

Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa



Trabalho Final do Mestrado Integrado em Medicina

Os Novos Anticoagulantes Orais no Tratamento do Tromboembolismo Pulmonar

Clínica Universitária de Cardiologia

Vanessa Sofia Mendes Andrade

Orientador: Dr. Pedro Carrilho Ferreira

Ano Lectivo 2015/2106

Índice

Resumo	3
Abstract.....	3
Introdução.....	4
A Investigação dos Novos Anticoagulantes na Terapêutica Inicial do Tromboembolismo Venoso	8
A Investigação dos Novos Anticoagulantes na Terapêutica Prolongada do Tromboembolismo Venoso	13
Discussão.....	16
Breve Análise aos Resultados dos Estudos Apresentados.....	16
Os Inibidores Directos da Trombina e o Risco de Hepatotoxicidade.....	20
Metanálises e Comparação dos Novos Anticoagulantes Orais Entre Si.....	20
Tratamento do Tromboembolismo Pulmonar em Doentes Frágeis.....	22
Antídotos para os Novos Anticoagulantes Orais	25
Limitações.....	26
Betrixabano – Mais um Novo Anticoagulante Oral no Tromboembolismo Pulmonar?	30
Conclusão	31
Agradecimentos	32
Referências Bibliográficas.....	33

Resumo

O tromboembolismo pulmonar (TEP), que pode ter origem a partir de uma trombose venosa profunda (TVP), é um evento tromboembólico grave e potencialmente fatal. Devido ao risco de eventos tromboembólicos recorrentes, a terapêutica anticoagulante é mandatória para prevenir morbidade e mortalidade significativas. A terapêutica *gold-standard* para o TEP tem-se baseado na administração de heparina não fraccionada (HNF) ou heparinas de baixo peso molecular (HBPM), seguidas de antagonistas da vitamina K (AVK). Nos últimos anos, novos tratamentos têm surgido, nomeadamente os novos anticoagulantes orais, não dependentes da vitamina K: dabigatran, que inibe especificamente o factor IIa, e o rivaroxabano, apixabano e edoxabano, inibidores do factor Xa. Dado que estes anticoagulantes não dependentes da vitamina K são administrados em dose fixa e sem necessidade de monitorização da coagulação, poderão ser bastante vantajosos em relação à terapêutica *standard*. Nesta revisão serão discutidos os resultados dos principais estudos dos novos anticoagulantes orais no tratamento do TEP, a sua aplicação a subpopulações com características especiais e possíveis antídotos.

Abstract

Pulmonary thromboembolism, which may originate from deep venous thrombosis, is a serious and potentially fatal venous thromboembolic event. Given the risk of recurrent thromboembolic events, anticoagulant therapeutic is mandatory to prevent significant morbidity and mortality. The gold-standard therapy for pulmonary thromboembolism has been unfractionated heparin and low molecular weight heparins, followed by vitamin-K antagonists. In the last few years, new treatments have been developed, such as new oral anticoagulants, non-vitamin K dependents: dabigatran, which specifically inhibit factor IIa, and rivaroxaban, apixaban and edoxaban, factor Xa inhibitors. Seeing as these non-vitamin K antagonists oral anticoagulants are taken at fixed doses without the need for routine coagulation monitoring, may be more advantageous compared to standard therapeutic. In this review will be discussed the results of the main trials of new oral anticoagulant for the treatment of pulmonary embolism, their application to subpopulations with special characteristics and possible reversal agents.

Introdução

O tromboembolismo venoso (TEV) inclui duas entidades clínicas: o tromboembolismo pulmonar (TEP) e a trombose venosa profunda (TVP). O TEP é uma entidade clínica que pelas suas características não pode ser completamente dissociado da TVP, já que a maioria é na verdade uma consequência de TVPs, mesmo que assintomáticas [1].

A epidemiologia do tromboembolismo pulmonar é difícil de definir, visto muitos doentes permanecerem assintomáticos, podendo um TEP silencioso desenvolver-se em até 40 a 50% dos doentes com TVP [1,2]. Estima-se que a incidência de tromboembolismo pulmonar varie entre 29 a 78 por 100.000 pessoas/ano [3]. Infelizmente, não existem dados relativos à incidência do TEP no nosso país.

O tratamento do tromboembolismo pulmonar tem como objectivo evitar a propagação do trombo já formado, bem como prevenir a recorrência de novo TEP ou TVP [1], para as quais estes doentes apresentam um risco superior comparando com aqueles que nunca tiveram patologia tromboembólica ou que apresentam apenas antecedentes de TVP [4].

O tratamento considerado *gold-standard* durante mais de 50 anos [1] para o TEP consistia na administração de heparina não fraccionada (HNF) ou heparinas de baixo peso molecular (HBPM) seguido por um antagonista da vitamina K (AVK), sendo o mais utilizado a varfarina. A duração deste tratamento é variável consoante as características clínicas e os eventos/factores de risco que podem eventualmente explicar a ocorrência do evento tromboembólico. Se o TEP foi provocado por um factor de risco transitório não cirúrgico ou na sequência de uma cirurgia, o tratamento deverá ter a duração de 3 meses. Caso contrário, se se tratar de um TEP não provocado, deve ter-se em conta o risco hemorrágico. A terapêutica deverá durar 3 meses, caso este risco seja elevado, ou poderá ser mais extensa, caso este risco seja baixo. Nos doentes com cancro recomenda-se que a terapêutica seja prolongada (superior a 3 meses segundo as *guidelines* americanas e indefinida, ou pelo menos durante 3-6 meses, segundo as recomendações europeias) [1,5].

Apesar da terapêutica anticoagulante ser necessária na maioria dos doentes, muitas das vezes, tanto os médicos como os próprios doentes, tornam-se relutantes e

resistentes à continuação de uma terapêutica com os antagonistas da vitamina K, dado o seu risco hemorrágico e a necessidade de monitorização regular e de ajustes frequentes ao estilo de vida do doente.

É neste contexto que nos últimos anos têm vindo a surgir novos fármacos orais, que são habitualmente referidos como novos anticoagulantes orais (*New Oral Anticoagulants* - NOACs), apesar de hoje em dia se questionar este tipo de nomenclatura, sugerindo-se como alternativas anticoagulantes orais directos (*Direct Oral Anticoagulants* – DOACs) ou anticoagulantes orais não antagonistas da vitamina K (*Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants* – NOACs), tendo em conta o seu mecanismo de acção e não a altura de aparecimento no mercado. Podemos dividir estes fármacos em 2 grupos distintos consoante o seu mecanismo de acção: os inibidores do factor Xa e os inibidores do factor IIa (trombina) (figura 1). A trombina é fulcral na cascata de coagulação e um alvo lógico para estes anticoagulantes, visto que converte não só o fibrinogénio solúvel em fibrina, levando à formação de um coágulo estável, como activa ainda os factores V, VIII e XI, que geram mais trombina, e estimula as plaquetas. Assim, a inibição da trombina não reduz apenas a formação de fibrina, diminui também a quantidade de trombina formada e a activação plaquetária. O factor Xa é igualmente um bom alvo para os NOACs, já que se encontra na convergência da via intrínseca e extrínseca da cascata de coagulação e, quando activado, é capaz de gerar mais de mil moléculas de trombina [6,7]. Assim, os inibidores do factor Xa (fXa) impedem que a protrombina seja clivada e dê origem à trombina, enquanto que os inibidores da trombina inibem a trombina directamente, independentemente da antitrombina III (ao contrário das HBPM e da HNF). Tanto os inibidores directos da trombina como os inibidores directos do factor Xa parecem ter vantagens sobre os seus equivalentes que inibem estas moléculas de forma indirecta (HBPM e HNF para a trombina e fondaparinux para o factor Xa), já que conseguem inibir a trombina que está livre e a que está ligada à fibrina ou o factor Xa livre e o que está associado ao complexo de protrombinase. A HNF e as HBPM têm limitações na inibição da trombina ligada à fibrina e o fondaparinux na inibição do fXa que se encontra associado ao complexo de protrombinase [8,9,10,11].

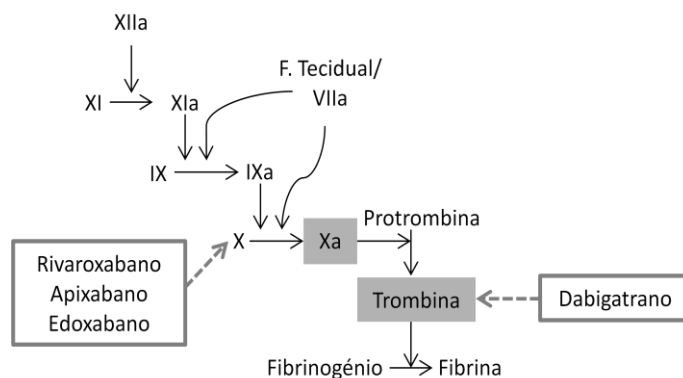


Figura 1 – Cascata da coagulação e respectiva actuação dos Novos Anticoagulantes Orais. Adaptado de *Ann Intern Med*; 157:796-807 (2012) [91].

Os novos anticoagulantes orais são bastante promissores, pois permitem ultrapassar algumas das limitações já bem conhecidas das suas alternativas orais. A varfarina apresenta um início de acção lento, pelo que necessita de sobreposição inicial com a HPBM, e interage bastante com outros fármacos e até mesmo com os alimentos, o que se poderá tornar relevante, visto apresentar um índice terapêutico estreito que é difícil de atingir dada a variação do seu nível sérico devido às suas múltiplas interacções [11,12]. Por esta razão, é necessária a realização de monitorização laboratorial frequente, com consequentes ajustes de dose, para que se mantenham níveis terapêuticos adequados à patologia em causa. Em contraste, os NOACs apresentam várias vantagens: têm um perfil farmacocinético/farmacodinâmico mais previsível, com menores interacções com alimentos ou outros fármacos, com níveis terapêuticos previsíveis e janela terapêutica mais alargada, podendo ser utilizada uma dose fixa diária sem necessidade de monitorização, têm um início de acção rápido, que elimina a necessidade de uma terapêutica de sobreposição inicial com heparina [13,14], e semividas curtas, que variam desde 7 a 17h, aproximadamente, em pessoas saudáveis [15].

Hoje em dia já existem diferenças entre as *guidelines* europeias da *European Society of Cardiology* (ESC) [1] e as *guidelines* americanas do *American College of Chest Physicians* (ACCP) [5] quanto à terapêutica de primeira linha recomendada para o TEP.

A ESC, cujas últimas *guidelines* referentes ao TEP datam de 2014, continua a recomendar como terapêutica de primeira linha a administração de um anticoagulante parentérico como a heparina não fraccionada, heparina de baixo peso molecular ou fondaparinux durante pelo menos 5 dias até ser atingido um INR (*International*

Normalized Ratio) entre 2 e 3 durante pelo menos 2 dias consecutivos, ao mesmo tempo em que se realiza sobreposição com um anticoagulante oral, como um antagonista da vitamina K, de que é exemplo a varfarina. Os NOACs surgem apenas como alternativa aos antagonistas da vitamina K [1].

As recomendações do ACCP para o tratamento do TEV de 2012 não diferiam muitos destas últimas da ESC, apresentando, no entanto, o rivaroxabano como um dos possíveis anticoagulantes que poderia ser logo iniciado na fase aguda, tal como os anticoagulantes parentéricos [16]. No entanto, na mais recente actualização destas *guidelines*, já publicadas no início de 2016, os novos anticoagulantes: dabigatrano, rivaroxabano, apixabano e edoxabano são já recomendados como 1ª linha, em detrimento dos AVK [5].

