw statistically significant conclusions, which limits a more detailed analysis.

Key Words: Venous thromboembolism; pulmonary embolism; deep vein thrombosis; direct oral anticoagulants; VTE recurrence rate; bleeding risk; dose reduction.

This work is the sole responsibility of its author, and the Faculty of Medicine of the University of Lisbon is not responsible for any of the content presented here.

RESUMO

Introdução: O tromboembolismo venoso (TEV) é uma das síndromes cardiovasculares agudas mais prevalentes a nível global, manifestando-se segundo duas entidades principais: trombose venosa profunda (TVP) e tromboembolismo pulmonar (TEP). A terapêutica anticoagulante é um pilar central no tratamento do TEV, recomendando os anticoagulantes de ação direta (DOACs) como primeira linha de tratamento. A definição da dose ideal de DOAC a ser prescrita enquanto profilaxia secundária (padrão vs. reduzida) ainda permanece em discussão. Dado que as *guidelines* para o tratamento de TEV não especificam quais os doentes que devem ser medicados com a dose reduzida de um DOAC, os profissionais acabam por tomar essa decisão tendo por base os critérios de redução de dose estabelecidos para os casos de fibrilhação auricular (FA). **Objetivos:** Avaliar os hábitos de prescrição de DOACs em doentes com um diagnóstico inicial de TEP, apurando qual a influência da dose utilizada (padrão vs. reduzida) sobre taxa de recorrência de TEV e risco hemorrágico associado, bem como fatores que possam influenciar a escolha e dosagem terapêutica. **Métodos:** Estudo observacional, retrospectivo. Foram incluídos 92 doentes internados em um serviço de medicina de um hospital universitário e terciário, com o diagnóstico de TEP, durante o período compreendido entre janeiro de 2017 e dezembro de 2018. Os dados foram recolhidos através da consulta de notas de alta. Foi definido como *outcome* primário um *outcome* composto da taxa de recorrência de TEV e risco hemorrágico, perante dois grupos de doentes, consoante a dose de DOAC que lhes fora prescrita (padrão vs. reduzida), durante um período de *follow-up* de 12 meses. **Resultados e discussão:** A população em estudo é predominantemente idosa (mediana de idades de 75 anos) e apresenta múltiplas comorbilidades, com destaque para a doença renal crónica (DRC) (categoria ≥ 2 em 66,3% dos doentes). A maioria dos doentes é do sexo feminino (66,3%), com uma diferença de idades estatisticamente significativa entre os sexos, sendo as mulheres significativamente mais velhas (mediana de idades de 80 anos), em comparação com os homens (mediana de idades de 70 anos), aquando do diagnóstico inaugural de TEP ($p = 0,007$). Uma grande proporção dos doentes foi medicada com apixabano (43,5%) e rivaroxabano (31,5%), enquanto o dabigatrano foi o DOAC menos prescrito (1,1%).

Observou-se que 72,8% dos doentes receberam uma dose padrão, enquanto 27,2% foram tratados com uma dose reduzida. Todavia, apenas 13,0% cumpriam os critérios necessários para redução de dose, averiguando-se que 18,4% dos doentes não foram tratados conforme seria expectável. No grupo de doentes medicados com uma dose padrão, 16,0% apresentaram episódios de recorrência de TEV ou eventos hemorrágicos, comparativamente aos 8,0% verificados no grupo medicado com uma dose reduzida, embora esta diferença não se tenha mostrado estatisticamente significativa entre os dois grupos ($p=0,251$). A taxa de recorrência de eventos hemorrágicos foi de 13,4% no grupo medicado com a dose padrão e nula no grupo ao qual fora prescrita uma dose reduzida, sendo esta diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos ($p=0,049$). Considerando a presença ou ausência de fatores de risco major reversíveis, as taxas de recorrência de TEV ou eventos hemorrágicos foram de 40,0% e 11,0%, respetivamente, sendo esta diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos ($p=0,032$). **Conclusão:** A utilização da dose padrão de DOACs está associada a um aumento do risco hemorrágico, sugerindo que doses reduzidas possam ser mais seguras. Doentes com fatores de risco major reversíveis apresentam maior tendência para recorrência de TEV ou eventos hemorrágicos, levantando a hipótese dos dados colhidos não espelharem completamente a realidade da adesão à terapêutica anticoagulante por parte de alguns doentes. Devido ao tamanho reduzido da amostra, é difícil obter conclusões estatisticamente significativas, o que limita uma análise mais aprofundada.

Palavras-chave: tromboembolismo venoso; tromboembolismo pulmonar; trombose venosa profunda; anticoagulantes de ação direta; taxa de recorrência de TEV; risco hemorrágico; redução de dose.

O Trabalho Final é da exclusiva responsabilidade do seu autor, não cabendo qualquer responsabilidade à Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa pelos conteúdos nele apresentados

AGRADECIMENTOS

Hoje, encerro um capítulo de seis anos repletos de memórias e de uma montanha-russa de emoções. Seis anos de aprendizagens e metamorfoses, incitadas pelas conquistas e pelas derrotas. Seis anos de sebatas e cafés atrás de cafés, marcados por muitas alegrias e tristezas, entusiasmo e ansiedade, incertezas e dedicação. Não foram anos fáceis, mas tive a sorte de ter ao meu lado as pessoas certas, nos momentos certos. Por isso, é com profunda gratidão que presto os meus sinceros agradecimentos:

Aos meus pais, à minha tia e a toda a minha família, por todo o amor, carinho, esforço e apoio incondicional que me deram, durante toda a minha vida. Nunca desistiram de mim e acreditaram sempre no meu potencial, sobretudo nos momentos em que mais duvidei. Sobretudo a minha irmã, a quem deixo um agradecimento especial. Por toda a força que me deu e que me fez chegar até aqui. Por nunca me deixar cruzar os braços. Por me fazer sentir um amor tão sincero e uma confiança tão pura. Por viver as minhas vitórias e derrotas como se fossem suas. Por ser a minha melhor amiga.

Aos meus amigos, por me fazem sentir de coração cheio a cada instante. A ti Magda e Mariana, pela amizade mais fiel. Por me incentivarem a nunca desistir e que não existe uma vida sem erros e sem perdão. Há pessoas que não nos podemos arriscar a perder e vocês serão sempre duas dessas pessoas. Por me continuarem a ouvir, mesmo quando mais ninguém consegue. Por me levantarem quando já não tenho forças e por estarem sempre presentes. Nunca existirão palavras suficientes para agradecer toda a coragem, apoio e amor que me dão. A ti Diogo, por uma Coimbra mais bela. Por uma amizade inesperada que me deu uma das pessoas mais valiosas que guardo e levo comigo para a vida. O dia em que me despedi do Mondego será sempre a maior prova da amizade que criámos entre tantas varandas. A ti Marta, pela honesta amizade. A ti Catarina, por tornares a minha família menos complexa. A ti Inês, por descomplicares o complicado. A ti Merita, por todos os risos. A ti Laura. A ti Steph. A ti Carol. A ti Carochas.

Ao meu melhor 2021, pelos sorrisos tontos e gargalhadas contagiantes, pelas aventuras audaciosas e descobertas emocionantes, por uma preocupação inabalável, um orgulho transbordante e uma amizade cristalina, após tantas barreiras demolidas.

Se eu pudesse moldar o tempo, perpetuaria este ano em todos os dias do meu futuro. Porém, o tempo é implacável e o livro que sonhava continuar a escrever, acabou por resumir-se a mais um capítulo encerrado. Um capítulo onde guardo a maior lição de vida, uma realidade que não consegui prever. Os nossos olhos nem sempre conseguem focar a verdade que nos rodeia, face aos infintos sentimentos que se interpõem no seu caminho. Porém, ingenuamente, parte de mim sonhará sempre em voltar a saltar por aquela janela. Não para fugir à atenção, mas para voltar a remar entre aquelas 4 paredes onde jaz uma realidade em que outrora acreditei. Saltaria até para abraçar, uma última vez, aquele que foi o meu melhor 2021, o epítome da minha mais pura felicidade. Um 2021 a que todos deviam ter direito nas suas vidas, porque era um ano mesmo incrível.

Ao meu melhor 2022, por me ter ensinado que está tudo bem, que seremos sempre capazes de tudo, especialmente nos momentos em que não acreditamos. Haverá sempre alguém que o faça por nós. Alguém que nos faça parar, respirar e que nos mostre que conseguimos. Alguém que nos faça transpor todas as inseguranças, obrigando-nos a saltar de uma prancha de 5 metros de altura, mergulhando numa realidade desconhecida que nos aterra. Um 2022 pelo qual lutei diariamente, mesmo nos dias mais extenuantes, para manter presente e para que voltasse a reparar na cor das flores. “Cuida como gostavas de ser cuidado”. Tenho saudades do meu melhor 2022.

Ao meu melhor 18-24. A ti Bibs. A ti Furtado. A ti Perdi. A ti Robalo. A ti David. Um grupo de pessoas meio perdidas que acabaram por se encontrar na melhor companhia possível. Levar-vos-ei comigo para onde quer que vá. Vocês foram a minha faculdade. O meu crescimento. Os meus momentos felizes. Os meus momentos tristes. Não podia ter pedido cinco amigos mais autênticos e incríveis. Os meus jovens médicos, por quem nutro o maior dos orgulhos, a maior das saudades e a maior admiração. Vocês fizeram-me os últimos 6 anos e nunca existirão palavras suficientes para vos agradecer.

Um agradecimento a todos aqueles que contribuíram para a realização deste trabalho: Dra. Beatriz Gonzaga, Dra. Filipa Gonçalves, Dr. Gonçalo Peres, Dra. Inês Gaspar, Dr. José Duro, Dr. Pedro Pinto e Dr. José Miguel Santos.

Termino com um especial agradecimento ao meu orientador, Prof. Doutor Patrício Aguiar, por toda a ajuda disponibilizada desde o primeiro dia.

ÍNDICE

ABSTRACT	3
RESUMO	5
AGRADECIMENTOS	7
ÍNDICE DE FIGURAS.....	10
ÍNDICE DE TABELAS.....	11
LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS.....	13
INTRODUÇÃO.....	14
MÉTODOS.....	22
1. POPULAÇÃO E DESENHO DO ESTUDO	22
2. DEFINIÇÕES E COLHEITA DE DADOS	23
3. <i>OUTCOMES</i> PRIMÁRIOS, SECUNDÁRIOS E EXPLORATÓRIOS	26
4. ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	27
RESULTADOS.....	29
1. CARACTERIZAÇÃO DA POPULAÇÃO	29
1.1. <i>VARIÁVEIS</i> DEMOGRÁFICAS	29
1.2. <i>HÁBITOS DE PRESCRIÇÃO</i>	31
1.3. <i>EVENTOS EM ESTUDO</i>	32
2. ANÁLISE DOS <i>OUTCOMES</i>	33
2.1. <i>OUTCOME</i> PRIMÁRIO	33
2.2. <i>OUTCOMES</i> SECUNDÁRIOS	33
2.3. <i>OUTCOMES</i> EXPLORATÓRIOS.....	36
3. OUTROS FATORES QUE POSSAM TER INFLUÊNCIA SOBRE A TAXA DE RECORRÊNCIA DE TEV E/OU EVENTOS HEMORRÁGICOS	38
DISCUSSÃO	41
1. DOSE PADRÃO <i>VERSUS</i> DOSE REDUZIDA NA RECORRÊNCIA DE EVENTOS.....	41
2. <i>HÁBITOS DE PRESCRIÇÃO</i> NO MOMENTO DA ALTA HOSPITALAR	42
3. CRITÉRIOS DE REDUÇÃO DE DOSE E PRESCRIÇÃO MÉDICA	43
4. FATORES QUE POSSAM INFLUENCIAR A RECORRÊNCIA DE TEV E/OU EVENTOS HEMORRÁGICOS .	44
4.1. <i>FATORES DE RISCO MAJOR REVERSÍVEIS</i>	44
4.2. <i>DOENÇA ONCOLÓGICA, AUTOIMUNE E TROMBOFILIAS</i>	45
4.3. <i>IDADE</i>	46
4.4. <i>TAXA DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR ESTIMADA (TFGe)</i>	47
5. LIMITAÇÕES	48
CONCLUSÃO.....	50
BIBLIOGRAFIA	51

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. (Página 20) – Critérios de seleção das doses para DOACs na fibrilação auricular (Hindricks et al., 2021);

Figura 2. (Página 22) – Diagrama do desenho do estudo;

Figura 3. (Página 29) – Flowchart da população incluída no estudo.