Dado tratar-se de um tema tão actual, em constante evolução, e com recentes alterações nas recomendações americanas quanto ao tratamento do TEP com a inclusão destes novos fármacos, decidiu-se explorar um pouco mais este assunto. Nesta revisão pretende-se então abordar os vários ensaios clínicos realizados até hoje comparando os inibidores da trombina (dabigatrano e ximelagatrano) e os inibidores do factor Xa (apixabano, rivaroxabano e edoxabano) com a terapêutica *standard* actual. Infelizmente poucos são os ensaios que existem direccionados apenas ao tromboembolismo pulmonar, pelo que serão analisados ensaios que incluem doentes com TEV e não apenas TEP. Poder-se-á dizer que o TEP partilha alguma da fisiopatologia da TVP, dado muitos deles originarem-se a partir de uma TVP inicial, como já referido, contudo, poderá ter outras etiologias e tem ainda diferenças relevantes, nomeadamente a possibilidade de complicações mais graves e o carácter potencialmente fatal do TEP que não é tão importante quando se considera uma TVP isolada [17].

A Investigação dos Novos Anticoagulantes na Terapêutica Inicial do Tromboembolismo Venoso

Foram realizados vários ensaios clínicos de fase III com o intuito de demonstrar a não-inferioridade dos novos anticoagulantes comparativamente à terapêutica *standard* – antagonistas da vitamina K, no que diz respeito a eficácia e segurança.

Antes de apresentar os resultados de cada um, é importante clarificar a definição dos parâmetros avaliados a nível da segurança. É considerada hemorragia *major* quando esta é clinicamente evidente e quando está associada a uma diminuição de hemoglobina igual ou superior a 2g/dL; se levou à transfusão de 2 ou mais unidades de concentrado eritrocitário; se foi retroperitoneal, intracraniana ou ocorreu num local crítico; ou se contribuiu para a morte. Estes critérios estão de acordo com a recomendação da *International Society on Thrombosis and Haemostasis* [18]. Hemorragia não *major* clinicamente relevante é uma hemorragia evidente que não cumpre critérios de hemorragia *major* mas está associada a intervenção médica, contacto não programado com o médico, interrupção ou descontinuação do tratamento, ou associada a qualquer outro desconforto como dor ou incapacidade para actividades da vida diária. Apenas os estudos RE-COVER [19], RE-COVER II [20], RE-MEDY e RE-SONATE [21] apresentaram critérios para a hemorragia não *major* clinicamente relevante ligeiramente diferentes. O *net clinical benefit* trata-se de um *endpoint* composto que inclui o TEV recorrente e sintomático e hemorragia *major*.

Outro aspecto relevante comum a todos os ensaios clínicos que serão abordados é o facto de a presença de instabilidade hemodinâmica ter sido considerada um critério de exclusão de doentes. Assim, os resultados destes ensaios não se podem extrapolar para esta população de doentes.

O estudo EINSTEIN-DVT [22], um estudo *open label*, aleatorizou 3449 pacientes com trombose venosa profunda. Foram excluídos todos aqueles com clearance de creatinina (ClCr) inferior a 30mL/min. Seis por cento dos doentes apresentavam neoplasia activa. O tratamento com rivaroxabano oral de 15 mg, 2 tomas diárias (2id), durante 3 semanas e continuação com uma dose de 20 mg, uma toma diária (1id), foi comparado com a administração de enoxaparina subcutânea seguida de um antagonista da vitamina K durante 3, 6 ou 12 meses. O INR manteve-se no intervalo terapêutico (entre 2 e 3) durante 57,7% do tempo em que decorreu o estudo. O *outcome* primário de

eficácia, TEV recorrente e sintomático, ocorreu em 2,1% e 3% dos pacientes que receberam rivaroxabano e enoxaparina seguida de um antagonista da vitamina K, respectivamente. Portanto, o rivaroxabano foi não inferior à terapêutica convencional de forma estatisticamente significativa [*hazard ratio* (HR): 0,68, intervalo de confiança (IC) 95%, 0,44 – 1,04, $p < 0,001$] mas não demonstrou superioridade ($p = 0,08$). Quanto ao *outcome* de segurança, hemorragia clinicamente relevante, ocorreu em 8,1% dos pacientes de cada grupo (HR 0,97, IC 95%, 0,75 – 1,22, $p = 0,77$). O *outcome* de *net clinical benefit*, que faz um balanço entre eficácia e a segurança, foi de 2,9% no rivaroxabano e 4,2% na terapêutica *standard*, favorecendo o rivaroxabano. Não se verificaram diferenças significativas na hemorragia *major* (0,8% e 1,2%) ou na mortalidade entre ambos os grupos (2,2% e 2,9%).

O desenho do EINSTEIN-PE [23] foi bastante semelhante ao do EINSTEIN-DVT. Foram incluídos 4832 pacientes com embolia pulmonar aguda e sintomática, com ou sem trombose venosa profunda. Apenas 4,6% dos doentes apresentavam neoplasia activa. Os métodos e os *outcomes* estudados foram semelhantes aos do estudo anterior. No grupo dos doentes que receberam enoxaparina seguida de um antagonista da vitamina K, o INR manteve-se no intervalo terapêutico 62,7% do tempo e a adesão ao rivaroxabano foi superior a 80% em 94,2% dos pacientes. Mais uma vez, demonstrou-se não inferioridade do rivaroxabano em relação ao tratamento *standard*, com uma eficácia de 2,1% no primeiro grupo e 1,8% no segundo (HR 1,12, IC 95%, 0,75 – 1,68, $p = 0,003$) mas não foi demonstrada superioridade ($p = 0,57$). O *outcome* de segurança ocorreu em 10,3% e 11,4% dos pacientes aleatorizados para o grupo do rivaroxabano e da terapêutica *standard*, respectivamente (HR 0,90, IC 95%, 0,76 – 1,07, $p = 0,23$). A hemorragia *major* foi significativamente inferior no grupo do rivaroxabano com 1,1% vs. 2,2% na terapêutica com antagonistas da vitamina K (HR 0,49, IC 95%, 0,31 – 0,79, $p = 0,003$). O *net clinical benefit* foi de 3,4% no rivaroxabano e 4,0% no outro grupo, não tendo atingido a significância estatística, ao contrário do que ocorreu no EINSTEIN-DVT.

O NOAC Apixabano foi estudado no ensaio clínico AMPLIFY [24]. Trata-se de um estudo aleatorizado, com dupla ocultação e de não inferioridade. Foram excluídos os doentes com neoplasia activa (apesar de terem sido incluídos 2,7% de doentes com neoplasia), com creatinina superior a 2,5mg/dL ou clearance de creatinina inferior a 25mL/min. Um dos grupos realizou apixabano 10 mg 2id durante 7 dias passando

depois para 5 mg 2id e o outro realizou enoxaparina subcutânea com início concomitante de varfarina, que foi então continuada por mais 6 meses. Foram incluídos 5395 pacientes com TVP ou TEP, dos quais cerca de um terço apresentava TEP com ou sem TVP. Desta vez os *outcomes* estudados foram um pouco diferentes, referindo-se o *outcome* primário de eficácia a TEV recorrente e sintomático ou morte relacionada com TEV. O *outcome* primário de segurança apenas incluía a hemorragia *major* e o secundário incluía, à semelhança dos estudos EINSTEIN, a hemorragia *major* e a não *major* clinicamente relevante. No grupo de terapêutica *standard* o INR manteve-se no intervalo terapêutico 61% do tempo e a adesão ao apixabano foi superior a 80% em 96% dos pacientes. O *outcome* primário de eficácia ocorreu em 2,3% no grupo do apixabano e 2,7% no grupo da varfarina [risco relativo (RR) 0,84, IC 95%, 0,60 – 1,18, $p < 0,001$], pelo que foi demonstrada não-inferioridade do apixabano em relação à terapêutica de enoxaparina e varfarina. A hemorragia *major* ocorreu em 0,6% no primeiro grupo e 1,8% no segundo (RR 0,31, IC 95%, 0,17 – 0,55, $p < 0,001$ para superioridade), tendo sido demonstrada superioridade do apixabano quanto a este aspecto. O *outcome* secundário de segurança verificou-se em 4,3% nos pacientes que receberam apixabano e em 9,7% daqueles que receberam o tratamento *standard* (RR 0,44, IC 95%, 0,36 – 0,55, $p < 0,001$), tendo a não inferioridade sido atingida novamente pelo apixabano. Os eventos adversos foram semelhantes em ambos os grupos.

O desenho do estudo RE-COVER [19] é em tudo semelhante ao já descrito para o AMPLIFY. Mais uma vez foram excluídos os doentes com ClCr inferior a 30mL/min. Foram, no total, incluídas 2539 pessoas, das quais cerca de um terço correspondiam a doentes com TEP, com ou sem TVP. O número de doentes com neoplasia activa incluídos foi bastante reduzido (5% e 4,5% em cada grupo). Foi realizada anticoagulação parentérica durante uma média de 10 dias em ambos os grupos estudados. Um deles realizou simultaneamente sobreposição com varfarina com ajuste de dose para INR entre 2 e 3, que depois continuou durante os 6 meses, enquanto o outro grupo realizou dabigatrano 150 mg 2id. O INR encontrou-se dentro do índice terapêutico durante 60% do tempo. Verificou-se uma adesão ao tratamento proposto (toma igual ou superior a 80%) de 98% para o dabigatrano e 97,5% para a varfarina. O *outcome* de eficácia incluía TEV recorrente e sintomático e mortes relacionadas, à semelhança do AMPLIFY. Este ocorreu em 2,4% no grupo do dabigatrano e 2,1% no grupo *standard* (HR 1,10, IC 95%, 0,65 – 1,84, $p < 0,001$). Dado que a não inferioridade

foi atingida, foi ainda testada para superioridade que não se verificou. A hemorragia *major* ocorreu em 1,6% dos doentes do grupo do dabigatrano e 1,9% no grupo da varfarina (HR 0,82, IC 95%, 0,45 – 1,48), sendo que só no grupo da varfarina ocorreu hemorragia intracraniana e que a hemorragia em órgãos críticos ocorreu em 9 doentes deste mesmo grupo e em apenas um do dabigatrano. A hemorragia *major* ou clinicamente relevante não *major* foi significativamente inferior no grupo do dabigatrano com 5,6% comparando com 8,8% (HR 0,63, IC 95%, 0,47 – 0,84, $p=0,002$). O número de mortes, síndromes coronárias agudas (SCA) e alterações da função hepática foram semelhantes em ambos os grupos. O único efeito adverso atribuído ao dabigatrano foi a dispepsia, com 2,9% em comparação a 0,6% no grupo da varfarina.

O RE-COVER II [20], estudo bastante semelhante ao RE-COVER, tendo incluído ligeiramente mais doentes (2568) e com uma população com características ligeiramente diferentes, confirmou os resultados obtidos no estudo inicial. Demonstrou-se a não inferioridade do dabigatrano em relação ao tratamento *standard* na prevenção da recorrência do tromboembolismo venoso: 2,3% no dabigatrano vs. 2,2% na varfarina (HR 1,08, IC 95%, 0,64 – 1,80, $p<0,0001$ para não inferioridade). A taxa de hemorragia clinicamente relevante (*major* e não *major* clinicamente relevante) foi de 5% e 7,9% (HR 0,62, IC 95%, 0,45 – 0,84) e a hemorragia *major* foi de 1,2% e 1,7% (HR 0,69, IC 95%, 0,36 – 1,32), no grupo tratado com dabigatrano e varfarina, respectivamente. A ocorrência de SCA foi superior no grupo do dabigatrano, porém esta diferença não atingiu significância estatística.