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1. (Página 24) – Critérios de redução de dose utilizados no presente estudo;

Tabela 2. (Página 30) – Características demográficas, clínicas e prescrição da população (IIQ – Amplitude interquartil; TFG_e – Taxa de filtração glomerular estimada);

Tabela 3. (Página 31) – Hábitos de prescrição da anticoagulação à data da alta hospitalar (DOACs – anticoagulante oral de ação direta);

Tabela 4. (Página 32) – Divisão por grupos para análise dos outcomes secundários;

Tabela 5. (Página 32) – Estatística descritiva dos eventos morte, recorrência e tipo de recorrência durante o período de *follow-up*;

Tabela 6. (Página 33) – Análise do outcome primário: recorrência de TEV ou hemorragia em doentes que receberam dose padrão vs. dose reduzida;

Tabela 7. (Página 34) – Taxa de recorrência de TEV em doentes medicados com dose padrão e dose reduzida;

Tabela 8. (Página 34) – Taxa de recorrência de eventos hemorrágicos em doentes medicados com dose padrão e dose reduzida;

Tabela 9. (Página 35) – Tabulação cruzada entre os grupos de doentes com e sem fatores de risco major reversíveis e a recorrência de TEV e/ou eventos hemorrágicos;

Tabela 10. (Página 36) – Tabulação cruzada entre os grupos A, B, C e D do outcome secundário e a recorrência de TEV e/ou eventos hemorrágicos;

Tabela 11. (Página 37) – Tabulação cruzada entre os grupos de doentes com e sem diagnóstico de neoplasia e a recorrência de TEV e/ou eventos hemorrágicos;

Tabela 12. (Página 37) – Tabulação cruzada entre os grupos de doentes com e sem diagnóstico de doença autoimune e a recorrência de TEV e/ou eventos hemorrágicos;

Tabela 13. (Página 38) – Tabulação cruzada entre os grupos de doentes com e sem diagnóstico de trombofilia e a recorrência de TEV ou eventos hemorrágicos;

Tabela 14. (Página 39) – Tabulação cruzada entre o sexo e a recorrência de TEV e/ou eventos hemorrágicos;

Tabela 15. (Página 39) – Análise descritiva da influência da idade na recorrência de TEV e/ou eventos hemorrágicos;

Tabela 16. (Página 40) – Análise descritiva da influência da taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) na recorrência de TEV e/ou eventos hemorrágicos.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

TEV – Tromboembolismo venoso;

SCA – Síndrome coronário agudo;

AVC – Acidente vascular cerebral;

TVP – Trombose venosa profunda;

TEP – Tromboembolismo pulmonar;

DOAC – Anticoagulante de ação direta;

HNF – Heparina não fracionada;

HBPM – Heparina de baixo peso molecular;

AVK – Antagonistas da vitamina K;

INR – International normalized ratio;

FA(NV) – Fibrilhação auricular (não valvular);

RCM – Resumo das características do medicamento;

PDS - Plataforma de dados em saúde;

SAAF – Síndrome dos anticorpos antifosfolipídicos;

TFGe – Taxa de filtração glomerular estimada;

ClCr – Clearance da creatinina;

IIQ – Amplitude interquartil;

DRC – Doença renal crónica;

SUC – Serviço de Urgência Central;

CHLN – Centro hospitalar Lisboa Norte.

INTRODUÇÃO

O tromboembolismo venoso (TEV) é uma das síndromes cardiovasculares agudas com maior prevalência a nível global, sendo apenas superada pelo síndrome coronário agudo (SCA) e pelo acidente vascular cerebral (AVC) (Wenger et al., 2021). É uma condição de extrema importância do ponto de vista clínico afetando, anualmente, cerca de 10 milhões de pessoas em todo o mundo, contribuindo de forma substancial para a carga global de doença. Com uma incidência estimada de 1 a 2 casos por cada 1000 habitantes, na Europa e nos Estados Unidos da América, o TEV é, atualmente, um evento marcante no paradigma hospitalar, estimando-se uma taxa de mortalidade global a 12 meses, após o seu diagnóstico inaugural, de aproximadamente 20% (Lutsey & Zakai, 2023; Yamashita et al., 2022).

O TEV engloba duas entidades clínicas major: a trombose venosa profunda (TVP) e o tromboembolismo pulmonar (TEP). A TVP e o TEP são duas consequências de uma mesma condição fisiopatológica, partilhando deste modo semelhanças entre si, onde se enquadram os seus fatores de risco, comuns a ambas as entidades (Yamashita et al., 2022). Todavia, é crucial reconhecer que tanto a TVP quanto o TEP se mantêm entidades singulares, com formas de apresentação e abordagem, esquemas terapêuticos e *outcomes* clínicos próprios (Wenger et al., 2021).

O TEP corresponde a uma forma de embolia pulmonar, que surge quando um trombo (geralmente proveniente da circulação venosa profunda dos membros inferiores, nomeadamente do sistema popliteu e femoral) emboliza para a circulação arterial pulmonar, resultando na obstrução do fluxo sanguíneo (Khan et al., 2021). Embora menos comum, este quadro pode ter, por origem, êmbolos de outra natureza, tais como gorda, amniótica e/ou séptica (Essien et al., 2019). No entanto, tipicamente o TEP é pensado como consequência da embolização de um trombo com origem no sistema venoso, sendo a sua principal etiologia a TVP.

O tratamento do TEP é composto por duas etapas principais, sendo elas o tratamento de fase aguda e o tratamento a longo prazo. Na fase aguda, o objetivo do

tratamento incide, sobretudo, na redução da mortalidade por TEP, enquanto insulto inicial. O tratamento a longo prazo, realizado por um período mínimo de 3 meses, procura por sua vez evitar a recorrência de novos episódios de TEV. Importa ter em consideração que a taxa de recorrência de novos episódios é uma medida essencial para avaliar a eficácia do tratamento e a recuperação dos doentes (Becattini & Cimmini, 2020). Na prática clínica corrente, a terapêutica anticoagulante é o principal pilar no tratamento do TEP, uma vez que desempenha um papel fundamental e decisivo na prevenção da formação de novos trombos e sua subsequente embolização, contribuindo significativamente para a diminuição do risco de recorrência de TEV, assim como da taxa de mortalidade associada.

Um estudo publicado em 2018 realçou a importância da anticoagulação na prevenção da recorrência de novos eventos tromboembólicos, após um episódio agudo de TEP. Foi observado que a não iniciação ou interrupção precoce da terapêutica anticoagulante resultava em taxas mais elevadas do *outcome* composto em estudo (TEP fatal, morte súbita inesperada ou recorrência de TEV não fatal, na forma de TEP sintomático ou TVP), em comparação com o grupo de doentes que cumpriram a terapêutica durante, pelo menos, 3 meses, no qual foi possível verificar uma redução do risco até 8 vezes. Adicionalmente, foi evidenciada uma relação inversamente proporcional entre a duração da terapêutica anticoagulante e o risco do *outcome* composto supramencionado, traduzindo-se numa redução mais significativa deste risco nos primeiros dias de tratamento, diminuindo, de forma gradual, ao longo do tempo (Nieto et al., 2018).

Os anticoagulantes de ação direta (DOACs) têm emergido como uma opção preferencial, justificada pela sua rápida ação, um perfil de segurança favorável (no que diz respeito ao risco hemorrágico associado) e por uma eficácia equiparável, quando realizada a comparação com o tratamento anticoagulante convencional, onde se incluem a heparina não fracionada (HNF) ou heparina de baixo peso molecular (HBPM) e os antagonistas da vitamina K (AVK).

Diversos ensaios clínicos de fase III foram conduzidos no sentido de avaliar a eficácia e tolerabilidade de doses fixas de DOACs, em comparação com o placebo, no

tratamento e prevenção a longo prazo da recorrência de eventos tromboembólicos, após a conclusão da fase inicial do tratamento anticoagulante. Destacam-se os estudos *AMPLIFY-EXT* (apixabano vs. placebo), *EINSTEIN-EXT* (rivaroxabano vs. placebo) e *RE-SONATE* (dabigatrano vs. placebo). O ensaio clínico *AMPLIFY-EXT (Apixaban after the Initial Management of Pulmonary Embolism and Deep Vein Thrombosis with First-Line Therapy-Extension)* tinha por objetivo comparar a eficácia da dose padrão (5 mg, duas vezes por dia) e da dose reduzida (2,5 mg, duas vezes por dia) do apixabano com o placebo, no tratamento e prevenção a longo prazo da recorrência de eventos tromboembólicos, em doentes que já tinham completado de 6 a 12 meses de terapia anticoagulante prévia. Comparativamente ao placebo, ambas as doses de apixabano em estudo evidenciaram uma redução clara da taxa de recorrência de TEV (recorrência de TEV: 3,8% (apixabano 2,5 mg) vs. 11,6% (placebo), $p < 0.001$; 4,2% (apixabano 5 mg) vs. 11,6% (placebo), $p < 0.001$), sem que se verificasse um aumento significativo do risco hemorrágico associado (eventos hemorrágicos major: 0,2% (apixabano 2,5 mg) vs. 0,5% (placebo), p -value não reportado; 0,1% (apixabano 5 mg) vs. 0,5% (placebo), p -value não reportado). Por sua vez, o estudo *EINSTEIN EXT (EINSTEIN-Extension)* comparou o tratamento a longo-prazo utilizando a dose padrão de rivaroxabano (20 mg, uma vez ao dia) com o placebo, em doentes que já tinham completado de 6 a 12 meses de terapia anticoagulante prévia. Embora o rivaroxabano tenha evidenciado uma redução significativa de 82% no que diz respeito ao risco de recorrência de TEV (recorrência de TEV: 1,3% (DOAC) vs. 7,1% (placebo), $p < 0.001$), apresentava-se associado a um aumento do risco hemorrágico (eventos hemorrágicos major: 0,7% (DOAC) vs. 0,0% (placebo), $p = 0.11$). O estudo *RE-SONATE* comparou a eficácia da dose padrão do dabigatrano (150mg, duas vezes por dia) com o placebo, no tratamento a longo-prazo, em doentes que já tinham completado, pelo menos, 3 meses de terapia anticoagulante prévia. Observou-se que a dose padrão de dabigatrano apresentava uma eficácia superior ao placebo na prevenção de episódios de recorrência de TEV (recorrência de TEV: 0,4% (DOAC) vs. 5,6% (placebo), $p < 0.001$). Contudo, estava associada a risco hemorrágico superior (eventos hemorrágicos major: 0,3% (DOAC) vs. 0,0% (placebo), $p=1.0$) (Agnelli et al., 2013; Ingason et al., 2023; Weitz & Chan, 2019).

Foram também conduzidos ensaios clínicos de fase III que procuravam avaliar a eficácia e tolerabilidade de doses fixas de DOACs, em comparação com a varfarina, no tratamento e prevenção a longo prazo da recorrência de eventos tromboembólicos, após a conclusão da fase inicial do tratamento anticoagulante. A destacar temos o estudo RE-MEDY (*Recurrence of Mediated Thromboembolism and Safety Profile Evaluation*), o qual procurou investigar a eficácia e segurança da dose padrão de dabigatrano (150 mg, duas vezes por dia) na prevenção da recorrência de TEV, em doentes que completaram, pelo menos, 3 meses de anticoagulação, após o evento agudo. Segundo este estudo, o dabigatrano não apresentava uma eficácia inferior em relação à varfarina na prevenção de recorrência de TEV, associando-se a uma diminuição significativa do risco de eventos hemorrágicos major (eventos hemorrágicos major: 0,9% (DOAC) vs. 1,8% (varfarina), $p = 0.06$) (Sprynger, 2013; Weitz & Chan, 2019).

Estes resultados têm sido consistentes na confirmação dos DOACs enquanto opção terapêutica segura e eficaz no tratamento do TEV, apresentando determinadas vantagens em relação ao tratamento convencional, nomeadamente a possibilidade de administração oral, bem como a ausência de necessidade de monitorização do INR. Não obstante, a decisão sobre qual o agente a utilizar deverá ser individualizada, tendo em consideração fatores como a tolerância do próprio doente ao fármaco prescrito, comorbilidades associadas e possíveis interações medicamentosas. Os AVK, como é o caso da varfarina, são a escolha de eleição em casos particulares, nomeadamente em doentes com insuficiência renal avançada / terminal (estádio 5), com uma taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) inferior a 15 ml/min/1,73m² ou com necessidade de diálise, síndrome dos anticorpos antifosfolipídicos (SAAF) ou dificuldades socioeconómicas, uma vez que os DOACs são mais dispendiosos (Karnick et al., 2022; Yamashita et al., 2022).