Mais uma vez, o estudo Hokusay-VTE [25] apresenta um desenho semelhante aos últimos dois já referidos, AMPLIFY e RE-COVER. Teve uma duração de 3 a 12 meses. Incluiu 8240 pacientes, dos quais 3319 (aproximadamente 40%) tinham TEP. Foram excluídos todos os pacientes com $ClCr<30\text{mL}/\text{min}$ e os doentes com neoplasia activa para os quais era previsto tratamento com HBPM. Foi realizada terapêutica inicial, com duração de pelo menos 5 dias, com heparina ou enoxaparina. Concomitantemente, no grupo de terapêutica *standard*, foi administrada varfarina, tendo como alvo de INR 2 a 3. No outro grupo, após terminar a heparina/enoxaparina, foi iniciado edoxabano 60 mg 1id ou 30 mg 1id (para os pacientes com $ClCr$ entre 30 e $50\text{mL}/\text{min}$, peso corporal igual ou inferior a 60 kg ou terapêutica concomitante com inibidores da P-glicoproteína). Apenas foram incluídos 9,2% de doentes com neoplasia

activa no grupo do edoxabano e 9,5% no grupo da varfarina. O INR manteve-se dentro do intervalo terapêutico 63,5% do tempo e a adesão ao edoxabano foi igual ou superior a 80% em 99% dos pacientes daquele grupo. O TEV recorrente verificou-se em 3,2% no grupo medicado com edoxabano e em 3,5% do grupo da varfarina (HR 0,89, IC 95%, 0,70 – 1,13, $p < 0,001$), tendo sido demonstrada a não inferioridade do edoxabano em comparação à terapêutica *standard*. Verificou-se hemorragia clinicamente relevante em 8,5% e 10,3%, nos grupos do edoxabano e varfarina, respectivamente (HR 0,81, IC 95%, 0,71 – 0,94, $p = 0,004$ para superioridade), tendo-se demonstrado superioridade do edoxabano em relação à varfarina quanto a este aspecto. A diferença na hemorragia *major* não foi, no entanto, significativa (1,4% e 1,6%, HR 0,84, IC 95%, 0,59 – 1,21, $p = 0,35$ para superioridade). A hemorragia clinicamente relevante foi bastante inferior no grupo de edoxabano com redução de dose, 7,9%, em comparação com a varfarina 12,8% (HR 0,62, IC 95%, 0,44 a 0,86). O número de eventos coronários e de outros eventos adversos não diferiu entre os dois grupos.

No estudo THRIVE [26], um ensaio aleatorizado, de dupla ocultação e de não inferioridade, foram comparados o ximelagatran 36 mg 2id e a terapêutica *standard* de enoxaparina, seguida de varfarina com alvo de INR de 2 a 3. Foram incluídos 2489 doentes, dos quais um terço apresentava tromboembolismo pulmonar, que foram tratados durante 6 meses. Neste ensaio mostrou-se a não inferioridade do ximelagatran (2,1%) em relação à terapêutica *standard* (2,0%) quanto à prevenção da recorrência do TEV, sem aumento da taxa de hemorragia *major* (1,3% no ximelagatran e 2,2% na terapêutica *standard*). É de destacar que o aumento das enzimas hepáticas acima do triplo do limite superior do normal foi bastante superior com o ximelagatran (9,6%) do que com a enoxaparina e varfarina (2,0%).

A Investigação dos Novos Anticoagulantes na Terapêutica Prolongada do Tromboembolismo Venoso

Foram também realizados vários ensaios com o intuito de demonstrar a eficácia e segurança dos novos anticoagulantes para um tratamento prolongado do tromboembolismo venoso. Desta vez não existem quaisquer ensaios específicos para o tromboembolismo pulmonar. Nesta série de estudos os novos anticoagulantes foram quase sempre testados e comparados com o placebo (excepto no RE-MEDY), com o objectivo de demonstrar a superioridade destes na continuação da anticoagulação por um período de tempo mais prolongado, para além do que é já inicialmente recomendado como o tempo mínimo de terapêutica nas *guidelines* actuais.

O estudo aleatorizado e de dupla-ocultação, EINSTEIN-Extension [22], comparou um tratamento adicional de 6 a 12 meses com rivaroxabano (20 mg 1id) com placebo, após estes doentes já terem completado 6 a 12 meses de terapêutica anticoagulante. Foram incluídos 1196 doentes com tromboembolismo venoso, parte dos quais participantes dos ensaios EINSTEIN-DVT e EINSTEIN-PE. Destes, apenas 38% apresentava tromboembolismo pulmonar e 4,5% neoplasia activa. Demonstrou-se que o rivaroxabano tem eficácia superior ao placebo, com taxas de TEV recorrente de 1,3% e 7,1% (HR 0,18, IC 95%, 0,09 – 0,39, $p < 0,001$). Seis por cento dos doentes tratados com o tratamento activo e 1,2% daqueles a quem foi administrado placebo (HR 5,19, IC 95%, 2,3 – 11,7, $p < 0,001$), apresentaram hemorragias clinicamente significativas, das quais 4 *major* com rivaroxabano, mas nenhuma com o placebo ($p = 0,11$). Avaliada a eficácia e segurança em conjunto, calculou-se o *net clinical benefit*, que foi de 2,0% com o rivaroxabano e de 7,1% para o placebo (HR 0,28, IC 95%, 0,15 – 0,53, $p < 0,001$). O número de mortes e de eventos cardiovasculares foi baixo em ambos os grupos, sem diferença significativa entre eles.

O AMPLIFY-EXT [27], estudo de superioridade com dupla ocultação, incluiu 2482 doentes, vindos do estudo AMPLIFY ou que já tinham realizado terapêutica *standard* durante 6 a 12 meses. Este estudo teve a duração de 12 meses, tendo dividido os doentes em 3 grupos distintos: placebo, apixabano 2,5 mg 2id e apixabano 5 mg 2id. TEV recorrente ou morte derivada de TEV ocorreu em 8,8% dos doentes do grupo do placebo, 1,7% no apixabano 2.5 mg (diferença 7,2%, IC 95%, 5,0 – 9,3) e 1,7% no apixabano 5 mg (diferença 7,0%, IC 95%, 4,9 – 9,1), ($p < 0,001$ para ambas as

comparações). As taxas de hemorragia não *major* clinicamente relevantes foram de 2,3% para o placebo, 3% para o apixabano 2.5 mg (diferença de -0,7%, IC 95%, -2,2 – 0,9) e 4,2% para o apixabano 5 mg (diferença de -1,9%, IC 95%, -3,6 – -0,2), sendo as hemorragias *major* de 0,5%, 0,2% e 0,1%, respectivamente.

No ensaio RE-SONATE [21], de superioridade com dupla ocultação, foram incluídos 1343 doentes, alguns dos quais vindos dos ensaios anteriores RE-COVER e RE-COVER II. Os doentes incluídos, já tratados durante 6 a 18 meses, foram separados em dois grupos distintos: dabigatrano 150 mg 2id e placebo. A duração do tratamento foi de 6 meses. O *outcome* primário de TEV recorrente e mortes associadas ou inexplicadas ocorreu em 0,4% dos doentes tratados com dabigatrano e em 5,6% daqueles que receberam placebo (HR 0,08, IC 95%, 0,02 – 0,25, $p<0,001$), pelo que foi demonstrada a superioridade do dabigatrano. Uma taxa de 0,3% de hemorragia *major* foi verificada nos doentes que receberam dabigatrano, enquanto não ocorreram hemorragias *major* no grupo placebo. Como seria de esperar, a combinação de hemorragia *major* ou não *major* clinicamente relevante foi igualmente inferior no grupo placebo: 1,8% vs. 5,3% (HR 2,92, IC 95%, 1,52 – 5,60, $p=0,001$). A incidência de SCA foi semelhante em ambos os grupos.

Ao contrário de todos os estudos de longa duração já apresentados, em que o novo anticoagulante foi sempre comparado com um placebo num ensaio de superioridade, no RE-MEDY [21] o dabigatran foi comparado com a terapêutica *standard* num estudo de não inferioridade. Neste ensaio, 2856 pacientes já tratados anteriormente com dabigatran (no ensaio RE-COVER ou RE-COVER II) ou com a terapêutica *standard* durante pelo menos 3 meses, foram aleatorizados para dois grupos distintos: dabigatrano 150 mg 2id e varfarina, com INR alvo entre 2 e 3, que se mostrou terapêutico 65,3% do tempo. Este estudo tinha sido inicialmente planeado para 18 meses, no entanto, houve a necessidade de aumentar a amostra e de prolongar a sua duração até aos 36 meses. Apenas 4,2% (dabigatrano) e 4,1% (varfarina) dos doentes de cada grupo apresentavam neoplasia activa. O dabigatrano demonstrou não-inferioridade em relação à varfarina quanto à prevenção de TEV recorrente e mortes associadas: 1,8% no grupo tratado com dabigatrano e 1,3% no tratado com varfarina (HR 1,44, IC 95%, 0,78 – 2,64, $p=0,01$). A hemorragia *major* ou clinicamente relevante foi significativamente inferior com o dabigatrano: 5,6% vs. 10,2% (HR 0,54, IC 95%, 0,41 – 0,71, $p<0,001$), tendo as hemorragias *major* sido ligeiramente inferiores com o

dabigatrano (0,9%) em comparação à varfarina (1,8%) (HR 0,52, IC 95%, 0,27 – 1,02, p=0,06). Neste estudo houve uma tendência para uma maior taxa de SCA com o dabigatrano (0,9%) do que com a varfarina (0,2%).

O THRIVE III [28], estudo de dupla ocultação para comparação do ximelagatrano 24 mg 2id e placebo após 6 meses iniciais de terapêutica anticoagulante, teve a duração de 18 meses e incluiu 1233 doentes com TEV. O TEV recorrente foi significativamente inferior no grupo do ximelagatrano (2,8%) em relação ao placebo (12,6%) (HR 0,16, IC 95%, 0,09 – 0,30; P<0,001). A incidência de hemorragia *major* foi semelhante nos dois grupos: 1,1% ximelagatrano e 1,3% placebo (HR 1,16, IC 95%, 0,35 – 3,80). A elevação das transaminases superior a três vezes o limite superior do normal foi superior no grupo tratado com ximelagatrano, à semelhança do ocorrido no ensaio THRIVE: 6,4% ximelagatrano e 1,2% placebo (p<0,001).

Discussão

Breve Análise aos Resultados dos Estudos Apresentados

Analisando sumariamente os resultados dos estudos descritos, verificou-se que o rivaroxabano mostrou ser não inferior à terapêutica com varfarina no tratamento inicial da TVP e do TEP de forma estatisticamente significativa, não tendo no entanto atingido a superioridade em relação a esta terapêutica *standard*, em nenhum dos casos. A taxa de hemorragias clinicamente relevantes foi inferior mas não de forma significativa no tratamento das TVPs, mas é de destacar que a taxa de hemorragias *major* no TEP foi estatisticamente inferior, com uma redução importante de 50%, com o rivaroxabano em relação à varfarina. Combinando os resultados quanto à eficácia e segurança em ambos os estudos foi demonstrado um benefício superior com o rivaroxabano, tendo no entanto atingido a significância apenas na TVP. Na terapêutica mais prolongada, para lá dos 6 meses iniciais, e comparando com o placebo, o rivaroxabano reduziu o risco de recorrência do TEV em cerca de 82%, sem aumentar significativamente o risco de hemorragia *major*. Segundo os autores [22], o tratamento prolongado com o rivaroxabano previne 34 eventos à custa de 4 hemorragias *major*, pelo que se considera que tem um perfil de risco-benefício bastante aceitável para a continuação do tratamento anticoagulante para além do período inicial de 6 meses.