Atualmente, uma questão relevante, e ainda em discussão, diz respeito à definição da dose ideal de DOAC a ser realizada no tratamento a longo prazo após um episódio agudo de TEV. A dose padrão de DOAC, conforme avaliada nos ensaios clínicos globais de fase III supramencionados, demonstrou ser eficaz na prevenção da recorrência de novos eventos tromboembólicos, apresentando um risco hemorrágico

não superior, comparativamente ao aferido no tratamento convencional (Agnelli et al., 2013; EINSTEIN–PE Investigators et al., 2012; Sprynger, 2013).

Estudos recentes investigaram a possibilidade de reduzir a dose padrão do DOAC prescrito para a prevenção de recorrências de eventos tromboembólicos, com uma potencial diminuição do risco hemorrágico associado. No tratamento a longo prazo, após um episódio de TEV, o estudo *EINSTEIN CHOICE* investigou a eficácia e segurança das duas doses de rivaroxabano (dose padrão vs. dose reduzida), em comparação com uma dose fixa de ácido acetilsalicílico (AAS) de 100 mg, perante doentes que já tinham completado entre 6 a 12 meses de terapia anticoagulante prévia com a dose padrão de qualquer um dos DOACs. Ambas as doses de rivaroxabano demonstraram uma diminuição significativa da taxa de recorrência de TEV, em comparação com o AAS (4,4% com a AAS, 1,5% com a dose padrão de rivaroxabano e 1,2% com a dose reduzida de rivaroxabano). No que diz respeito ao risco hemorrágico, este mostrou-se semelhante entre os três grupos de tratamento em análise, não existindo evidência de um aumento significativo da incidência de eventos hemorrágicos major, para cada uma das doses de rivaroxabano em estudo (0,3% com a AAS, 0,5% com a dose padrão de rivaroxabano e 0,4% com a dose reduzida de rivaroxabano). No ensaio *AMPLIFY-EXT*, tal como referido anteriormente, ambas as doses de apixabano em estudo (dose padrão vs. dose reduzida) revelaram uma diminuição significativa da taxa de recorrência de TEV, sem que se verificasse um aumento considerável do risco hemorrágico associado. Contudo, o risco hemorrágico mostrou-se ser inferior no grupo de doentes que recebeu a dose reduzida, em comparação aos que receberam a dose padrão. No ensaio *HOKUSAI-VTE (Hokusai in venous thromboembolism)*, após o diagnóstico de TEV, os doentes do estudo foram anticoagulados, durante 3 a 12 meses, segundo 3 formas distintas: varfarina, dose padrão de edoxabano ou dose reduzida de edoxabano (nos casos de *clearance* de creatinina entre 15-50mL/min ou perante um peso corporal inferior a 60 Kg). Uma sub-análise deste estudo, permitiu constatar que quando a terapêutica era prolongada, além dos 3 meses após o evento agudo, o edoxabano foi tão eficaz quanto a varfarina, embora com uma redução de 20% do risco hemorrágico (Agnelli et al., 2013; Sprynger, 2013; Weitz & Chan, 2019).

Atendendo os estudos supramencionados, uma meta-análise procurou avaliar o balanço do risco/benefício entre a utilização da dose reduzida de rivaroxabano ou apixabano, em comparação com a sua dose padrão, face a doentes que já tinham completado entre 3 a 12 meses de terapia anticoagulante prévia com a dose padrão de qualquer anticoagulante. Conclui-se que os doentes que realizavam uma dose reduzida apresentavam tendência para menores taxas de hemorragias clinicamente significativas (2,3% (dose reduzida) vs. 3,7% (dose padrão)), sem que se verificasse um aumento relevante na taxa de recorrência de TEV (1,6% (dose reduzida) vs. 1,4% (dose padrão)). Isto sugere que as doses reduzidas destes anticoagulantes (rivaroxabano ou apixabano) proporcionam uma maior segurança, sem perda de eficácia, em comparação com a toma da sua dose padrão (Vasanthamohan et al., 2018).

É relevante assinalar que o dabigatrano ainda não foi submetido a ensaios clínicos onde fosse estudado segundo a sua dose reduzida, no tratamento a longo prazo após um TEV.

Em contraste com os AVK, os DOACs são prescritos em doses fixas, o que simplifica bastante o tratamento. As orientações clínicas preconizam que estes fármacos sejam prescritos nas mesmas doses com que foram estudados nos ensaios clínicos realizados. De acordo com resumo das características do medicamento (RCM), está recomendada a redução da dose dos DOACs perante determinados subgrupos de doentes com fatores de risco que possam contribuir para uma acumulação excessiva destes fármacos no organismo. Destacam-se os doentes com fibrilação auricular (FA) e insuficiência renal, idade avançada, baixo peso corporal e utilização concomitante de outros medicamentos, nomeadamente, inibidores da glicoproteína-P (Carlin & Eikelboom, 2021).

Com exceção do edoxabano, as doses reduzidas dos DOAC não estão recomendadas em doentes com TEV, tendo por base as mesmas indicações para os doentes com FA. Estudos observacionais demonstraram que os doentes com FA, geralmente, são mais idosos, têm mais doenças crónicas associadas e estão medicados com vários fármacos em simultâneo. Estas características associam-se, possivelmente, a um aumento do risco hemorrágico apresentado por estes doentes. Adicionalmente,

as pessoas com FA requerem, à partida, um tratamento anticoagulante para o resto da sua vida. Em contrapartida, nos casos de TEV secundário (com fatores de risco major reversíveis ou transitórios identificados) está indicada anticoagulação por apenas 3 meses, enquanto que na presença de fatores de risco persistentes está recomendada anticoagulação a longo prazo. Nos casos de TEV idiopático apenas deve ser mantida a anticoagulação na ausência concomitante de um risco hemorrágico elevado. Todas estas diferenças e particularidades acabam por ter impacto sobre o tipo de dosagem mais apropriada a ser aplicada (Carlin & Eikelboom, 2021; Dentali & Fantoni, 2017).

Um estudo publicado em 2017 observou que os doentes medicados com DOACs em doses ou regimes terapêuticos não recomendados, de acordo com as orientações indicadas no RCM de cada um, apresentavam uma taxa de recorrência de TEV dez vezes mais elevada e um risco hemorrágico semelhante, em comparação com os doentes medicados com as doses e regimes terapêuticos recomendados. Este estudo permitiu ainda verificar que os doentes medicados com uma dose inferior à recomendada apresentavam uma maior probabilidade de serem mais idosos, de terem uma doença oncológica ativa ou de terem insuficiência renal, em comparação com aquelas que eram medicados com as doses recomendadas (Carlin & Eikelboom, 2021; Dentali & Fantoni, 2017; Trujillo-Santos et al., 2017).

Figura 1 - Critérios de seleção das doses para DOACs na fibrilhação auricular (Hindricks et al., 2021).

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Standard dose	150 mg b.i.d.	20 mg o.d.	5 mg b.i.d.	60 mg o.d.
Lower dose	110 mg b.i.d.			
Reduced dose		15 mg o.d.	2.5 mg b.i.d.	30 mg o.d.
Dose-reduction criteria	Dabigatran 110 mg b.i.d. in patients with: <ul style="list-style-type: none"> ● Age ≥80 years ● Concomitant use of verapamil, or ● Increased bleeding risk 	CrCl 15 - 49 mL/min	At least 2 of 3 criteria: <ul style="list-style-type: none"> ● Age ≥80 years, ● Body weight ≤60 kg, or ● Serum creatinine ≥1.5 mg/dL (133 μmol/L) 	If any of the following: <ul style="list-style-type: none"> ● CrCl 15 - 50 mL/min, ● Body weight ≤60 kg, ● Concomitant use of dronedarone, ciclosporine, erythromycin, or ketoconazole

b.i.d. = bis in die (twice a day); CrCl = creatinine clearance; o.d. = *omni die* (once daily).

© ESC 2020

Concluindo, na prática clínica, atendendo que as recomendações para o tratamento de TEV não especificam quais os doentes que devem receber a dose

reduzida de um DOAC, os profissionais acabam por tomar essa decisão tendo em conta os critérios de redução de dose utilizados para os casos de FA (Figura 1).

Posto isto, o objetivo deste trabalho prende-se na avaliação dos hábitos de prescrição de DOACs no Serviço de Medicina I, do Hospital de Santa Maria (Unidade Local de Saúde Santa Maria), apurando qual a influência da dose utilizada (padrão vs. reduzida) sobre taxa de recorrência de novos eventos tromboembólicos e risco hemorrágico associado. Independentemente de existirem ou não critérios clínicos para redução de dose, procura-se avaliar se é mantida a eficácia clínica na prevenção da recorrência de novos eventos tromboembólicos nos doentes a quem foi prescrita uma dose reduzida. Deste modo, este estudo procura fornecer informações relevantes que possam contribuir para a otimização da terapêutica a longo prazo de doentes com diagnóstico prévio de TEP, minimizando os riscos de recorrência e garantindo a segurança e eficácia do tratamento.

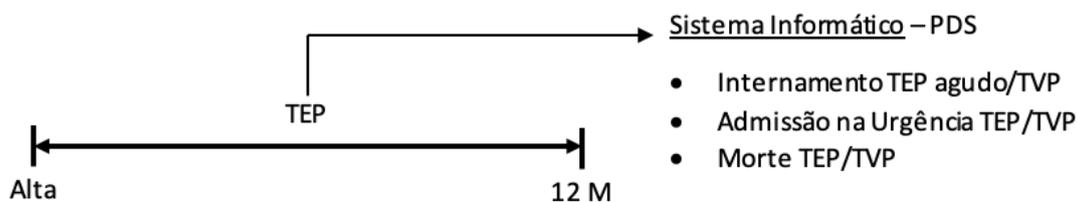
MÉTODOS

1. POPULAÇÃO E DESENHO DO ESTUDO

Trata-se um estudo observacional, retrospectivo, do tipo *cohort*.

Como critério de elegibilidade, incluíram-se doentes admitidos com diagnóstico formal de TEP, assumido no registo da nota de alta, no Serviço de Medicina I, do Hospital de Santa Maria, no período compreendido entre janeiro 2017 e dezembro de 2018. Para cada doente, foram registados dados relativos ao período de 12 meses após o diagnóstico TEP e início de terapêutica com DOAC. Para a colheita de dados, recorreu-se ao sistema de registo eletrónico utilizado no Hospital de Santa Maria (EPR multiplataforma) e à Plataforma de Dados em Saúde (PDS), a fim de analisar, cronologicamente, todos os contactos estabelecidos por cada doente com o Serviço Nacional de Saúde.

Figura 2 - Diagrama do desenho do estudo



Foram excluídos do estudo, os doentes que faleceram durante o internamento por TEP agudo; os doentes que faleceram durante período de *follow-up*, por motivos que não recidiva de TEV / evento hemorrágico; os doentes que faleceram durante o período de *follow-up*, por causa desconhecida; os doentes transferidos para outras unidades hospitalares de cariz privado, onde se tenha perdido o seguimento dos mesmos; os doentes com alta sem anticoagulação com DOAC; os doentes com indicação para terapêutica anticoagulante de apenas 3 meses; os doentes com diagnóstico de SAAF; os doentes com TFG inferior ao mínimo recomendado para cada DOAC e os

doentes com doses *off-label* de um DOAC (que não a dose padrão ou reduzida, de acordo com os critérios estabelecidos para FA).

2. DEFINIÇÕES E COLHEITA DE DADOS

Os dados foram obtidos através da análise das notas de alta e de registos da consulta dos doentes. Imediatamente após a recolha, os dados foram anonimizados e tratados em conformidade com o Regulamento de Proteção de Dados (EU) 2016/679. O estudo recebeu aprovação da Comissão de Ética local.

No âmbito deste estudo, foram recolhidos dados para caracterizar a população, incluindo sexo, idade, peso, creatinina, TFGe, medicação concomitante de interesse para a redução de dose (ciclosporina, dronedarona, eritromicina, cetoconazol ou verapamilo), medicação contraceptiva, gravidez, presença ou ausência de diagnóstico formal de doença oncológica, trombofilias e doenças autoimunes, no momento da alta hospitalar. Também foi recolhida a presença de fatores de risco major e reversível para TEP, dados necessários para averiguar se se tratava de uma situação de baixo risco de recorrência. Para cada doente, no momento da alta clínica, identificou-se ainda o DOAC prescrito e a respetiva dose – dose padrão vs. dose reduzida. Posteriormente, averiguou-se se o doente cumpria algum dos critérios para redução de dose de terapêutica anticoagulante (definidos para anticoagulação em doentes com FA), consoante as particularidades do DOAC selecionado para tratamento a longo prazo. Relativamente ao período de *follow-up*, estudou-se a presença de eventos tromboembólicos (TVP ou TEP) e hemorrágicos (hemorragias clinicamente significativas ou eventos hemorrágicos major).