O regime de dose fixa de apixabano para o tratamento inicial da TVP ou TEP foi não inferior à terapêutica convencional com enoxaparina e varfarina, com significativamente menor risco hemorrágico, tanto quando se tem em conta a combinação de hemorragia *major* e não *major* clinicamente significativa ou apenas a hemorragia *major*, tendo mesmo atingido a superioridade quanto à redução da hemorragia *major*. O tratamento prolongado com apixabano, tanto na dose de 2,5 mg como na de 5 mg, reduziu o risco de TEV recorrente sem aumentar as taxas de hemorragia *major*. A taxa de hemorragia clinicamente relevante foi superior na dose de 5 mg do que na dose de 2,5 mg, pelo que para terapêutica a longo prazo poderá existir maior benefício em realizar a dose inferior. Aliás, foi esta a dose aprovada pela *European Medicines Agency* (EMA) e que é hoje recomendada para a prevenção da TVP e/ou TEP recorrente após 6 meses de terapêutica inicial [29].

À semelhança do rivaroxabano e do apixabano, também o dabigatrano mostrou não inferioridade estatisticamente significativa em relação à terapêutica *standard* para a prevenção de TEV recorrente e mortes relacionadas, tanto no estudo RE-COVER como no RE-COVER II. A hemorragia *major* ou clinicamente significativa não *major* foi significativamente inferior nos doentes tratados com dabigatrano sem existirem, contudo, diferenças entre os dois grupos quanto à hemorragia *major*. Verificou-se uma prevalência de dispepsia superior nos doentes tratados com dabigatrano, sendo que de entre todos os NOACs estudados, este foi o único efeito secundário que foi claramente superior em relação às terapêuticas alternativas estudadas. Trata-se de um problema que melhora ao longo do tempo e que pode ser minimizado com a administração do dabigatrano concomitantemente com alimentos [30]. Em comparação com o placebo, o dabigatrano foi ainda eficaz na extensão do tratamento (redução do risco relativo de cerca de 92% [21]), com risco aumentado de hemorragia *major* ou clinicamente relevante, tal como seria esperado na utilização de um fármaco anticoagulante em comparação com uma substância inócua. Já na comparação com a varfarina, o dabigatrano apresentou critérios de não inferioridade em relação à eficácia, com menos hemorragia *major* e significativamente menos episódios de hemorragia não *major* clinicamente relevante. Verificou-se que o SCA foi mais comum no grupo tratado com dabigatrano, sendo necessário tratar 143 pacientes para que se verificasse um evento [21]. Duas meta-análises, uma que incluiu 30 514 pacientes de 7 ensaios clínicos aleatorizados e controlados [31], e outra que incluiu 14 ensaios [32], concluíram que o dabigatrano estava associado a um aumento do risco de enfarte agudo do miocárdio (EAM) ou SCA, mas com diminuição da mortalidade e das taxas de hemorragias *major*. O mesmo não se verificou no estudo RE-COVER [19], em comparação com a varfarina, nem no RE-SONATE [21], em comparação com o placebo. Também nos estudos RE-COVER II [20] e no RE-LY [37] houve um ligeiro aumento no grupo do dabigatrano, mas a diferença não foi estatisticamente significativa. Uma comparação que incluiu 14 ensaios e 42 848 doentes, sugere que o maior número de SCA com dabigatrano se deve não a um aumento do risco associado a este fármaco, mas antes à perda de um efeito “protector” da varfarina [33]. Actualmente não existe ainda um consenso sobre o possível aumento de risco de SCA e EAM pelo dabigatrano.

O mais recente dos NOACS estudado no tratamento do TEV, edoxabano, foi não inferior em relação ao tratamento anticoagulante *standard* com a varfarina, tendo sido

superior quanto ao risco hemorrágico (hemorragia clinicamente relevante). No entanto, tendo em conta apenas a hemorragia *major*, não se verificou praticamente nenhuma diferença entre os dois tratamentos. Mesmo nos doentes que realizaram metade da dose verificou-se benefício, com menor risco hemorrágico.

O ximelagatrano demonstrou ser eficaz no tratamento a curto prazo e superior ao placebo no tratamento prolongado, com baixas taxas de hemorragia. Contudo, em ambos os estudos, verificou-se um aumento importante das enzimas hepáticas. Os autores [28] referiam que este aumento era apenas transitório e restrito aos primeiros meses de tratamento, não tendo resultado em qualquer tipo de dano hepático durante os ensaios clínicos. Os valores acabariam por apresentar uma descida progressiva quer se continuasse a terapêutica, quer fosse descontinuada. No entanto, em 2006, a farmacêutica responsável pelo desenvolvimento do ximelagatrano comunicou à *European Medicines Agency* a intenção de anular o pedido de autorização de comercialização (para prevenção de eventos tromboembólicos na fibrilhação auricular), que estava na altura sob avaliação pela EMA, devido à sua hepatotoxicidade [34]. A sua distribuição foi descontinuada nos países onde já tinha sido aprovado para prevenção de TVE nos doentes submetidos a cirurgia ortopédica, onde se incluía Portugal [35].

Relativamente à recorrência de eventos tromboembólicos, todos os NOACs demonstraram que não são inferiores à terapêutica *standard*. Focando-nos no risco hemorrágico, e tendo apenas em conta comparações com terapêuticas activas, é de destacar que o dabigatrano, o apixabano e o edoxabano apresentaram reduções significativas nas hemorragias clinicamente relevantes (hemorragias *major* e não *major* clinicamente relevantes). O apixabano conseguiu ainda esta redução na taxa de hemorragias *major*. O rivaroxabano, quando estudado no tratamento da embolia pulmonar, apenas apresentou uma redução significativa no risco de hemorragia *major* (ver tabela 1).

A nível da prevenção secundária por períodos prolongados, todos os NOACs se mostraram superiores ao placebo, diminuindo bastante o risco de recorrência de TEV, mas com aumento do risco hemorrágico, que ainda assim é compensado pelo benefício na prevenção de recorrência. O dabigatrano, em comparação com o tratamento activo, foi eficaz na extensão do tratamento do TEV com risco inferior de hemorragia clinicamente relevante (ver tabela 2).

Estudo	Tratamentos	Contexto	Outcome Eficácia	Outcome Segurança
EINSTEIN-DVT [22]	Rivaroxabano (15mg 2id por 3 semanas, seguido por 20mg 1 id) Enoxaparina/AVK	TVP aguda e sintomática	TEV recorrente e sintomático: Não inferioridade. Superioridade não atingida.	Hemorragia <i>major</i> : risco semelhante. Hemorragia clinicamente relevante: risco semelhante.
EINSTEIN-PE [23]	Rivaroxabano (15mg 2id por 3 semanas, seguido de 20mg 1 id) Enoxaparina/AVK	EP aguda e sintomática, com ou sem TVP	TEV recorrente e sintomático: Não inferioridade. Superioridade não atingida	Hemorragia <i>major</i> : risco inferior. Hemorragia clinicamente relevante: risco semelhante.
AMPLIFY [24]	Apixabano (10mg 2id por 7 dias, seguido de 5 mg 2id) Enoxaparina/Varfarina	TEV agudo	TEV recorrente ou morte relacionada: Não inferioridade	Hemorragia <i>major</i> : risco inferior. Hemorragia <i>major</i> ou não <i>major</i> clinicamente relevante: risco inferior.
RE-COVER [19]	Enoxaparina/Dabigatrano (150mg 2id) Enoxaparina/Varfarina	TEV agudo	TEV recorrente sintomático ou morte relacionada: Não inferioridade	Hemorragia <i>major</i> : risco semelhante. Hemorragia <i>major</i> ou não <i>major</i> clinicamente relevante: risco inferior.
RE-COVER II [20]	Enoxaparina/Dabigatrano (150mg 2id) Enoxaparina/Varfarina	TEV agudo	TEV recorrente sintomático ou PE fatal: Não inferioridade	Hemorragia <i>major</i> : risco semelhante. Hemorragia clinicamente relevante: risco inferior.
HOKUSAY-VTE [25]	HNF ou Enoxaparina/Edoxabano (60 mg 1 id) HNF ou Enoxaparina/Varfarina	TEV agudo	TEV recorrente e sintomático: Não inferioridade	Hemorragia <i>major</i> : risco semelhante. Hemorragia <i>major</i> ou não <i>major</i> clinicamente relevante: risco inferior

Tabela 1 - Resumo dos ensaios clínicos dos NOACs na terapêutica inicial do TEV. Abreviaturas: AVK, Antagonistas da Vitamina K; EP, Embolia Pulmonar; id, número de tomas diárias; HNF, Heparina Não Fracionada; TEV, Tromboembolismo Venoso; TVP, Trombose Venosa Profunda.

Estudo	Tratamentos	Contexto	Outcome Eficácia	Outcome Segurança
EINSTEIN-Extension [22]	Rivaroxabano 20mg 1id Placebo	Doentes que completaram 6 a 12 meses de tratamento para TEV	TEV recorrente: Superioridade	Hemorragia <i>major</i> : risco semelhante Hemorragia clinicamente relevante: risco superior.
AMPLIFY-EXT [27]	Apixabano 5,0 mg 2id Apixabano 2,5 mg 2id Placebo	Doentes que completaram 6 a 12 meses de tratamento anticoagulante para TEV	TEV recorrente ou morte derivada de TEV: Superioridade (para ambas as doses)	Hemorragia <i>major</i> : risco semelhante (para ambas as doses). Hemorragia não <i>major</i> clinicamente relevante: risco semelhante (2,5 mg) e superior (5 mg).
RE-SONATE [21]	Dabigatrano 150mg 2id Placebo	Doentes com TEV que completaram pelo menos 3 meses de tratamento inicial	TEV recorrente ou fatal ou mortes inexplicadas: Superioridade	Hemorragia <i>major</i> : risco semelhante. Hemorragia clinicamente relevante: risco superior.
RE-MEDY [21]	Dabigatrano 150mg 2id Varfarina		TEV recorrente ou fatal: Não inferioridade	Hemorragia <i>major</i> : risco semelhante. Hemorragia clinicamente relevante: risco inferior.

Tabela 2 - Resumo dos ensaios clínicos dos NOACs na terapêutica prolongada do TEV. Abreviaturas: id, número de tomas diárias; TEV, Tromboembolismo venoso.

Os Inibidores Directos da Trombina e o Risco de Hepatotoxicidade

O reconhecimento do potencial hepatotóxico do ximelagatrano relançou a dúvida acerca da segurança a nível hepático dos NOACs no geral e dos inibidores directos da trombina, onde se incluem o ximelagatrano e o dabigatrano, em particular. O dabigatrano nunca demonstrou hepatotoxicidade em nenhum dos estudos já referidos para o tratamento do TEV, nem para prevenção de TEV na artroplastia total da anca [36] ou na fibrilhação auricular (FA) [37]. No estudo PETRO [38], no contexto de FA não valvular, verificou-se uma elevação das transaminases superior a 3 vezes o limite superior do normal em 0,9% dos pacientes tratados com dabigatrano e em nenhum dos tratados com varfarina, não se tendo verificado, no entanto, qualquer lesão hepática importante. Uma metanálise [39] que incluiu 29 estudos aleatorizados e controlados com 152 116 pacientes no total, concluiu igualmente que os NOACs não estavam associados a aumento do risco de lesão hepática (aumento das transaminases superior a 3 vezes o limite superior do normal e bilirrubina superior a 2 vezes o limite superior da normalidade).

Metanálises e Comparação dos Novos Anticoagulantes Orais Entre Si

Dada a existência dos vários estudos individualizados já apresentados, várias têm sido as meta-análises publicadas que comparam tanto os NOACs como grupo farmacológico com a terapêutica mais utilizada actualmente, heparinas de baixo peso molecular e varfarina, como tentam estabelecer uma relação e uma comparação entre os 4 NOACs, de uma forma indirecta.

A meta-análise de Kakkos *et al.* [40] que incluiu aproximadamente 38 000 pacientes de 10 ensaios aleatorizados e controlados (RE-COVER, RE-COVER II, REMEDY, RE-SONATE, EINSTEIN-DVT, EINSTEIN-PE, EINSTEIN-Extension, AMPLIFY, AMPLIFY-EXT e Hokusay-VTE), concluiu que os NOACs não só são eficazes no tratamento da TVE como são também seguros do ponto de vista do risco hemorrágico, conferindo assim um benefício clínico aquando da sua utilização (tanto para tratamento inicial como para prevenção secundária). Os inibidores do factor Xa, e particularmente aqueles que não necessitam de anticoagulação parentérica inicial (rivaroxabano e apixabano), foram superiores aos antagonistas da vitamina K no tratamento do TEV. Em contraste, os melhores resultados na redução de hemorragia fatal foram obtidos pelos NOACs que necessitam de anticoagulação parentérica inicial

(dabigatrano e edoxabano). Avaliando o subgrupo de TEP fatal e não fatal, verificou-se que não existiram diferenças de eficácia entre os NOACs e os AVK, o que pode ser indicador de um mecanismo de acção ligeiramente diferente. Também a meta-análise de van Hes *et al.* [41] confirmou a eficácia dos NOACs, com redução do risco relativo de 39% na hemorragia *major* e significativamente menos hemorragia intracraniana e hemorragia fatal nos doentes tratados com os NOACs. O número necessário tratar para evitar uma hemorragia *major* utilizando os NOACs em detrimento dos AVK foi de 155 e de 52 para hemorragia não *major* clinicamente relevante [40], valores relativamente baixos que compensariam a utilização dos NOACs. Contudo, noutra meta-análise [42] foi calculado que seria necessário tratar 1111 pacientes com NOACs em vez de AVK para evitar uma hemorragia fatal. Este valor é muito superior aos referidos para as restantes hemorragias, e coloca em questão o custo-benefício da prescrição de fármacos com custo muito superior, que apresentam benefícios indiscutíveis em termos de diminuição de hemorragias *major* e não *major* clinicamente relevantes, mas bastante mais limitados relativamente a hemorragias fatais.

Considerando que todos os NOACs foram comparados individualmente com a mesma terapêutica convencional (HBPM + AVK), foram realizadas comparações indirectas entre os vários NOACs. Estas análises demonstraram que não existem diferenças significativas na sua eficácia em prevenir um TEV recorrente e mortalidade relacionada [43,44,45,46]. Cohen *et al.* [43], Kang e Sobieraj [44], Catellucci *et al.* [45] e Mantha e Ansell [46] são unânimes ao considerar que o apixabano é o NOAC com o melhor perfil de segurança. Cohen *et al.* [43] refere ainda que ao apixabano se segue o dabigatrano, que apresenta significativamente menor risco de hemorragia *major* ou não *major* clinicamente relevante em comparação com o edoxabano e rivaroxabano. Em contraste, na análise de Castellucci *et al.* [45], após o apixabano, o NOAC com menor risco de hemorragia *major* é o rivaroxabano e não o dabigatrano.

Uma vez que os resultados não são totalmente concordantes e que se tratam de comparações indirectas de estudos realizados em populações distintas, esta questão só poderia ser resolvida através da realização de estudos aleatorizados e controlados de comparação directa entre os diferentes NOACs disponíveis para o tratamento do TEV. Infelizmente não se perspectiva que estes estudos sejam realizados num futuro próximo.

Tratamento do Tromboembolismo Pulmonar em Doentes Frágeis

Importa ainda abordar um pouco a questão dos doentes considerados frágeis ou minorias, que raramente são incluídos nos ensaios clínicos controlados de forma considerável.

Começando pelos idosos, é sem surpresa nenhuma que se verifica que estes se encontram sub-representados nos ensaios referidos nesta revisão. Esta é uma questão preocupante, uma vez que as populações dos estudos são distintas da população que no mundo real vai efectivamente utilizar estes fármacos, já que os eventos tromboembólicos se tornam mais comuns com o avançar da idade [47]. Avaliando a média das idades dos participantes de cada um dos estudos, esta varia entre 53,9 anos e 58,4 anos de idade. Apenas o estudo Hokusay-VTE [25] reporta o subgrupo dos doentes com idade superior a 75 anos, que representou apenas 13,4% de todos os pacientes incluídos no estudo. Os idosos são uma população com maior risco hemorrágico [47,48], com maior dificuldade a acesso regular à monitorização dos níveis de INR e com maior dificuldade de estabilização destes níveis. Têm mais co-morbilidades e são polimedicados, logo com maior probabilidade de múltiplas interacções com a varfarina, potenciando assim a variabilidade dos seus níveis terapêuticos. Por todas estas razões teriam provavelmente maior benefício em realizar os NOACs, pelo que seria bastante importante que existissem estudos controlados direccionados a este tipo de população. Alguns estudos já publicados que se centraram nesta questão referem que os NOACs são uma boa alternativa à anticoagulação com varfarina, sendo a primeira escolha para um tratamento prolongado [49], um vez que apresentam pelo menos eficácia semelhante, apesar de poderem ter um perfil hemorrágico diferente, que necessita de mais estudos [50]. Avaliando os Resumos das Características dos Medicamentos (RCM) de cada um dos 4 NOACs, só no dabigatrano é sugerido uma diminuição da dose nos pacientes com mais de 75 anos [29,51,52,53].

Também os insuficientes renais são frequentemente uma população pouco representada, pelo que é difícil realizar recomendações baseadas na evidência para estes doentes. Nos estudos já referidos, foram critérios de exclusão uma *clearance* de creatinina (CICr) inferior a 30mL/min no EINSTEIN-DVT [22], EINSTEIN-PE [23], EINSTEIN-Extension [22], RE-COVER [19] e RE-SONATE [21]. No RE-MEDY [21] a exclusão aplicava-se a níveis inferiores ou iguais a 30mL/min. No AMPLIFY [24] e AMPLIFY-EXT [27] foram excluídos os pacientes com níveis de creatinina superiores

a 2,5mg/dL ou ClCr inferiores a 25mL/min. No Hokusay-VTE [25] foram excluídos aqueles com ClCr<30mL/min e aqueles com ClCr 30-50mL/min receberam metade da dosagem. Ainda assim, alguns doentes escaparam aos critérios de exclusão, verificando-se que a percentagem de doentes com ClCr<30mLmin variou de 0% no RE-COVER a 0,5% no AMPLIFY. No Hokusay-VTE apenas 6,6% dos pacientes apresentavam *clearance* entre 30 e 50mL/min. Os doentes com insuficiência renal apresentam só por si um risco trombótico mais elevado e um risco hemorrágico superior sob anticoagulação [54]. Mas, ao contrário da varfarina, cuja excreção é exclusivamente hepática [55], todos os NOACs apresentam algum grau de excreção renal, que varia de 25% a 80% [15]. Dado estes fármacos terem excreção renal, função que se encontra afectada nestes doentes, as concentrações sanguíneas dos anticoagulantes vão ser superiores ao esperado. Os NOACs que acarretam maior risco são o dabigatrano e rivaroxabano [54]. Na meta-análise de Harel *et al.* [56] foram comparados o dabigatrano, apixabano e rivaroxabano com os AVK em doentes com insuficiência renal moderada (ClCr 30-50mL/min). Apesar das limitações que o estudo tem, por não incluir ensaios direccionados a estes doentes mas sim avaliação de subgrupos, concluiu que não existe diferença na eficácia de prevenção de TEV recorrente ou morte relacionada e que a segurança é semelhante. Segundo os respectivos RCMs nenhum dos NOACs é recomendado com ClCr < 15 mL/min [29,52,53], sendo o dabigatrano contra-indicado com ClCr<30mL/min [51]. O rivaroxabano não necessita de qualquer ajuste no compromisso renal ligeiro ou moderado [52]. O edoxabano necessita de ajuste de dose (para 30 mg/dia) no compromisso moderado ou grave [53], o apixabano apenas no compromisso grave (ClCr 15-29 mL/min) [29] e o dabigatrano no compromisso renal moderado (ClCr 30-49 mL/min) [51].

O último subgrupo que é pouco representado nos estudos e que será discutido são os doentes com neoplasia. Apenas o RE-SONATE [21] excluiu os doentes com neoplasia activa. O AMPLIFY-EXT [27] excluiu os doentes com neoplasia que iriam realizar terapêutica anticoagulante e o AMPLIFY [24] e o Hokusay-VTE [25] excluíram os doentes com neoplasia para os quais estava planeado tratamento com HBPM. Sendo assim, o estudo que menos incluiu estes doentes, como seria de esperar, foi o RE-SONATE, com 0,22% de todos os pacientes incluídos no ensaio, e o que mais incluiu foi o Hokusay-VTE, constituindo 9,4% do seu total. O TEV é mais frequente nos doentes com neoplasia [57], mesmo sob tratamento com anticoagulação [58,59], do que

naqueles que não têm neoplasia. É estimado que 20% dos TEV ocorram nos doentes oncológicos [60]. Também as complicações hemorrágicas são mais frequentes neste subgrupo [58,61]. O tratamento destes doentes pode ser particularmente difícil, nomeadamente pela necessidade de interromper a anticoagulação para realização de procedimentos invasivos e pela trombocitopénia (induzida pela quimioterapia), e alterações da absorção dos fármacos orais por vômitos, anorexia ou mucosite associada aos quimioterápicos [16,62]. Numa análise ao subgrupo de pacientes com neoplasia, comparando o dabigatrano com os AVK [63], verificou-se que não existe diferença significativa nem a nível de eficácia nem de segurança. O mesmo tipo de estudo, desta vez baseando-se em dados do AMPLIFY, verificou que os doentes com neoplasia tratados com apixabano apresentavam menos TEV e menos eventos hemorrágicos *major* [64]. Num estudo que avaliou conjuntamente os resultados do EINSTEIN-DVT e EINSTEIN-PE [65], foram avaliados os doentes com neoplasia activa, onde se verificou que tanto o TEV recorrente como a taxa de hemorragia *major* foram inferiores no grupo tratado com rivaroxabano, mas sem atingir significado estatístico.