Em relação aos diferentes DOACs objeto de estudo (apixabano, edoxabano, dabigatrano e rivaroxabano), foi estabelecida a dose considerada padrão e qual a dose considerada reduzida, no decorrer deste estudo, mencionando os critérios utilizados para proceder a essa redução. Para tal, consultou-se o RCM de cada fármaco para o tratamento da FA não valvular, encontrando-se todas as informações resumidas na tabela 1.

Tabela 1 - Critérios de redução de dose utilizados no presente estudo

	Dose Padrão	Dose Reduzida	Critérios de Redução de Dose
Apixabano	5mg – 2x/dia	2.5mg – 2x/dia	Pelo menos, duas das seguintes características: <ul style="list-style-type: none"> ● Idade \geq 80 anos; ● Peso corporal \leq 60 kg; ● Creatinina sérica \geq 1,5 mg/dl.
Edoxabano	60mg, 1x/dia	30 mg, 1x/dia	Pelo menos, uma das seguintes características: <ul style="list-style-type: none"> ● <i>Clearance</i> da creatinina (ClCr) 15 - 50 ml/min; ● Peso corporal \leq 60 kg; ● Utilização concomitante dos seguintes inibidores da glicoproteína-P (gp-P): ciclosporina, dronedarona, eritromicina ou cetoconazol.
Dabigatran	150mg, 2x/dia	110mg, 2x/dia	Pelo menos, uma das seguintes características: <ul style="list-style-type: none"> ● Idade \geq 80 anos; ● Doentes que tomam concomitantemente verapamilo.
Rivaroxabano	20 mg, 1x/dia, durante os primeiros 6 meses.	15 mg, uma vez por dia.	Doentes com compromisso renal moderado a grave (CrCl 15 a 49 ml/min)

Uma vez reunidas estas informações, os doentes foram agrupados em dois grupos distintos:

- **Grupo A:** Doentes que receberam a dose padrão do DOAC.
- **Grupo B:** Doentes que receberam uma dose reduzida do DOAC.

Durante um período de *follow-up* de 12 meses, foi avaliada em cada doente a recorrência de TEV na forma de TEP ou TVP. Definiu-se como recorrência de TEV, qualquer um dos seguintes registos:

- Internamento por TEP agudo / TVP;
- Admissão na Urgência por TEP / TVP;
- Morte por TEP / TVP.

Neste estudo definiu-se:

- TEP – doentes com diagnóstico de “tromboembolismo pulmonar” e “embolia pulmonar” na nota de alta.
- Recorrência de TEP - casos onde se verifica: internamento por TEP agudo / TVP; admissão na Urgência por TEP / TVP e morte por TEP / TVP.
- Eventos hemorrágicos major – hemorragia fatal e/ou hemorragia sintomática numa área ou órgão crítico (hemorragia intracraniana, intraespinal, intraocular, retroperitoneal, intra-articular, pericárdica ou intramuscular com síndrome compartimental presente) e/ou hemorragia com queda dos níveis de hemoglobina (igual ou superior a 2g/dL) ou com necessidade de transfusão de duas ou mais unidades de sangue ou concentrado eritrocitário (Wells et al., 2019).
- Hemorragias clinicamente significativas – hemorragias que implicassem a necessidade do doente ser transfundido; necessidade de internamento hospitalar por mais de 24 horas ou prolongamento do internamento atual, sendo a hemorragia o principal motivo para tal; necessidade de cirurgia para parar a hemorragia em curso; hemorragia fatal (Margolis et al., 2018).
- Trombofilias – doentes com diagnóstico de “défice da proteína C”; “défice da proteína S”; “défice da antitrombina II”; “mutação do fator V de Leiden”; “mutação do gene da protrombina PT20210A”; “síndrome de anticorpos antifosfolípidos”.
- Doenças autoimunes – doentes com diagnóstico de “Lupus”; “Artrite Reumatoide”; “Esclerodermia”; “Síndrome de Sjogren”; “Doença mista do tecido conjuntivo”; “Espondiloartropatias seronegativas”.
- Doença oncológica - doentes com antecedente pessoal ou diagnóstico formal estabelecido de neoplasia ou cancro ativo, em nota de alta.
- Fatores de risco major reversíveis identificados para TEP - cirurgia com anestesia geral por >30 minutos; imobilização por ≥3 dias devido a uma doença aguda ou a uma exacerbação aguda de uma doença crónica e trauma com fraturas.

3. *OUTCOMES* PRIMÁRIOS, SECUNDÁRIOS E EXPLORATÓRIOS

Considerou-se como *outcome* primário, um composto da taxa de recorrência de TEV e a taxa de ocorrência de eventos hemorrágicos major ou hemorragias clinicamente significativas, nos dois grupos definidos previamente, durante um período de 12 meses.

Enquanto *outcomes* secundários, estudou-se, de forma independente, nos dois grupos previamente descritos para o *outcome* primário:

- Taxa de recorrência de TEV;
- Taxa de ocorrência de eventos hemorrágicos major ou hemorragias clinicamente significativas.

Adicionalmente, avaliou-se a taxa de recorrência de TEV e a taxa de ocorrência de eventos hemorrágicos major ou hemorragias clinicamente significativas, entre os doentes com ou sem fatores de risco major reversíveis identificados.

Dentro dos *outcomes* secundários, fez-se ainda um desdobramento do *outcome* primário, onde os doentes foram agrupados em quatro grupos distintos:

- **Grupo A:** Doentes que não apresentaram critérios para redução de dose e receberam a dose padrão do DOAC.
- **Grupo B:** Doentes que não apresentaram critérios para redução de dose, mas receberam uma dose reduzida do DOAC.
- **Grupo C:** Doentes que apresentaram critérios para redução de dose, mas receberam a dose padrão do DOAC.
- **Grupo D:** Doentes que apresentaram critérios para redução de dose e receberam a dose reduzida do DOAC.

Segundo esta divisão, foi alvo de estudo:

- Taxa de recorrência de TEV e a taxa de ocorrência de eventos hemorrágicos major ou hemorragias clinicamente significativas, nos 4 grupos previamente definidos, durante um período de *follow-up* de 12 meses.

Selecionaram-se como *outcomes* exploratórios:

- Taxa de recorrência de TEV e a taxa de ocorrência de eventos hemorrágicos major ou hemorragias clinicamente significativas, nos 2 grupos previamente definidos para o *outcome* primário, durante um período de *follow-up* de 12 meses, consoante a presença ou ausência de doença oncológica ativa;
- Taxa de recorrência de TEV e a taxa de ocorrência de eventos hemorrágicos major ou hemorragias clinicamente significativas, nos 2 grupos previamente definidos para o *outcome* primário, durante um período de *follow-up* de 12 meses, consoante a presença ou ausência de doença autoimune formal;
- Taxa de recorrência de TEV e a taxa de ocorrência de eventos hemorrágicos major ou hemorragias clinicamente significativas, nos 2 grupos previamente definidos para o *outcome* primário, durante um período de *follow-up* de 12 meses, consoante a presença ou ausência de trombofilia.

4. ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística foi realizada com recurso ao programa IBM SPSS Statistics® (*Statistical Package for the Social Sciences* versão 28.0). As variáveis contínuas foram descritas através da mediana e do intervalo interquartil e as variáveis categóricas por número e percentagem. A distribuição normal das variáveis contínuas foi testada utilizando o teste U de Mann-Whitney. Para variáveis categóricas, o teste de Qui-quadrado ou o teste exato de Fisher foram utilizados para comparar a distribuição de variáveis entre grupos. Para variáveis contínuas, a comparação de médias / medianas foi realizada com recurso ao teste T de Student para variáveis com distribuição normal ou aos testes de Mann-Whitney / related samples Wilcoxon signed rank para variáveis com distribuição não normal. Para variáveis qualitativas com três ou mais categorias,

um teste de ANOVA (análise post-hoc com correção de Bonferroni) foi utilizado para variáveis com distribuição normal e um teste de Kruskal-Whallis para variáveis com distribuição não normal. Para avaliar a correlação entre variáveis, foi calculado o coeficiente de correlação de Spearman. Considerou-se estatisticamente significativo um p value < 0,05.

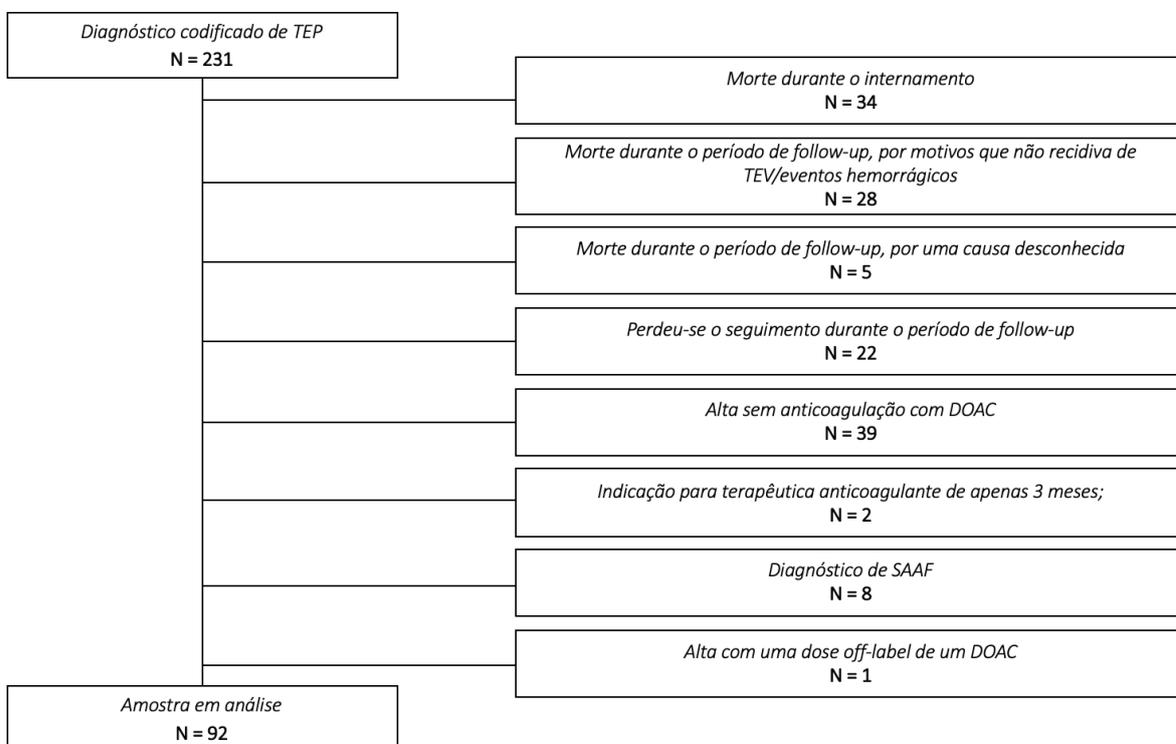
RESULTADOS

1. CARACTERIZAÇÃO DA POPULAÇÃO

1.1. VARIÁVEIS DEMOGRÁFICAS

Durante o período compreendido entre janeiro de 2017 e dezembro de 2018, foram registados 231 doentes com o diagnóstico de tromboembolismo pulmonar codificado nas notas de alta, no serviço em análise. Dos 231 doentes, 139 foram excluídos do estudo por apresentarem, pelo menos, um dos critérios de exclusão previamente mencionados (vide população e desenho do estudo), resultando numa amostra final em análise de 92 doentes. Os motivos de exclusão dos 139 doentes estão representados no *flowchart* da figura 3.

Figura 3 - Flowchart da população incluída no estudo



A mediana da idade dos doentes foi de 74,5 anos, variando entre os 31 e 96 anos. Observou-se que a maioria dos doentes era do sexo feminino (n=61; 66,3%), com uma diferença de idades estatisticamente significativa entre os sexos (mediana de idades de 80 e 70 anos, no sexo feminino e masculino, respetivamente; $p = 0,007$). A mediana dos valores de creatinina e TFGe, correspondentes à avaliação laboratorial mais recente na data da nota de alta, foi de 0,8850 mg/dL e 73,0 ml/min/1.73m², respetivamente. Quanto à função renal, não se observa uma diferença estatisticamente significativa da TFGe entre os sexos (mediana de TFGe de 75 e 71 ml/min/1.73m², no sexo feminino e masculino, respetivamente; $p = 0,766$) (tabela 2).

Tabela 2 - Características demográficas, clínicas e prescrição da população. IIQ – Amplitude interquartil; TFGe – Taxa de filtração glomerular estimada .