Numa metanálise [66] que explorou o tratamento dos eventos trombóticos associados a neoplasia e que comparou as HBPM e os NOACs com os AVK, verificou-se que as HBPM reduziram significativamente os eventos trombóticos, o que não ocorreu com os NOACs. As HBPM associaram-se a um aumento não significativo do risco de hemorragia enquanto que os NOACs se associaram a uma diminuição não significativa. Uma outra metanálise, de van der Hulle *et al.* [67], incluiu cinco estudos e mais de 19 060 pacientes dos quais 973 (5,1%) apresentavam neoplasia activa. Os NOACs estudados foram o dabigatrano, rivaroxabano e edoxabano. O apixabano acabou por ser excluído, visto que o AMPLIFY não reportava os resultados para o subgrupo que incluía estes pacientes. A recorrência de TEV foi inferior com os NOACs (4,1%) do que com a varfarina (6,1%). A hemorragia *major* ou não *major* clinicamente significativa foi de 15% nos doentes com neoplasia tratados com NOACs e 16% no outro grupo. É possível então concluir que os NOACs apresentam, no mínimo, uma eficácia e segurança semelhante aos AVK. No entanto, é de destacar que nem todos os estudos definem claramente o que é “neoplasia activa” e habitualmente excluem doentes com poucos meses de esperança de vida e com outras características comuns nestes pacientes (por exemplo, o elevado risco hemorrágico), sendo provável que os doentes

avaliados apresentem um prognóstico mais favorável do que a maioria daqueles que se encontram na prática clínica com necessidade deste tipo de terapêutica [67,68].

O tratamento recomendado para estes doentes nas *guidelines* da *American College of Chest Physicians* [5] e da *European Society of Cardiology* [1] é a heparina de baixo peso molecular, que deve ser iniciada na fase aguda e continuada durante pelo menos 3 a 6 meses, variando consoante o risco hemorrágico. Como tal, antes dos NOACs poderem ser recomendados com base em estudos comparativos com os AVK, terão de ser comparados com o tratamento activo actualmente recomendado, as heparinas de baixo peso molecular. Caso se comprovasse o seu benefício ou pelo menos não inferioridade, uma das maiores vantagens seria a evicção da administração subcutânea, passando a dispor-se de uma forma de administração muito mais cómoda. Actualmente está a decorrer o ensaio Hokusay-VTE Cancer Study [69], em que o edoxabano é comparado com a dalteparina, uma HBPM, durante 12 meses. Este estudo, que analisa a recorrência do TEV e o risco hemorrágico, não deve estar finalizado antes de 2017.

Antídotos para os Novos Anticoagulantes Orais

Uma das maiores limitações apontadas até agora, e uma das maiores fontes de desconforto e receio para os clínicos que ponderam iniciar estas novas terapêuticas, é a ausência de antídotos específicos para a reversão destes anticoagulantes em caso de cirurgia emergente ou hemorragias potencialmente fatais, questão que não se coloca com outros anticoagulantes mais antigos [70]. Dada a sua curta semi-vida, a necessidade de reverter o efeito de um NOAC é relativamente rara. Dado que nem sempre é possível realizar ensaios clínicos em pacientes com hemorragia activa de forma a demonstrar a eficácia destes fármacos, muitos são aprovados tendo em conta o seu perfil farmacodinâmico e farmacocinético e a ausência de demonstração de efeitos deletérios em humanos saudáveis [14]. Como tratamentos não específicos temos como opção concentrados de complexos de protrombina, activados ou não (PCC – *Prothrombin Complex Concentrate*; aPCC – *Activated Prothrombin Complex Concentrate*), que podem ser utilizados em situações *life-saving* e o factor VII recombinante activado (rVIIa), apenas parcialmente eficaz, mas ambos com um potencial protrombótico relevante [14]. Apesar de faltar sustentação clínica, o ácido tranexâmico poderá ser utilizado como adjuvante em hemorragias potencialmente fatais. A plasmaferese pode ser considerada em todos os NOACs e a diálise no caso específico do dabigatran, visto

ter excreção predominantemente renal [14]. No entanto, esta área tem vindo a desenvolver-se de forma considerável, pelo que já estão sob ensaios clínicos alguns antídotos específicos direccionados aos NOACs, estando já um aprovado.

O idarucizumab é um fragmento de um anticorpo monoclonal humanizado que apresenta uma elevada afinidade para o dabigatran, sendo capaz de reverter completamente o seu efeito anticoagulante em minutos [71,72]. Apesar de ainda estar a decorrer um estudo (RE-VERSE AD) em doentes com hemorragia activa ou com necessidade de cirurgia [73], o idarucizumab (Praxbind[®]) foi já aprovado pela EMA no final de 2015 [74].

O andexanet alfa trata-se de um factor Xa humano recombinante e modificado que por inibir competitivamente a ligação do factor Xa nativo ao inibidor [75], reverte os efeitos dos NOACs inibidores do factor Xa [14]. Num ensaio com idosos saudáveis tratados com rivaroxabano ou apixabano reverteu a actividade anticoagulante em minutos, sem evidência de qualquer toxicidade [76]. Pode vir a ser insuficiente para reverter completamente os anticoagulantes, dado apresentar uma semi-vida curta em comparação com os inibidores do fXa. Apesar destes resultados encorajadores, a sua aprovação ainda está dependente de um estudo que se encontra a decorrer em doentes com hemorragia associada aos inibidores do factor Xa (NCT02329327) [75].

Um outro agente específico que se encontra numa fase mais precoce de investigação é o PER977 (Perosphere), uma pequena molécula sintética não específica, desenhada para a reversão de vários anticoagulantes, nomeadamente dos NOACs. Tem obtido resultados promissores na reversão da actividade anticoagulante do edoxabano [77].

Limitações

Várias são as limitações que todos estes estudos apresentam e sobre as quais vale a pena debruçar-nos.

Começando por reflectir um pouco acerca da globalidade de todos os estudos apresentados, tenho a destacar que apenas se referem ao tratamento a curto prazo ou mais prolongado (prevenção secundária) do TEV, nos quais se incluiu o tromboembolismo pulmonar de baixo risco, não sendo abordado o tratamento agudo de casos de alto risco. Com esta revisão pretende-se apresentar uma visão geral da

utilização destes novos anticoagulantes no tromboembolismo pulmonar, contudo, a informação disponível é relativamente escassa, sendo que a maioria dos estudos incluíram pacientes com tromboembolismo venoso, em que apenas parte apresentavam TEP.

Nos ensaios de tratamento inicial, e excluindo os estudos EINSTEIN-PE e EINSTEIN-Extension, a percentagem de pacientes incluídos com tromboembolismo pulmonar variou entre cerca de 31% a 40%. Nos estudos de prevenção secundária variou de cerca de 33% a 38%. Como na maior parte das vezes o tromboembolismo pulmonar tem origem numa trombose venosa profunda, grande parte da informação que existe acerca do TEP é baseada em estudos de TEV [1], até porque se torna mais fácil reunir uma amostra de doentes superior e mais significativa quando se consideram as 2 entidades clínicas em conjunto (TEP e TVP). Desta forma, poderemos inferir que os resultados dos estudos direccionados ao TEV poderão também eventualmente ser aplicados directamente ao tromboembolismo pulmonar. No entanto, considerando os estudos EINSTEIN [22,23], que avaliaram a TVP e o TEP de forma independente, é possível concluir que a nível de eficácia a mesma se mantém em ambas as entidades clínicas, embora a varfarina se tenha mostrado superior, não ultrapassando, ainda assim, o intervalo de não inferioridade estabelecido previamente, mas já o perfil de segurança poderá ser ligeiramente diferente. Como exemplo mais evidente temos a grande diferença a nível do *outcome* de hemorragia *major*, que foi bastante inferior quando apenas considerado o TEP no estudo EINSTEIN-PE [23]. Por estas razões, dado não serem duas entidades totalmente sobreponíveis, talvez fosse interessante realizar ensaios controlados e aleatorizados no futuro, apenas direccionados ao TEP, com ou sem TVP concomitante, apesar de ser discutível se os resultados seriam clinicamente relevantes.

Podem ser também detectadas algumas diferenças entre os estudos apresentados acerca do tratamento inicial do TEV, o que poderá dificultar a sua comparação. O AMPLIFY [24], RE-COVER [19], RE-COVER II [20] e Hokusay-VTE [25] foram estudos com *design* de dupla ocultação, enquanto o EINSTEIN-DVT [22] e EINSTEIN-PE [23] foram *open label*, apesar de tal parecer não ter influência nos resultados finais [78]. A duração total de tratamento foi variável consoante os ensaios considerados. No RE-COVER [19], RE-COVER II [20] e Hokusay [25] os doentes receberam um tratamento inicial com um anticoagulante parentérico aprovado antes do tratamento com varfarina ou um dos NOACs, enquanto que no AMPLIFY [24] e no EINSTEIN [22,23]

as terapêuticas em estudo foram administradas logo de início. Logo, transpondo para a prática clínica, a utilização de rivaroxabano ou apixabano não necessita de anticoagulação parentérica inicial mas, pelo contrário, tanto o dabigatrano como o edoxabano não poderão ser utilizados sem esta terapêutica inicial.

O *outcome* primário de eficácia foi ligeiramente variável nos diferentes estudos. Todos os estudos apresentaram uma definição consistente para hemorragia *major*, mas os estudos com o dabigatrano [19,20,21] definiram de uma forma ligeiramente diferente dos restantes estudos o *outcome* de hemorragia não *major* clinicamente relevante.

Uma outra limitação é a provável diferença entre as características das populações estudadas, provavelmente com muito menos co-morbilidades e uma melhor adesão à terapêutica, e a população que virá a utilizar os fármacos no mundo real.

Nos estudos que avaliaram o tratamento inicial, o INR manteve-se no intervalo terapêutico entre 57,7% (EINSTEIN-DVT) e 63,5% (HOKUSAY-VTE) do tempo, enquanto que com os NOACs, a taxa de adesão superior a 80% variou entre 94,2% (EINSTEIN-PE) e 99% dos pacientes (HOKUSAY-VTE). A questão de a adesão ao tratamento ser superior nos doentes tratados com NOACs ou nos doentes tratados com varfarina não tem uma resposta definida. Por um lado, a adesão dos pacientes aos NOACs poderá ser inferior por não existir um contacto tão frequente com os clínicos e as entidades de saúde dado não ser necessária uma monitorização regular [41]. A falha de uma toma pode levar a níveis sub-terapêuticos mais rapidamente do que com os AVK, devido à sua semi-vida inferior. Mas por outro lado, o facto da existência de uma dose fixa, num regime de administração mais simples, sem a preocupação de monitorização e com menos efeitos adversos hemorrágicos, poderá também vir a ser potenciador de uma maior adesão a estes fármacos. É ainda discutível se os valores de adesão referidos nestes estudos reflectirão os valores reais de uma determinada população, que poderão vir a ser bem diferentes daqueles verificados em ensaios controlados. Alguns estudos reportam que o INR, na realidade, se encontra no intervalo terapêutico muito menos tempo que nos estudos controlados [79,80]. Outros dois reportam altas taxas de não adesão aquando da avaliação da população, entre 22 a 58% [81] e 33% a 50% [82]. Mas também existem alguns trabalhos que mostram resultados bastante semelhantes no dia-a-dia e nos estudos controlados [83,84]. No caso específico do dabigatrano, um estudo reportou que a adesão foi bastante boa, com uma média de

99,7% [85]. Comparando a adesão aos NOACs e AVK, num pequeno estudo com 500 pacientes que auto-reportavam a sua adesão através da escala Morisky [86], não se verificou diferença na adesão a cada um dos tratamentos entre os dois grupos. Já uma coorte retrospectiva [87] direccionada apenas ao rivaroxabano, verificou que a taxa de persistência das tomas era superior e a taxa de descontinuação era menor nos doentes a tomar rivaroxabano em comparação com a varfarina. No fundo, o mais importante é esclarecer devidamente os doentes acerca da importância do cumprimento da medicação, sem suprimir tomas pois, tal como já foi referido, o facto destes novos fármacos apresentarem uma semi-vida curta, uma dose fixa e ausência da necessidade de monitorização, significa que com uma toma irregular ou ausência de algumas tomas podem fazer variar as concentrações sanguíneas do fármaco com relativa facilidade, comprometendo a sua eficácia. Só com o cumprimento estrito das recomendações se conseguirá que a eficácia do fármaco seja a melhor possível, com a obtenção de um balanço risco-benefício favorável.