Variáveis Contínuas	Mediana (IIQ)
Idade (anos)	74,50 (24)
Creatinina (mg/dL)	0,8850 (2,20)
TFGe (ml/min/1.73m ²)	73,00 (40)
Variáveis Categóricas	Nº doentes/Nº total (%)
Sexo	
Feminino	61/92 (66,3)
Masculino	31/92 (33,7)
Categorias de TFGe (ml/min/1.73m ²)	
≥ 90	31/92 (33,7)
60 – 89	31/92 (33,7)
45-59	18/92 (19,6)
30-44	8/92 (8,7)
15-29	4/92 (4,3)
Contraceção oral	7/61 (11,5)
Doenças autoimunes	5/92 (5,4)
Neoplasia	11/92 (12,0)
Trombofilia	3/92 (3,3)
Fatores de risco major reversíveis	10/92 (10,9)

Nenhuma doente estava grávida e apenas um doente tinha indicação para redução da dose do DOAC por interação medicamentosa (realizava verapamilo em esquema terapêutico). Entre as doentes de sexo feminino, verificou-se que 11,5% (n=7) faziam contraceção oral. Dos doentes em estudo, observou-se que 5,4% (n=5) tinham sido diagnosticados com, pelo menos, uma das doenças autoimunes previamente mencionadas (vide definições e colheita de dados); 12,0% (n=11) eram doentes oncológicos e 3,3% (n=3) apresentavam, pelo menos, uma trombofilia diagnosticada. Em 10,9% (n=10) dos casos, foram identificados fatores de risco major reversíveis para

TEV. Quanto à doença renal crónica, a maioria dos doentes encontrava-se na categoria 1 ou 2 da TFGe (67,4% de percentagem acumulativa; n= 31 + 31) (tabela 2).

1.2. HÁBITOS DE PRESCRIÇÃO

No momento da alta hospitalar, foram medicados 43,5% (n=40) dos doentes com apixabano, 31,5% (n=29) dos doentes com rivaroxabano, 23,9% (n=22) dos doentes com edoxabano e 1,1% (n=1) dos doentes com dabigatrano. Da amostra analisada, apenas 13,0% (n=12) dos doentes apresentavam critérios para redução de dose. No entanto, observou-se que a dose reduzida foi prescrita em 27,2% (n=25) dos casos (tabela 3).

Tabela 3 – Hábitos de prescrição da anticoagulação à data da alta hospitalar. DOACs – anticoagulante oral de ação direta.

Hábitos de prescrição à data da alta hospitalar	Nº doentes/Nº total (%)
Distribuição diferencial dos DOACs prescritos	
Apixabano	40/92 (43,5)
Dabigatrano	1/92 (1,1)
Edoxabano	22/92 (23,9)
Rivaroxabano	29/92 (31,5)
Doentes com critérios para redução de dose	
Sim	12/92 (13,0)
Não	80/92 (87,0)
Doses de DOACs prescritas	
Dose standard (grupo A do <i>outcome</i> primário)	67/92 (72,8)
Dose reduzida (grupo B do <i>outcome</i> primário)	25/92 (27,2)

Na divisão por grupos para análise dos *outcomes* secundários, observou-se que 71,7% (n=66) dos doentes não apresentavam critérios para redução de dose e receberam a dose padrão do respetivo DOAC (grupo A), enquanto 9,8% (n=9) apresentavam critérios para redução de dose e receberam a dose reduzida do respetivo DOAC (grupo D). No entanto, constatou-se que em 14,1% (n=13) dos doentes, mesmo sem critérios para redução de dose, foram medicados com a dose reduzida de um DOAC (grupo B) e em 4,3% (n=4) dos doentes, apesar de apresentarem critérios para redução de dose, receberam a dose padrão do respetivo DOAC (grupo C) (tabela 4).

Tabela 4 – Divisão por grupos para análise dos *outcomes* secundários

Análise de <i>outcomes</i> secundários	Nº doentes/Nº total (%)
Grupos	
A - Doentes que não apresentaram critérios para redução de dose e receberam a dose padrão do DOAC	66/92 (71,7)
B - Doentes que não apresentaram critérios para redução de dose, mas receberam uma dose reduzida do DOAC	13/92 (14,1)
C - Doentes que apresentaram critérios para redução de dose, mas receberam a dose padrão do DOAC.	4/92 (4,3)
D - Doentes que apresentaram critérios para redução de dose e receberam a dose reduzida do DOAC	9/92 (9,8)

1.3. EVENTOS EM ESTUDO

Durante o período de *follow-up*, observou-se que 14,1% (n=13) dos doentes sofreram, pelo menos, um episódio de recorrência de TEV (n=4; 4,3%), um evento hemorrágico (n=8 ; 8,7%) ou ambos (n=1; 1,1%). Todas as recorrências de TEV ocorreram sob a forma de TEP (n=5; 5,4%). Dentro dos eventos hemorrágicos documentados, foram observados dois casos de epistáxis (n=2; 2,2%); um caso de gengivorragia (n=1; 1,1%); quatro casos de hemorragia gastrointestinal (n=4; 4,3%) e dois casos de hemorragia urogenital (n=2; 2,2%). No contexto dos eventos hemorrágicos ocorridos, um doente (1,1%) teve a necessidade de ser transfundido, três doentes (3,3%) precisaram de ser internados, um doente (1,1%) foi submetido a cirurgia para controlo da hemorragia e dois doentes (2,2%) acabaram por falecer (hemorragia fatal) (tabela 5).

Tabela 5 - Estatística descritiva dos eventos morte, recorrência e tipo de recorrência durante o período de *follow-up*

Eventos durante o período do estudo	Nº doentes/Nº total (%)
Morte durante o período de <i>follow-up</i>	
Sim, por recidiva de evento tromboembólico	2/92 (2,2)
Sim, por recidiva de evento hemorrágico	2/92 (2,2)
Não	88/92 (95,7)
Recorrência de eventos trombóticos ou hemorrágicos	
Sim	13/92 (14,1)
Não	79/92 (85,9)
Tipo de recorrência	
Evento tromboembólico	4/92 (4,3)
Evento hemorrágico	8/92 (8,7)
Ambos	1/92 (1,1)

2. ANÁLISE DOS *OUTCOMES*

2.1. *OUTCOME* PRIMÁRIO

A análise do *outcome* primário (vide *Outcomes* Primários, Secundários e Exploratórios) revelou que, durante o período de *follow-up*, no grupo A, 83,6% dos doentes (n=56) não apresentaram nenhum episódio de recorrência de TEV e/ou evento hemorrágico. No grupo B, o mesmo se apurou em 92,0% dos doentes (n=23). A diferença verificada entre os grupos A e B não é estatisticamente significativa (p=0.251) (tabela 6).

Tabela 6 - Análise do *outcome* primário: recorrência de TEV ou hemorragia em doentes que receberam dose padrão vs. dose reduzida.

		Dose de DOAC prescrita	
		Grupo A (dose padrão)	Grupo B (dose reduzida)
Recorrência TEV ou Hemorragia	Sim	11/67 (16,0)	2/25 (8,0)
	Não	56/67 (83,6)	23/25 (92,0)
Resultados apresentados sob a forma N ^o doentes/N ^o total (%)			

2.2. *OUTCOMES* SECUNDÁRIOS

Como *outcome* secundário, foi estudada, de forma independente, a taxa de recorrência de TEV, a taxa de ocorrência de eventos hemorrágicos e a taxa de recorrência de TEV e/ou eventos hemorrágicos, entre os doentes com ou sem fatores de risco major reversíveis identificados, atendendo os dois grupos previamente descritos para o *outcome* primário (ver *Outcomes* Primários, Secundários e Exploratórios). No que diz respeito à taxa de recorrência de TEV, no grupo A, 4,5% (n= 3) dos doentes medicados com a dose padrão de um DOAC apresentaram episódios de recorrência sob a forma de eventos tromboembólicos. Por outro lado, no grupo B, a percentagem de doentes medicados com a dose reduzida de um DOAC e que apresentaram este tipo de recorrência foi de 8,0% (n=2). A diferença verificada entre os grupos A e B não é estatisticamente significativa (p=0,414) (tabela 7).

Tabela 7 - Taxa de recorrência de TEV em doentes medicados com dose padrão e dose reduzida

		Dose de DOAC prescrita	
		Grupo A (dose padrão)	Grupo B (dose reduzida)
Recorrência TEV	Sim	3/67 (4,5)	2/25 (8,0)
	Não	64/67 (95,5)	23/25 (92,0)
Resultados apresentados sob a forma N ^o doentes/N ^o total (%)			

No que diz respeito à taxa de ocorrência de eventos hemorrágicos, no grupo A, 13,4% (n= 9) dos doentes medicados com a dose padrão de um DOAC apresentaram episódios hemorrágicos. Por outro lado, no grupo B, nenhum dos doentes medicados com a dose reduzida de um DOAC sofreu este tipo de eventos. A diferença observada entre os grupos A e B é estatisticamente significativa ($p=0,049$) (tabela 8).

Tabela 8 - Taxa de recorrência de eventos hemorrágicos em doentes medicados com dose padrão e dose reduzida

		Dose de DOAC prescrita	
		Grupo A (dose padrão)	Grupo B (dose reduzida)
Recorrência de hemorragia	Sim	9/67 (13,4)	0/25 (0,0)
	Não	58/67 (86,6)	25/25 (100,0)
Resultados apresentados sob a forma N ^o doentes/N ^o total (%)			

Atendendo à presença ou ausência de fatores de risco major reversíveis nos grupos A e B do *outcome* primário, constatou-se que 13,4% (n=9) dos doentes do grupo A e 4,0% (n=1) dos doentes do grupo B apresentavam, pelo menos, um destes fatores de risco. No entanto, esta diferença verificada entre os grupos A e B não é estatisticamente significativa ($p=0,183$). A análise da relação entre a presença de fatores de risco major reversíveis e a taxa de recorrência de TEV e/ou eventos hemorrágicos revelou que 40,0% dos doentes com episódios de recorrência possuíam fatores de risco major reversíveis. Em contraste, apenas 11,0% dos doentes com episódios de recorrência não tinham documentado qualquer fator risco. Esta diferença da taxa de recorrência entre os grupos com e sem fatores de risco major reversíveis mostra-se estatisticamente significativa ($p=0.032$). Verificou-se a mesma tendência na análise isolada para a recorrência de TEV ($p=0.089$) e na análise isolada para a ocorrência de eventos hemorrágicos ($p=0.252$), com um maior risco associado face aos doentes que apresentassem, pelo menos, um fator de risco identificado. No entanto, para ambas as

análises, a diferença averiguada entre os dois grupos não é estatisticamente significativa (tabela 9).

Tabela 9 – Tabulação cruzada entre os grupos de doentes com e sem fatores de risco major reversíveis e a recorrência de TEV e/ou eventos hemorrágicos

		Recorrência		
		TEV ou Hemorragia	TEV	Hemorragia
Fatores de risco major reversíveis	Sim	4/10 (40,0)	2/10 (20,0)	2/10 (20,0)
	Não	9/82 (11,0)	3/82 (3,3)	7/82 (8,5)
Resultados apresentados sob a forma N° doentes/ N° total (%)				

Na análise dos *outcomes* secundários, realizou-se um desdobramento dos grupos analisados no *outcome* primário, agrupando os doentes em quatro grupos distintos (A, B, C e D), conforme previamente definido (vide *Outcomes* Primários, Secundários e Exploratórios). Nesta divisão, foram analisadas a taxa de recorrência de TEV e a taxa de ocorrência de eventos hemorrágicos major ou hemorragias clinicamente significativas, durante um período de *follow-up* de 12 meses. No grupo A (doentes que não apresentaram critérios para redução de dose e receberam a dose padrão do DOAC), a taxa de recorrência de TEV ou eventos hemorrágicos foi de 16,7% (n=11), com uma taxa de recorrência de eventos tromboembólicos isolados de 4,5% (n=3) e uma taxa de ocorrência de eventos hemorrágicos isolados de 13,6% (n=9). No grupo B (doentes que não apresentaram critérios para redução de dose, mas receberam uma dose reduzida do DOAC), como não foi documentado nenhum evento hemorrágico, a taxa de recorrência de TEV ou eventos hemorrágicos foi de 7,7% (n=1), equivalente à taxa de recorrência de eventos tromboembólicos isolados. No grupo C (doentes que apresentaram critérios para redução de dose, mas receberam a dose padrão do DOAC), não foi documentada nenhuma recorrência, pelo que se observou uma taxa de recorrência nula. No grupo D (doentes que apresentaram critérios para redução de dose e receberam a dose reduzida do DOAC), sem eventos hemorrágicos registados, a taxa de recorrência de TEV ou eventos hemorrágicos foi de 11,1% (n=1), equivalente à taxa de recorrência de eventos tromboembólicos isolados. Não foi observada uma diferença estatisticamente significativa entre os 4 grupos, tanto para a análise conjunta da recorrência de eventos TEV ou hemorrágicos ($p=0,934$), como para a análise isolada da

recorrência de eventos TEV ($p=0,496$) e da ocorrência de eventos hemorrágicos ($p=0,462$) (tabela 10).