Para além da realização de estudos direccionados unicamente ao tromboembolismo pulmonar, deveriam também ser realizadas comparações a longo prazo dos NOACs com um tratamento activo, como a varfarina, para documentar realmente qual das duas opções apresenta mais benefício para os doentes. A duração deveria ser superior aos estudos já existentes, que não vai além dos 36 meses (REMEDY), pois muitos destes doentes necessitarão de terapêutica anticoagulante superior a este período de tempo. A comparação dos NOACs entre si também poderia ter importância, com o objectivo de tentar estabelecer semelhanças e diferenças entre eles, de forma a adaptar melhor cada um dos novos anticoagulantes às características específicas de cada doente. Um melhor estudo dos subgrupos de doentes como os insuficientes renais, idosos e pacientes oncológicos poderia igualmente ser realizado, de forma a tentar estabelecer alternativas viáveis e adaptadas às especificidades destes indivíduos.

A inexistência de antídotos específicos também começa hoje em dia a ser ultrapassada, com o aparecimento de fármacos específicos e outros sob estudo. Persistem, no entanto, dúvidas sobre o custo-benefício destes antídotos, que provavelmente terão uma escassa utilização na prática clínica.

Betrixabano – Mais um Novo Anticoagulante Oral no Tromboembolismo Pulmonar?

O betrixabano, um novo inibidor directo do factor Xa, destaca-se pela sua baixa excreção renal, metabolismo hepático reduzido e longa semi-vida (aproximadamente 37h) [88]. Estas características poderão tornar-se bastante vantajosas para utilização em doentes com algum grau de insuficiência renal ou insuficiência hepática e diminuem o risco de interacções com outros fármacos a nível da metabolização hepática. Em contraste, como tem uma maior metabolização gastrointestinal, os efeitos secundários a este nível poderão vir a ser mais importantes. A sua extensa semi-vida permitiria a diminuição das tomas e uma manutenção mais constante dos níveis sanguíneos, não se tornando tão problemático o incumprimento de uma das tomas. Contudo, tal invalidaria uma rápida diminuição da acção em caso de hemorragia ou cirurgia emergente. Já foi testado para profilaxia do TEV na artroplastia total do joelho (EXPERT) [89] e num ensaio de fase 2 para prevenção de acidente vascular cerebral na FA (EXPLORE-Xa) [90], estando actualmente a ser avaliado para tromboprofilaxia em doentes médicos com alto risco de TVE (APEX) (NCT01583218), estudo que se espera estar concluído no início de 2016 [88]. O betrixabano ainda não foi estudado como opção para o tratamento do TEV, mas provavelmente irá sê-lo no futuro, visto que as suas características farmacocinéticas e farmacodinâmicas o tornam bastante atractivo para um determinado subgrupo de pacientes, tal como já referido.

Conclusão

Apesar de terapêuticas como os antagonistas da vitamina K serem eficazes no tratamento do TEP, actualmente existem já bastantes evidências que os novos anticoagulantes orais poderão vir a substituí-los em grande parte dos doentes, tendência que já se começa a manifestar nas recomendações americanas mais recentes. Os NOACs conferem várias vantagens práticas, que tornam o tratamento do TEP mais simples e fácil. Mesmo um dos maiores receios acerca da sua utilização, a inexistência de antídotos específicos, começa já a ser ultrapassada e provavelmente, num futuro próximo, teremos ainda mais opções.

Apesar destes fármacos constituírem um avanço notável no tratamento do TEP, convém não esquecer que para certas subpopulações de doentes a evidência do seu uso continua a ser limitada, o que se deverá ter em consideração aquando da sua prescrição nestes doentes.

Todos os NOACs já foram aprovados pela EMA para o tratamento do tromboembolismo pulmonar. O rivaroxabano e o dabigatrano foram aprovados em 2008, o apixabano em 2011 e o edoxabano em 2015. Destes, apenas o edoxabano ainda não é comercializado em Portugal.

Agradecimentos

Gostaria de expressar o meu mais profundo agradecimento ao Dr. Pedro Carrilho Ferreira por ter acedido ao meu pedido de orientação na realização deste Trabalho Final de Mestrado que encerrará o meu percurso académico na Faculdade de Medicina de Lisboa, pela sua disponibilidade, apoio e extrema paciência, numa resposta sempre célere às dúvidas que se foram impondo aquando da realização deste trabalho.

Agradeço ainda à Clínica Universitária de Cardiologia, na pessoa do Prof. Doutor Fausto Pinto, por ter aceite o meu pedido de realização deste Trabalho Final de Mestrado nesta área da Medicina.

Aos meus pais e irmã, um enorme obrigada por toda a paciência, apoio, motivação e compreensão incondicional com que me foram presenteando ao longo destes últimos 6 anos.

E como nada teria sido igual sem eles, agradeço a todos os meus amigos e colegas do curso 10-16 por todo o apoio, entre-ajuda e amizade.

Referências Bibliográficas

1. Konstantinides S. V., Torbicki A., Agnelli G., *et al.* (2014) Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*; 35, 3033–3080.
2. Bělohávek J., Dytrych V., Linhart A. (2013) Pulmonary embolism, part I: Epidemiology, risk factors and risk stratification, pathophysiology, clinical presentation, diagnosis and nonthrombotic pulmonary embolism. *Exp Clin Cardiol.*; 18:129-138.
3. Heit J. A. (2015) Epidemiology of Venous Thromboembolism. *Nat Rev Cardiol.*; 12(8): 464–474.
4. Eichinger S., Weltermann A., *et al.* (2004) Symptomatic pulmonary embolism and the risk of recurrent venous thromboembolism. *Arch Intern Med.*;164:92-96.
5. Kearon C., Akl E. A., Ornelas J., *et al.* (2016) Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *CHEST*;149(2):315-352.
6. Mann K. G., Brummel K., Butenas S. (2003) What is all that thrombin for? *J Thromb Haemost*;1:1504–1514.
7. Kubitz D., Haas S. (2006) Novel factor Xa inhibitors for prevention and treatment of thromboembolic diseases. *Expert Opin Investig Drugs.*;15:843-55.
8. Weitz J. I. (2012) New oral anticoagulants: a view from the laboratory. *Am J Hematol*; S1:S133-136.
9. Di Nisio M., Middeldorp S., Büller H. R. (2005) Direct thrombin inhibitors. *N Engl J Med*; 353:1028–40.
10. Laux V., Perzborn E., Heitmeier S., *et al.* (2009) Direct inhibitors of coagulation proteins - the end of the heparin and low-molecular-weight heparin era for anticoagulant therapy? *Thromb Haemost*; 102:892.
11. Eikelboom J. W. , Weitz J. I. (2010) New anticoagulants. *Circulation*; 121:1523 – 1532.
12. Holbrook A.M., Pereira J.A., *et al.* (2005) Systematic Overview of Warfarin and Its Drug and Food Interactions. *Arch Intern Med.*; 165:1095-1106.
13. Bauer K. A. (2015) Targeted Anti-Anticoagulants. *N Engl J Med*; 373:569-571.
14. Sarich T. C., Seltzer J. H., *et al.* (2015) Novel oral anticoagulants and reversal agents: Considerations for clinical development. *Am Heart J.*; 169:751-7.
15. Weitz J.I, Eikelboom J.W, Samama M.M. (2012) New Antithrombotic Drugs: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians. Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 141(2 Suppl):e120S-51S
16. Kearon C., Akl E. A., Comerota A. J., *et al.* (2012) Antithrombotic Therapy for VTE Disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians. Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 141(2):e419S-2494S.
17. Douketis J.D., Kearon C., *et al.* (1998) Risk of Fatal Pulmonary Embolism in Patients With Treated Venous Thromboembolism. *JAMA*;279:458-462.
18. Schulman S., Kearon C., Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. (2005) Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*; 3:692-694.
19. The RE-COVER Study Group, Schulman S., Kearon C., *et al.* (2009) Dabigatran versus Warfarin in the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. *N Eng J Med*; 361:2342-52.
20. The RE-COVER II Trial Investigators, Schulman S., Kakkar A. K., *et al.* (2014) Treatment of Acute Venous Thromboembolism with Dabigatran or Warfarin and Pooled Analysis. *Circulation*; 129:764-772.
21. The RE-MEDY and the RE-SONATE Trials Investigators, Schulman S., Kearon C., *et al.* (2013) Extended Use of Dabigatran, Warfarin or Placebo in Venous Thromboembolism. *N Eng J Med*; 368:709-18.
22. The EINSTEIN Investigators, Bauersachs R. , Berkowitz S. D., *et al.* (2010) Oral Rivaroxaban for Symptomatic Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*; 363:2499-510.
23. The EINSTEIN-PE Investigators, Büller H. R., Prins M. H., *et al.* (2012) Oral Rivaroxaban for Symptomatic Pulmonary Thromboembolism. *N Engl J Med*; 366:1287-97.
24. The AMPLIFY Investigators, Agnelli G., Buller H. R., *et al.* (2013) Oral Apixaban for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. *N Eng J Med*; 369:799-808.
25. The Hokusay-VTE Investigators, Büller H. R., Décousus H., *et al.* (2013) Edoxaban versus Warfarin for the Treatment of Symptomatic Venous Thromboembolism. *N Eng J Med*; 369:1406-15.
26. The THRIVE Treatment Study Investigators, Fiessinger J. N., Huisman M. V., *et al.* (2005) Ximelagatran vs Low-Molecular-Weight Heparin and Warfarin for the Treatment of Deep Vein Thrombosis. *JAMA*; 293(6):681-689.
27. The AMPLIFY-EXT Investigators, Agnelli G., Buller H. R., *et al.* (2013) Apixaban for Extended Treatment of Venous Thromboembolism. *N Eng J Med*; 368:699-708.
28. The THRIVE III Investigators, Schulman S., Wahlander K., *et al.* (2003) Secondary Prevention of Venous Thromboembolism with the Oral Direct Thrombin Inhibitor Ximelagatran. *N Eng J Med*; 349:1713-21.
29. Resumo das Características do Medicamento – Eliquis®. Consultado em http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002148/WC500107728.pdf a 12/02/2016
30. Weitz j.I. Antiplatelet, Anticoagulant, and Fibrinolytic Drugs. In: Kasper D.L., Fauci A.S., Longo D.L., Hauser S.L., Jameson J.L., Loscalzo J., eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19 ed: McGraw-Hill Education; 2015:745-760.
31. Uchino K., Hernandez A. V. (2012) Dabigatran association with higher risk of acute coronary events: meta-analysis of noninferiority randomized controlled studies. *Arch Intern Med.*; 172:397-402.