Tabela 10 – Tabulação cruzada entre os grupos A, B, C e D do *outcome* secundário e a recorrência de TEV e/ou eventos hemorrágicos

		Grupos do <i>Outcome</i> 2º			
		Grupo A	Grupo B	Grupo C	Grupo D
Recorrência TEV ou Hemorragia	Sim	11/66 (16,7)	1/13 (7,7)	0/4 (0,0)	1/9 (11,1)
	Não	55/66 (83,3)	12/13 (92,3)	4/4 (100,0)	8/9 (88,9)
Recorrência TEV	Sim	3/66 (4,5)	1/13 (7,7)	0/4 (0,0)	1/9 (11,1)
	Não	63/66 (95,5)	12/13 (92,3)	4/4 (100,0)	8/9 (88,9)
Recorrência Hemorragia	Sim	9/66 (13,6)	0/13 (0,0)	0/4 (0,0)	0/9 (0,0)
	Não	57/66 (86,4)	13/13 (100,0)	4/4 (100,0)	9/9 (100,0)
Resultados apresentados sob a forma N° doentes/ N° total (%)					

2.3. OUTCOMES EXPLORATÓRIOS

O estudo da taxa de recorrência de TEV ou eventos hemorrágicos nos 2 grupos previamente definidos para o *outcome* primário (A e B), durante o período de *follow-up* de 12 meses, foi realizado com base na presença ou ausência de um diagnóstico de doença oncológica. Nos resultados obtidos, constatou-se que 11,9% ($n=8$) e 12,0% ($n=3$) dos doentes dos grupos A e B, respetivamente, apresentavam uma doença oncológica diagnosticada. Contudo, esta diferença verificada entre os grupos não é estatisticamente significativa ($p=0,622$). No que diz respeito à taxa de recorrência de TEV ou eventos hemorrágicos, a análise demonstrou que 9,1% ($n=1$) dos doentes com doença oncológica diagnosticada apresentaram episódios deste tipo de recorrência. Por sua vez, no grupo de doentes sem doença oncológica, verificou-se que 14,8% ($n=12$) também sofreram recidivas de TEV ou eventos hemorrágicos. Todavia, a diferença verificada entre os grupos de doentes, com e sem doença oncológica, não é estatisticamente significativa ($p=0,517$). Verificou-se a mesma tendência na análise isolada para a recorrência de eventos TEV ($p=0,521$) e na análise isolada para a ocorrência de eventos hemorrágicos ($p=0,708$) (tabela 11).

Tabela 11 - Tabulação cruzada entre os grupos de doentes com e sem diagnóstico de neoplasia e a recorrência de TEV e/ou eventos hemorrágicos

		Recorrência		
		TEV ou Hemorragia	TEV	Hemorragia
Diagnóstico de Neoplasia	Sim	1/11 (9,1)	0/11 (0,0)	1/11 (9,1)
	Não	12/81 (14,8)	5/81 (6,2)	8/81 (9,9)
Resultados apresentados sob a forma N ^o doentes/N ^o total (%)				

O estudo da taxa de recorrência de TEV ou eventos hemorrágicos nos 2 grupos previamente definidos para o *outcome* primário (A e B), durante o período de *follow-up* de 12 meses, foi realizado com base na presença ou ausência de uma doença autoimune. Nos resultados obtidos, constatou-se que 4,5% (n=3) e 8,0% (n=2) dos doentes dos grupos A e B, respetivamente, apresentavam uma doença autoimune diagnosticada. A diferença verificada entre os grupos não é estatisticamente significativa ($p=0,414$). Verificou-se ainda que nenhum dos doentes com doença autoimune diagnosticada apresentou episódios de recorrência de TEV ou eventos hemorrágicos. Por outro lado, relativamente aos doentes sem doença autoimune, foram documentados episódios de recorrência em 14,9% (n=13) dos casos. A diferença verificada entre os dois grupos de doentes, com e sem doença autoimune diagnosticada, não é estatisticamente significativa ($p=0,458$) (tabela 12).

Tabela 12 - Tabulação cruzada entre os grupos de doentes com e sem diagnóstico de doença autoimune e a recorrência de TEV e/ou eventos hemorrágicos

		Recorrência		
		TEV ou Hemorragia	TEV	Hemorragia
Diagnóstico de Doença Autoimune	Sim	0/5 (0,0)	0/5 (0,0)	0/5 (0,0)
	Não	13/87 (14,9)	5/87 (5,7)	9/87 (10,3)
Resultados apresentados sob a forma N ^o doentes/N ^o total (%)				

O estudo da taxa de recorrência de TEV ou eventos hemorrágicos nos 2 grupos previamente definidos para o *outcome* primário, durante o período de *follow-up* de 12 meses, foi realizado com base na presença ou ausência de uma trombofilia diagnosticada. Nos resultados obtidos, constatou-se que 4,5% (n=3) dos doentes pertencentes ao grupo A, apresentavam uma trombofilia diagnosticada. Porém, no grupo B, não foram registados doentes com este diagnóstico. Esta diferença verificada entre os grupos A e B não é estatisticamente significativa ($p=0,381$).

Observou-se que nenhum dos doentes com uma trombofilia diagnosticada sofreu episódios de recorrência sob a forma de TEV ou eventos hemorrágicos. Porém, perante os doentes sem diagnóstico de trombofilia, verificou-se que 14,6% (n=13) sofreram episódios desta natureza. A diferença verificada entre os grupos em estudo, consoante apresentavam ou não uma trombofilia diagnosticada, não é estatisticamente significativa ($p=0.630$) (tabela 13).

Tabela 13 - Tabulação cruzada entre os grupos de doentes com e sem diagnóstico de trombofilia e a recorrência de TEV ou eventos hemorrágicos

Diagnóstico de Trombofilia		Recorrência TEV ou Hemorragia	
		Sim	Não
		0/3 (0,0)	13/89 (14,6)
Resultados apresentados sob a forma N ^o doentes/N ^o total (%)			

3. OUTROS FATORES QUE POSSAM TER INFLUÊNCIA SOBRE A TAXA DE RECORRÊNCIA DE TEV E/OU EVENTOS HEMORRÁGICOS

Foram realizadas análises adicionais para avaliar a possível influência do sexo, idade e TFGe nas taxas de recorrência de TEV e/ou eventos hemorrágicos.

Em relação ao sexo, observou-se que os homens apresentavam uma maior tendência para sofrerem episódios de recorrência de TEV ou eventos hemorrágicos, em comparação com as mulheres (recorrência de TEV ou hemorragia: homens (16,1%) vs. mulheres (13,1%); $p=0,460$). Aferiu-se a mesma tendência na análise isolada da taxa de recorrência de TEV ($p=0,210$). No caso da análise isolada da taxa de ocorrência de eventos hemorrágicos, verificou-se um risco semelhante para ambos os sexos (recorrência de eventos hemorrágicos: homens (9,7%) vs. mulheres (9,8%); $p=0,646$). Para qualquer uma destas análises, verificou-se que a diferença entre os sexos não é estatisticamente significativa entre os grupos em questão, perante o tipo de recorrência em estudo (tabela 14).

Tabela 14 - Tabulação cruzada entre o sexo e a recorrência de TEV e/ou eventos hemorrágicos

		Recorrência					
		TEV ou Hemorragia		TEV		Hemorragia	
		Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não
Sexo	F	8/61 (13,1)	53/61 (86,9)	2/61 (3,3)	59/61 (96,7)	6/61 (9,8)	55/61 (90,2)
	M	5/31 (16,1)	26/31 (83,9)	3/31 (9,7)	28/31 (90,3)	3/31 (9,7)	28/31 (90,3)
Resultados apresentados sob a forma N° doentes/ N° total (%)							
F – Feminino; M – Masculino							

No que diz respeito à idade, os doentes que apresentaram episódios de recorrência de TEV ou eventos hemorrágicos tinham uma mediana de 76 anos, enquanto que os doentes que não desenvolveram qualquer episódio de recidiva, durante o período de *follow-up*, revelaram uma mediana de 74 anos. Esta diferença de idades não é estatisticamente significativa entre os dois grupos de doentes ($p=0,674$). O mesmo padrão foi observado na análise isolada da recorrência de TEV ($p=0,428$) e na análise isolada da ocorrência de eventos hemorrágicos ($p=0,674$). (tabela 15).

Tabela 15 - Análise descritiva da influência da idade na recorrência de TEV e/ou eventos hemorrágicos

Idade	Recorrência					
	TEV ou Hemorragia		TEV		Hemorragia	
	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não
	76,00 (19)	74,00 (27)	83,00 (20)	74,00 (25)	71,00 (20)	75,00 (25)
Resultados apresentados sob a forma: Mediana (Amplitude interquartil)						

Em relação à TFG_e, os doentes que apresentaram episódios de recorrência de TEV ou eventos hemorrágicos revelaram uma mediada de TFG_e mais baixa (71ml/min/1.73m²), em comparação com aqueles que não sofreram estes episódios de recorrência (74ml/min/1.73m²). Esta diferença não é estatisticamente significativa entre os 2 grupos ($p=0,460$). Também foi observada a ausência de significância estatística na análise isolada da recorrência de TEV ($p=0,210$), bem como na análise isolada da ocorrência de eventos hemorrágicos ($p=0,646$) (tabela 16).

Tabela 16 – Análise descritiva da influência da taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) na recorrência de TEV e/ou eventos hemorrágicos

	Recorrência					
	TEV ou Hemorragia		TEV		Hemorragia	
	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não
TFGe	71,00 (45)	74,00 (42)	58,00 (61)	74,00 (42)	71,00 (34)	74,00 (42)
Resultados apresentados sob a forma: <i>Mediana (Amplitude interquartil)</i>						

DISCUSSÃO

1. DOSE PADRÃO *VERSUS* DOSE REDUZIDA NA RECORRÊNCIA DE EVENTOS

Comparando as taxas de recorrência de TEV e/ou eventos hemorrágicos entre o grupo de doentes medicados com a dose padrão (16,0%) e aqueles que receberam a dose reduzida (8,0%), não se observou uma diferença estatisticamente significativa. Esta constatação sugere que estes episódios de recorrência possam surgir independentemente da dose prescrita. O mesmo padrão foi observado ao comparar as taxas de recorrência de TEV entre os dois grupos mencionados.

Todavia, mesmo perante uma amostra reduzida, foi possível identificar uma associação entre o uso da dose padrão e um aumento do risco hemorrágico. Ao comparar as taxas de ocorrência de eventos hemorrágicos, durante o período de *follow-up*, entre os doentes medicados com a dose padrão (13,4%) e aqueles que receberam a dose reduzida (0,0%), observou-se uma diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos ($p=0,049$). Deste modo, é levantada a hipótese de uma dose reduzida poder ser mais eficaz na prevenção deste tipo de eventos hemorrágicos a longo prazo, especialmente perante uma população semelhante à nossa, com uma maior fragilidade e propensão a sofrer hemorragias, por ser composta principalmente por indivíduos mais idosos, sem que tal afete a taxa de recorrência de TEV.

Para alcançar uma análise mais robusta, seria essencial ampliar a amostra, com o intuito de realizar uma avaliação mais precisa da eficácia da dose padrão em relação à dose reduzida, na prevenção da recorrência de TEV, mesmo considerando o potencial aumento do risco hemorrágico inerente.

O resultado desta análise encontra-se em consonância com um estudo publicado em 2023 e que investigou o impacto das doses de DOAC prescritas (padrão vs. reduzida) numa população mais idosa, frágil e com múltiplas comorbilidades associadas, analisando as taxas de recorrência de eventos TEV, hemorrágicos e mortalidade. Os resultados deste estudo indicaram uma possível vantagem no uso de doses reduzidas

perante este grupo de doentes, devido à falta de benefício na prevenção de eventos de TEV e ao aumento do risco hemorrágico associado à dosagem padrão destes fármacos. Estes resultados sugerem que a redução da dose pode ser uma estratégia mais segura e eficaz para esta população em específico, levantando a possibilidade de se considerar a prescrição de uma dose reduzida para idosos mais frágeis e com múltiplas comorbilidades (Hayes et al., 2023).