32. Douxfils J., Buckinx F., *et al.* (2014) Dabigatran etexilate and risk of myocardial infarction, other cardiovascular events, major bleeding, and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc.*;3:e000515.
33. Clemens A., Fraessdorf M., Friedman J. (2013) Cardiovascular outcomes during treatment with dabigatran: comprehensive analysis of individual subject data by treatment. *Vasc Health Risk Manag.*;9:599-615.
34. *Withdrawal of Ximelagatran 36mg film-coated tablets*, disponível em http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2010/01/WC500069726.pdf, consultado a 13/02/2016.
35. *Ximelagatran 36mg film-coated tablets* – Press release, disponível em http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000702/wapp/Initial_authorisation/human_wapp_000079.jsp&mid=WC0b01ac058001d128&source=homeMedSearch&category=human, consultado a 13/02/2016.
36. Eriksson BI., Dahl O., *et al.* (2007) Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet*; 370:949-56.
37. Connolly SJ., Ezekowitz MD. *Et al.* (2009) Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*; 361:1139-51.
38. Ezekowitz MD., Reilly PA., Nehmiz G., *et al.* (2007) Dabigatran with or without concomitant aspirin compared with warfarin alone in patients with nonvalvular atrial fibrillation (PETRO Study). *Am J Cardiol*;100:1419-26.
39. Caldeira D., Barra M., Santos AT., *et al.* (2014) Risk of drug-induced liver injury with the new oral anticoagulants: systematic review and meta-analysis. *Heart*; 100:550.
40. Kakkos S.K., Kirkilesis G.I., Tsolakis I.A. (2014) Editor's Choice - efficacy and safety of the new oral anticoagulants dabigatran, rivaroxaban, apixaban, and edoxaban in the treatment and secondary prevention of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis of phase III trials. *Eur J Vasc Endovasc Surg.*; 48:565-575.
41. van Es N., Coppens M., *et al.* (2014) Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: evidence from phase 3 trials. *Blood*;124:1968-75.
42. van der Hulle T., Kooiman J., *et al.* (2013) Effectiveness and safety of novel oral anticoagulants as compared with vitamin K antagonists in the treatment of acute symptomatic venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*; 12:320-8.
43. Cohen A.T., Hamilton M., *et al.* (2015) Comparison of the Novel Oral Anticoagulants Apixaban, Dabigatran, Edoxaban, and Rivaroxaban in the Initial and Long-Term Treatment and Prevention of Venous Thromboembolism: Systematic Review and Network Meta-Analysis. *PLoS One*; 10:e0144856.
44. Kang N., Sobieraj D. (2014) Indirect treatment comparison of new oral anticoagulants for the treatment of acute venous thromboembolism. *Throm Res.*; 133:1145-51.
45. Castellucci L.A., Cameron C., *et al.* (2014) Clinical and safety outcomes associated with treatment of acute venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*; 312:1122-35.
46. Mantha S., Ansell J. (2015) Indirect comparison of dabigatran, rivaroxaban, apixaban and edoxaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*; 39:155-65.
47. Silverstein R.L., Bauer K.A., *et al.* (2007) Venous thrombosis in the elderly: more questions than answers. *Blood*;110:3097-101.
48. Hutten B.A., Lensing A.W., *et al.* (1994) Safety of treatment with oral anticoagulants in the elderly. A systematic review. *Drugs Aging*;14:303-12.
49. Pasca S., Venturelli U., *et al.* (2015) Direct Oral Anticoagulants for Very Elderly People With Atrial Fibrillation: Efficacy and Safe Enough? *Clin Appl Thromb Hemost.*; 1076029615619485.
50. Sharma M., Cornelius V.R., *et al.* (2015) Efficacy and Harms of Direct Oral Anticoagulants in the Elderly for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation and Secondary Prevention of Venous Thromboembolism: Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation*;132:194-204.
51. Resumo das Características do Medicamento – Pradaxa®. Consultado em http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf a 13/02/2016 a 12/02/2016 a 12/02/2016.
52. Resumo das Características do Medicamento – Xarelto®. Consultado em http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000944/WC500057108.pdf a 12/02/2016 a 12/02/2016.
53. Resumo das Características do Medicamento – Lixiana®. Consultado em http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150619132091/anx_132091_pt.pdf a 12/02/2016 consultado a 12/02/2016 a 12/02/2016.
54. Poulsen B.K., Grove E.L., Husted S.E. (2012) New oral anticoagulants: a review of the literature with particular emphasis on patients with impaired renal function. *Drugs*; 72:1739-53.
55. Resumo das Características do Medicamento – Varfine®. Consultado em http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=9007&tipo_doc=rcm a 13/02/2016.
56. Harel Z., Sholzberg M., *et al.* (2014) Comparisons between Novel Oral Anticoagulants and Vitamin K Antagonists in Patients with CKD. *J Am Soc Nephrol.*; 25:431-442.
57. Levitan N., Dowlati A., *et al.* (1999) Rates of initial and recurrent thromboembolic disease among patients with malignancy versus those without malignancy. Risk analysis using Medicare claims data. *Medicina (Baltimore)*;78:285-91.
58. Hutten B.A., Prins M.H., *et al.* (2000) Incidence of recurrent thromboembolic and bleeding complications among patients with venous thromboembolism in relation to both malignancy and achieved international normalized ratio: a retrospective analysis. *J Clin Oncol.*; 18:3078-83.

59. Prandoni P., Lensing A.W., *et al.* (2002) Recurrent venous Thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood*;100:3484-8.
60. Timp J.F., Braekkan S.K., *et al.* (2013) Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. *Blood*;122:1712-23.
61. Palareti G., Legnani C., *et al.* (2000) A comparison of the safety and efficacy of oral anticoagulation for the treatment of venous thromboembolic disease in patients with or without malignancy. *Thromb Haemost.*;84:805-10.
62. van Es N., Buller H.R. (2015) Using direct oral anticoagulants (DOACs) in cancer and other high-risk populations. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2015:125-31.
63. Schulman S., Goldhaber S.Z., *et al.* (2015) Treatment with dabigatran or warfarin in patients with venous thromboembolism and cancer. *Thromb Haemost.*; 114:150-7.
64. Agnelli G., Buller H.R., *et al.* (2015) Oral apixaban for the treatment of venous thromboembolism in cancer patients: results from the AMPLIFY trial. *J Thromb Haemost.*;13:2187-91.
65. Prins M. H., Lensing A. W., *et al.* (2013) Oral rivaroxaban versus standard therapy for the treatment of symptomatic venous thromboembolism: a pooled analysis of the EINSTEIN-DVT and PE randomized studies. *Thrombosis Journal*; 11:21.
66. Carrier M., Cameron C., *et al.* (2014) Efficacy and Safety of Anticoagulant Therapy for the Treatment of Acute Cancer-Associated Thrombosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thromb Res.*;134:1214-19.
67. van der Hulle T., Den Exter P.L., *et al.* (2014) Meta-analysis of the efficacy and safety of new oral anticoagulants in patients with cancer-associated acute venous thromboembolism. *J Thromb Haemost.*; 12:1116-20.
68. van Es N., Buller H.R. (2015) Using direct oral anticoagulants (DOACs) in cancer and other high-risk populations. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2015:125-31.
69. van Es N., Di Nisio M., *et al.* (2015) Edoxaban for treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. Rationale and design of the Hokusai VTE-cancer study. *Thromb Haemost.*;114:1268-76.
70. Majeed A., Schulman S. (2013) Bleeding and antidotes in new oral anticoagulants. *Best Pract Res Clin Haematol*; 26: 191-202.
71. Levi M., Hovingh G. K., Cannegieter S. C., *et al.* (2008) Bleeding in patients receiving vitamin K antagonists who would have been excluded from trials on which the indication for anticoagulation was based. *Blood*; 111:4471–4476.
72. Eikelboom J.W., Quinlan D.J., *et al.* (2015) Idarucizumab: The Antidote for Reversal of Dabigatran. *Circulation*;132:2412-2422.
73. Pollack C.V. Jr, Reilly P.A., *et al.* (2015) Design and rationale for RE-VERSE AD: A phase 3 study of idarucizumab, a specific reversal agent for dabigatran. *Thromb Haemost.*;114:198-205.
74. *European Medicines Agency, Praxbind® (Idarucizumab).* http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003986/human_med_001938.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 consultado a 15/02/2016.
75. Ghadimi K., Dombrowski K.E., *et al.* (2016) Andexanet alfa for the reversal of Factor Xa inhibitor related anticoagulation. *Expert Rev Hematol.*; 9:115-22.
76. Siegal D.M., Curnutte J.T., *et al.* (2015) Andexanet Alfa for the Reversal of Factor Xa Inhibitor Activity. *N Engl J Med.*;373:2413-24.
77. Ansell J.E., Bakhru S.H., *et al.* (2014) Use of PER977 to reverse the anticoagulant effect of edoxaban. *N Engl J Med.*; 371:2141-2.
78. O'Neil WM, Welner SA, Lip GY. (2013) Do open label blinded outcome studies of novel anticoagulants versus warfarin have equivalent validity to those carried out under double-blind conditions? *Thromb Haemost.*; 109: 497-503.
79. Willey V.J., Bullano M.F., *et al.* (2004) Management patterns and outcomes of patients with venous thromboembolism in the usual community practice setting. *Clin Ther.*;26:1149-59.
80. Deitelzweig S.B., Lin J., *et al.* (2010) Warfarin therapy in patients with venous thromboembolism: patterns of use and predictors of clinical outcomes. *Adv Ther.*;27:623-33.
81. Rodriguez R.A., Carrier M., Wells P.S. (2013) Non-adherence to new oral anticoagulants: a reason for concern during long-term anticoagulation? *J Thromb Haemost.*;11:390-4.
82. van Walraven C., Jennings A., *et al.* (2006) Effect of study setting on anticoagulation control: a systematic review and metaregression. *Chest*;129:1155-66.
83. Rudd K.M., Dier J.G. (2010) Comparison of two different models of anticoagulation management services with usual medical care. *Pharmacotherapy*;30:330-338.
84. Wilson S.J., Wells P.S., *et al.* (2003) Comparing the quality of oral anticoagulant management by anticoagulation clinics and by family physicians: a randomized controlled trial. *CMAJ*;169:293-8.
85. Schulman S., Shortt B., *et al.* (2013) Adherence to anticoagulant treatment with dabigatran in a real-world setting. *J Thromb Haemost* 11:1295-9.
86. Castellucci L., Shaw J., *et al.* (2015) Self-reported adherence to anticoagulation and its determinants using the Morisky medication adherence scale. *Thromb Res.*;136:727-31.
87. Nelson W.W., Song X., *et al.* (2014) Medication persistence and discontinuation of rivaroxaban versus warfarin among patients with non-valvular atrial fibrillation. *Curr Med Res Opin.*;30:2461-9.
88. Chan N.C., Bhagirath V., Eikelboom J.W. (2015) Profile of betrixaban and its potential in the prevention and treatment of venous Thromboembolism. *Vasc Health Risk Manag.*;11:343-51.
89. Turpie A.G., Bauer K.A., *et al.* (2009) A randomized evaluation of betrixaban, an oral factor Xa inhibitor, for prevention of thromboembolic events after total knee replacement (EXPERT). *Thromb Haemost.*;101:68-76.

90. Connolly S.J., Eikelboom J., *et al.*(2013) Betrixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation: results of a phase 2, randomized, dose-ranging study (Explore-Xa). *Eur Heart J.*;34:1498-505.
91. Adam S. S., McDuffie J.R., Ortel T.L., *et al* (2012) Comparative effectiveness of warfarin and new oral anticoagulants for the management of atrial fibrillation and venous thromboembolism – A systematic review. *Ann Intern Med*; 157:796-807.