2. HÁBITOS DE PRESCRIÇÃO NO MOMENTO DA ALTA HOSPITALAR

No dia da alta hospitalar, uma grande percentagem dos doentes (43,5%) foi medicada com apixabano, seguindo-se o rivaroxabano (31,5%) e edoxabano (23,9%). O dabigatrano, por sua vez, acabou por ser o DOAC menos prescrito, correspondendo apenas a 1,1% dos casos. Esta informação é crucial devido às discrepâncias existentes nos perfis de segurança e eficácia entre os vários DOACs, exigindo uma abordagem cuidadosa e individualizada no ato da prescrição, considerando a situação clínica e comorbilidades de cada doente.

Análises comparativas ao longo dos últimos anos têm, consistentemente, identificado o rivaroxabano como o DOAC com maior risco hemorrágico associado, enquanto o apixabano e o dabigatrano são consideradas as opções mais seguras. Relativamente ao edoxabano, embora promissor e com um perfil de segurança favorável, são necessários mais estudos para uma avaliação mais abrangente e precisa do mesmo (Bortman et al., 2023).

A associação da dose padrão a um maior risco hemorrágico, conforme evidenciado pelos resultados do estudo da nossa amostra, com significância estatística evidente, acredita-se estar também relacionada com a influência exercida pelas características da própria população. Com uma mediana de idades de aproximadamente 75 anos, é muito provável que os nossos doentes apresentem uma maior fragilidade e maior número de comorbilidades associadas, contribuindo, deste modo, para um aumento do risco hemorrágico, em comparação com a população em geral. Adicionalmente, a prevalência significativa de prescrições de rivaroxabano, no seio da

nossa população, pode estar a contribuir para este aumento do risco hemorrágico, especialmente quando administrado na dose padrão. No entanto, no presente estudo, em virtude do número reduzido de doentes incluídos, não foi possível realizar uma análise estatística de segurança, individualizada por DOAC.

Em suma, no que diz respeito ao grupo medicado com a dose padrão de um DOAC, observam-se indícios que sugerem a possibilidade de existir uma sobrevalorização do risco hemorrágico, sobretudo devido à alta proporção de doentes medicados com rivaroxabano e às características demográficas da própria população em estudo.

3. CRITÉRIOS DE REDUÇÃO DE DOSE E PRESCRIÇÃO MÉDICA

Para otimizar a eficácia e segurança da terapêutica anticoagulante utilizada enquanto profilaxia secundária, seria expectável que os doentes que satisfizessem os critérios para redução de dose, recebessem a dose reduzida do DOAC que lhes fora prescrita, enquanto que aqueles que não cumprissem tais critérios, fossem medicados com a dose padrão do DOAC correspondente. Contudo, a análise da população em estudo revelou que apenas 81,5% dos doentes foram medicados conforme o esperado.

Nos últimos anos, ensaios clínicos têm permitido observar uma tendência consistente para a subdosagem, uma vez que os DOACs prescritos na sua dose reduzida representavam uma percentagem de doentes superior à que seria esperada (Jansson et al., 2023). Um estudo realizado nos Estados Unidos, contando com a participação de 5738 indivíduos, concluiu que, tendo em conta a dose de DOAC com que estavam medicados, 9,4% encontravam-se em subdosagem e 3,4% em sobredosagem. Assim, verifica-se que uma minoria significativa dos doentes nos Estados Unidos (quase 1 em cada 8) foi medicada com doses de DOAC inconsistentes com os critérios de redução de dose previamente estabelecidos. Estes dados revestem-se de importância, uma vez que tanto os casos de sobredosagem como de subdosagem estão associados a um aumento do risco de complicações (Steinberg et al., 2016).

Na nossa amostra em estudo, foi possível observar a mesma tendência. 18,5% dos doentes não foram tratados de acordo com os critérios de dosagem estabelecidos: 14,1% dos doentes foram medicados com uma dose reduzida, mesmo não cumprindo os critérios necessários para tal, enquanto 4,3% acabaram por receber uma dose padrão, apesar de terem indicação para redução de dose. Estes resultados sugerem discrepâncias na prescrição dos DOACs em relação aos critérios de dosagem, o que poderia comprometer a eficácia e segurança do tratamento, mas aparentemente, pelo supracitado, a redução de dose até poderá ser uma estratégia adequada numa população mais idosa e frágil.

Com o propósito de avaliar o impacto da dose prescrita sobre a eficácia e segurança do tratamento anticoagulante realizado, foram avaliadas as taxas de recorrência de TEV e/ou eventos hemorrágicos, ao longo do período de *follow-up*, para os quatro grupos criados a partir do desdobramento do *outcome* primário. Contudo, a comparação das taxas de recorrência entre os grupos não revelou diferenças estatisticamente significativas, muito possivelmente devido ao tamanho reduzido da amostra em estudo, tornando-se difícil tirar conclusões. Logo, destaca-se a relevância de ampliar as dimensões da amostra, afim de se conseguirem obter resultados que possam dar indicações sobre a necessidade de uma mudança do ato da prescrição.

4. FATORES QUE POSSAM INFLUENCIAR A RECORRÊNCIA DE TEV E/OU EVENTOS HEMORRÁGICOS

4.1. FATORES DE RISCO MAJOR REVERSÍVEIS

Em diversos ensaios clínicos e estudos de *cohort* observacionais, tem-se concluído, de forma consistente, que o risco de recorrência é substancialmente superior após eventos não provocados (ausência de qualquer fator de risco aparente) em comparação com eventos provocados ou secundários (presença de fatores de risco major reversíveis). Paolo Prandoni, a partir de um estudo envolvendo uma grande amostra de doentes, observou que, após um período de 10 anos de *follow-up*, a

incidência acumulada de recorrência foi de aproximadamente 50% no grupo de doentes com eventos não provocados. Na presença de eventos provocados, os doentes apresentavam uma taxa inferior a metade desse valor (Palareti, 2012).

O presente estudo, por sua vez, revelou que os doentes que apresentavam fatores de risco major reversíveis (evento provocado ou secundário) eram aqueles que exibiam uma maior tendência para a recorrência de TEV ou eventos hemorrágicos, em comparação com aqueles que não tinham qualquer fator de risco identificado (evento não provocado). A diferença entre os dois grupos mostrou-se estatisticamente significativa. No entanto, embora tenha sido observada uma maior taxa de ocorrência de eventos hemorrágicos no grupo de doentes com fatores de risco identificados, a diferença observada entre os dois grupos não alcançou significância estatística.

A impossibilidade de controlar completamente a adesão à terapêutica, durante os 12 meses de *follow-up*, levanta a hipótese de alguns dos doentes com fatores de risco identificados não terem cumprido, na íntegra, o regime da terapêutica anticoagulante, realizando a medicação durante um período de tempo inferior ao recomendado. Deste modo, seria possível observar uma sobrevalorização da taxa de recorrência neste grupo de doentes, em comparação com aqueles que não apresentam quaisquer fatores de risco identificados. Neste sentido, levanta-se a hipótese dos dados colhidos não espelharem completamente a realidade da adesão à terapêutica anticoagulante por parte de alguns doentes.

Em suma, é imperativo garantir uma adequada adesão à terapêutica anticoagulante nos doentes com fatores de risco major reversíveis identificados, a fim de mitigar a tendência para a recorrência de TEV e/ou eventos hemorrágicos.

4.2. DOENÇA ONCOLÓGICA, AUTOIMUNE E TROMBOFILIAS

A presença destas patologias, individualmente consideradas, parece não exercer uma influência significativa sob taxa de recorrência de TEV. Porém, devido ao tamanho limitado da amostra, torna-se desafiador extrair conclusões com significância estatística.

Ainda assim, não se observa uma relação clara entre o diagnóstico destas patologias face ao risco de maiores complicações. Contudo, vários estudos já foram realizados apontando de forma consistente para um maior risco de TEV em doentes com uma doença oncológica ativa, uma trombofilia ou uma doença autoimune diagnosticada.

Em 2013, o *British Journal of Haematology* publicou um artigo onde assume a trombofilia como um fator de risco bem estabelecido para o desenvolvimento de TEV (Weingarz et al., 2013). Posteriormente, em 2021, o mesmo jornal divulgou um estudo, cujos resultados expressam que os doentes com uma doença autoimune diagnosticada enfrentam um maior risco de recorrência de TEV, comparativamente aos que não apresentam esse diagnóstico (Borjas Howard et al., 2021). Constatou-se, com base numa meta-análise publicada no *European Heart Journal*, em 2021, que o risco de eventos tromboembólicos arteriais e venosos é significativamente maior em doentes com uma doença oncológica ativa, evidenciando uma forte associação entre estas três variáveis (Grilz et al., 2021).

Diante destas constatações, é importante considerar a necessidade de realizar estudos com amostras mais vastas, de modo a corroborar ou refutar estas conclusões.

4.3. IDADE

Procurou-se analisar se a idade dos doentes que apresentaram episódios de recorrência era significativamente diferente relativamente aos que não apresentaram.

Embora tenha sido observada uma mediana de idade de 76 anos, nos doentes com episódios de recorrência identificados, em comparação com os 74 anos, nos doentes sem recidivas, esta diferença não alcançou significância estatística. Este padrão manteve-se consistente tanto para o estudo isolado da recorrência de TEV, como para o estudo isolado da taxa de ocorrência de eventos hemorrágicos.

Em suma, parece não haver uma influência substancial da idade sobre a taxa de recorrência, tanto para eventos tromboembólicos, como para eventos hemorrágicos.

Não obstante, atendendo à limitação do tamanho da amostra utilizada, torna-se difícil estabelecer conclusões estatisticamente significativas.

De acordo com a evidência atual, observa-se que a incidência de um episódio inaugural de TEV aumenta com a idade, sendo 2,5 vezes superior no grupo etário ≥ 80 anos, em comparação com o grupo etário com idades compreendidas entre os 60 e os 69 anos. Por sua vez, o risco de recorrência de TEV, para idades mais avançadas, ainda não está totalmente esclarecido, existindo estudos com resultados contraditórios a reportar baixas/elevadas taxas de recorrência. Vários estudos têm descrito um menor risco de recorrência de TEV em doentes com uma idade ≥ 80 anos, em comparação com os que apresentam uma idade inferior. Pelo contrário, um estudo retrospectivo realizado na Califórnia aferiu que os doentes diagnosticados com TEV evidenciavam uma redução de 15% sobre as taxas de recorrência de eventos tromboembólicos, por cada década adicional de vida (Aleidan, 2020).

4.4. TAXA DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR ESTIMADA (TFGe)

De forma a estudar o impacto da taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) sobre a taxa de recorrência de eventos tromboembólicos, observou-se que os doentes com episódios de recorrência documentados, apresentavam uma mediana de TFGe significativamente inferior, em comparação com aqueles que não sofreram este tipo de recidivas. Contudo, apesar da tendência identificada, os resultados obtidos não evidenciaram uma significância estatística que nos levasse a admitir que os doentes com uma TFGe mais baixa, apresentassem maior risco de recorrência de TEV.

Importa destacar que, devido ao tamanho reduzido da amostra, estas discrepâncias subtis podem não ser estatisticamente significativas. Porém, é possível que um aumento do tamanho da amostra faça com que essas disparidades possam vir eventualmente a alcançar significância estatística.

Os resultados deste estudo estão em concordância com a literatura, em que observou-se que os doentes com uma doença renal crónica (DRC) diagnosticada,

apresentam um maior risco de recorrência de TEV, em comparação com aqueles que apresentam uma função renal normal. Segundo um estudo publicado em 2020, a presença de uma DRC moderada a grave, em doentes com um diagnóstico de TEV, associa-se a um maior risco de recorrência de eventos tromboembólicos, eventos hemorrágicos major e morte, nos primeiros 12 meses após o diagnóstico, em comparação com aqueles que apenas apresentavam uma DRC ligeira ou ausente (Goto et al., 2020).

5. LIMITAÇÕES

Considerou-se que o desenho do estudo (retrospectivo e observacional), baseado na análise das notas de alta e na informação clínica disponível na Plataforma de Dados em Saúde (PDS), foi uma limitação relevante, restringindo a amplitude e robustez do presente estudo. Quando um doente era registado como falecido no sistema, perdíamos o acesso à sua informação clínica na PDS. Nestas situações, apenas era possível documentar episódios de recorrência que tivessem sido abordados no Serviço de Urgência Central (SUC), da Centro Hospitalar Lisboa Norte (CHLN). Como tal, nestas situações, existe a possibilidade de se ter perdido acesso a outras informações relativas a episódios de recorrência ou à causa de morte, sempre que estes eventos tivessem ocorrido noutra centro hospitalar.

Adicionalmente, o facto da amostra ser constituída apenas por doentes internados num serviço de medicina interna, resultou numa amostra mais limitada, envelhecida e com múltiplas comorbilidades associadas. Deste modo, a representatividade dos resultados ficou restringida a um grupo mais específico de doentes, afastando-se, possivelmente, da população em geral com diagnóstico de TEP.

A impossibilidade de controlar completamente a adesão à terapêutica, durante o período de *follow-up*, levanta a hipótese de existirem doentes que não tenham cumprido, na íntegra, o regime da terapêutica anticoagulante, realizando a medicação durante um período de tempo inferior ao recomendado.

Devido ao tamanho reduzido da amostra em estudo, torna-se difícil tirar conclusões estatisticamente significativas a partir dos resultados obtidos, o que restringe uma análise e discussão mais aprofundada.

CONCLUSÃO

Ao analisar os resultados, constatamos que 81,5% dos doentes diagnosticados com TEP foram medicados conforme o esperado, no momento da alta hospitalar. No entanto, 18,5% receberam doses inadequadas do DOAC prescrito, observando-se uma maior tendência para subdosagem. No entanto, observou-se uma associação entre o uso da dose padrão e o aumento do risco hemorrágico, sugerindo que doses reduzidas possam ser mais seguras, especialmente em populações como a nossa, com doentes mais idosos, frágeis e com múltiplas comorbilidades associadas.

Doentes com fatores de risco major reversíveis apresentaram uma maior propensão para recorrência de TEV ou eventos hemorrágicos. Estes resultados levantam a hipótese das informações colhidas não espelharem completamente a realidade da adesão à terapêutica anticoagulante por parte de alguns doentes, o que poderá resultar numa sobrevalorização da taxa de recorrência, em comparação com aqueles que não apresentam fatores de risco identificados.

Apesar de estudos anteriores associarem um maior risco de TEV em doentes com determinadas patologias (doença oncológica ativa, doenças autoimunes ou trombofilias diagnosticadas), não se observou uma tendência clara perante a análise da nossa amostra. Quanto à idade e à função renal, parece não haver uma influência significativa na recorrência de TEV, embora o facto da nossa amostra ser muito reduzida poder desacreditar essas associações.

É importante ressaltar que, devido ao tamanho limitado da amostra, estas discrepâncias subtis podem não ser estatisticamente significativas. Contudo, é possível que um aumento do tamanho amostral faça com que essas disparidades possam, eventualmente, alcançar significância estatística.

BIBLIOGRAFIA

Agnelli, G., Buller, H. R., Cohen, A., Curto, M., Gallus, A. S., Johnson, M., Masiukiewicz, U., Pak, R., Thompson, J., Raskob, G. E., & Weitz, J. I. (2013). Oral Apixaban for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. *New England Journal of Medicine*, *369*(9), 799–808. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1302507>

Aleidan, F. A. S. (2020). The Cumulative Incidence and Risk Factors of Recurrent Venous Thromboembolism in the Elderly. *Vascular Health and Risk Management*, *16*, 437–443. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S264814>

Becattini, C., & Cimini, L. A. (2020). Long term use of anticoagulant therapy for patients with pulmonary embolism. *Expert Review of Hematology*, *13*(7), 709–718. <https://doi.org/10.1080/17474086.2020.1770589>

Borjas Howard, J., Ruiz-Sada, P., de Leeuw, K., López-Jiménez, L., Font, C., Marchena, P. J., Madridano, O., Debourdeau, P., Meijer, K., & Monreal, M. (2021). Risk of recurrent venous thromboembolism in patients with autoimmune diseases: Data from the Registro Informatizado de Enfermedad TromboEmbólica (RIETE) registry. *British Journal of Haematology*, *194*(1), 195–199. <https://doi.org/10.1111/bjh.17549>

Bortman, L. V., Mitchell, F., Naveiro, S., Pérez Morales, J., Gonzalez, C. D., Di Girolamo, G., & Giorgi, M. A. (2023). Direct Oral Anticoagulants: An Updated Systematic Review of Their Clinical Pharmacology and Clinical Effectiveness and Safety in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *The Journal of Clinical Pharmacology*, *63*(4), 383–396. <https://doi.org/10.1002/jcph.2184>

Carlin, S., & Eikelboom, J. W. (2021). Direct oral anticoagulant dose selection: Challenging cases. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, *19*(11), 2680–2686. <https://doi.org/10.1111/jth.15536>

Dentali, F., & Fantoni, C. (2017). Is it reasonable to use a lower DOAC dose in some patients with VTE? NO. *Internal and Emergency Medicine*, *12*(5), 565–567. <https://doi.org/10.1007/s11739-017-1695-8>

EINSTEIN–PE Investigators, Büller, H. R., Prins, M. H., Lensin, A. W. A., Decousus, H., Jacobson, B. F., Minar, E., Chlumsky, J., Verhamme, P., Wells, P., Agnelli, G., Cohen, A., Berkowitz, S. D., Bounameaux, H., Davidson, B. L., Misselwitz, F., Gallus, A. S., Raskob, G. E., Schellong, S., & Segers, A. (2012). Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *The New England Journal of Medicine*, *366*(14), 1287–1297. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1113572>

Essien, E.-O., Rali, P., & Mathai, S. C. (2019). Pulmonary Embolism. *Medical Clinics of North America*, *103*(3), 549–564. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2018.12.013>

Goto, S., Haas, S., Ageno, W., Goldhaber, S. Z., Turpie, A. G. G., Weitz, J. I., Angchaisuksiri, P., Nielsen, J. D., Kayani, G., Farjat, A., Schellong, S., Bounameaux, H., Mantovani, L. G., Prandoni, P., & Kakkar, A. K. (2020). Assessment of Outcomes Among Patients With Venous Thromboembolism With and Without Chronic Kidney Disease. *JAMA Network Open*, *3*(10), e2022886. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.22886>

Grilz, E., Posch, F., Nopp, S., Königsbrügge, O., Lang, I. M., Klimek, P., Thurner, S., Pabinger, I., & Ay, C. (2021). Relative risk of arterial and venous thromboembolism in persons with cancer vs. Persons without cancer—a nationwide analysis. *European Heart Journal*, *42*(23), 2299–2307. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab171>

Hayes, K. N., Zhang, T., Kim, D. H., Daiello, L. A., Lee, Y., Kiel, D. P., Berry, S. D., & Zullo, A. R. (2023). Benefits and Harms of Standard Versus Reduced-Dose Direct Oral Anticoagulant Therapy for Older Adults With Multiple Morbidities and Atrial Fibrillation. *Journal of the American Heart Association*, *12*(21), e029865. <https://doi.org/10.1161/JAHA.122.029865>

Hindricks, G., Potpara, T., Dagres, N., Arbelo, E., Bax, J. J., Blomström-Lundqvist, C., Boriani, G., Castella, M., Dan, G.-A., Dilaveris, P. E., Fauchier, L., Filippatos, G., Kalman, J. M., La Meir, M., Lane, D. A., Lebeau, J.-P., Lettino, M., Lip, G. Y. H., Pinto, F. J., ... Zakirov, N. U. (2021). 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*, *42*(5), 373–498.

<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>

Ingason, A. B., Hreinsson, J. P., Agustsson, A. S., Lund, S. H., Rumba, E., Palsson, D. A., Reynisson, I. E., Gudmundsdottir, B. R., Onundarson, P. T., & Bjornsson, E. S. (2023). Comparison of the effectiveness and safety of direct oral anticoagulants: A nationwide propensity score-weighted study. *Blood Advances*, 7(11), 2564–2572. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2022009099>

Jansson, M., Själander, S., Sjögren, V., Björck, F., Renlund, H., Norrving, B., & Själander, A. (2023). Reduced dose direct oral anticoagulants compared with warfarin with high time in therapeutic range in nonvalvular atrial fibrillation. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 55(3), 415–425. <https://doi.org/10.1007/s11239-022-02763-w>

Karnick, C., Modany, A., McGraw, M., Ludwig, J., Marr, D., Hammonds, T., Good, C. B., & Culley, E. (2022). Comparison of real-world clinical and economic outcomes in patients receiving oral anticoagulants: A retrospective claims analysis. *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy*, 28(11), 1304–1315. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2022.28.11.1304>

Khan, F., Tritschler, T., Kahn, S. R., & Rodger, M. A. (2021). Venous thromboembolism. *The Lancet*, 398(10294), 64–77. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32658-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32658-1)

Lutsey, P. L., & Zakai, N. A. (2023). Epidemiology and prevention of venous thromboembolism. *Nature Reviews Cardiology*, 20(4), Artigo 4. <https://doi.org/10.1038/s41569-022-00787-6>

Margolis, K. L., Mahady, S. E., Nelson, M. R., Ives, D. G., Satterfield, S., Britt, C., Ekram, S., Lockery, J., Schwartz, E. C., Woods, R. L., McNeil, J. J., & Wood, E. M. (2018). Development of a standardized definition for clinically significant bleeding in the ASPirin in Reducing Events in the Elderly (ASPREE) trial. *Contemporary Clinical Trials Communications*, 11, 30–36. <https://doi.org/10.1016/j.conctc.2018.05.015>

Nieto, J. A., Vicente, J. A., Prieto, L. M., Jiménez, D., Bikdeli, B., Rivas, A., Porrás, J. A., Morales, M. D. V., Bosevski, M., & Monreal, M. (2018). Thirty-day outcomes in

patients with acute pulmonary embolism who discontinued anticoagulant therapy before 90 days. *American Heart Journal*, 206, 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2018.08.014>

Palareti, G. (2012). Recurrent Venous Thromboembolism: What Is the Risk and How to Prevent It. *Scientifica*, 2012, 391734. <https://doi.org/10.6064/2012/391734>

Sprynger, M. (2013). [Hokusai-VTE: Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism]. *Revue Medicale De Liege*, 68(10), 548–551.

Steinberg, B. A., Shrader, P., Thomas, L., Ansell, J., Fonarow, G. C., Gersh, B. J., Kowey, P. R., Mahaffey, K. W., Naccarelli, G., Reiffel, J., Singer, D. E., Peterson, E. D., Piccini, J. P., & ORBIT-AF Investigators and Patients. (2016). Off-Label Dosing of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants and Adverse Outcomes: The ORBIT-AF II Registry. *Journal of the American College of Cardiology*, 68(24), 2597–2604. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.09.966>

Trujillo-Santos, J., Micco, P. D., Dentali, F., Douketis, J., Díaz-Peromingo, J. A., Núñez, M. J., Cañas, I., Mastroiacovo, D., De Sousa, M. S., Monreal, M., & RIETE Investigators. (2017). Real-life treatment of venous thromboembolism with direct oral anticoagulants: The influence of recommended dosing and regimens. *Thrombosis and Haemostasis*, 117(02), 382–389. <https://doi.org/10.1160/TH16-07-0494>

Vasanthamohan, L., Boonyawat, K., Chai-Adisaksopha, C., & Crowther, M. (2018). Reduced-dose direct oral anticoagulants in the extended treatment of venous thromboembolism: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 16(7), 1288–1295. <https://doi.org/10.1111/jth.14156>

Weingarz, L., Schwonberg, J., Schindewolf, M., Hecking, C., Wolf, Z., Erbe, M., Weber, A., Lindhoff-Last, E., & Linnemann, B. (2013). Prevalence of thrombophilia according to age at the first manifestation of venous thromboembolism: Results from the MAISTHRO registry. *British Journal of Haematology*, 163(5), 655–665. <https://doi.org/10.1111/bjh.12575>

Weitz, J. I., & Chan, N. C. (2019). Long-Term Management of Venous Thromboembolism: Lessons from EINSTEIN CHOICE and Other Extension Trials.

Thrombosis and Haemostasis, 119(5), 689–694. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1679906>

Wells, G. A., Elliott, J., Kelly, S., Bai, Z., Boucher, M., Skidmore, B., So, D., Laplante, S., & Lee, K. (2019). Bleeding Classification System Definitions. In *Dual Antiplatelet Therapy Following Percutaneous Coronary Intervention: Clinical and Economic Impact of Standard Versus Extended Duration [Internet]*. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542934/>

Wenger, N., Sebastian, T., Engelberger, R. P., Kucher, N., & Spirk, D. (2021). Pulmonary embolism and deep vein thrombosis: Similar but different. *Thrombosis Research*, 206, 88–98. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2021.08.015>

Yamashita, Y., Morimoto, T., & Kimura, T. (2022). Venous thromboembolism: Recent advancement and future perspective. *Journal of Cardiology*, 79(1), 79–89. <https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2021.08.026>