

Dissertação- Artigo de Revisão Bibliográfica

Mestrado Integrado em Medicina- ICBAS-UP

Ano Letivo 2016/2017

# **USO DOS NOVOS ANTICOAGULANTES ORAIS NO TRATAMENTO DA EMBOLIA PULMONAR E TROMBOSE VENOSA PROFUNDA**

**Uma revisão sistemática**

Ana Rita Oliveira Vieira

Orientador(a):

Dr.<sup>a</sup> Filomena da Assunção Gomes de Oliveira

Assistente Hospitalar Graduada em Cardiologia no Centro Hospitalar do Porto

## **Agradecimentos**

Agradeço à Doutora Filomena Oliveira, pela partilha de conhecimento e por toda a ajuda e disponibilidade no desenvolvimento deste trabalho.

Agradeço ao Doutor Rui Magalhães, pela ajuda incansável e imprescindível na análise estatística do trabalho.

Agradeço a toda a minha família, com especial agradecimento aos meus pais, pelo apoio incondicional e omnipresença ao longo deste percurso. A vocês devo todos os meus sucessos, e por isso vos dedico este trabalho.

Por último agradeço aos meus amigos que me acompanharam no decorrer destes 6 anos, pelos momentos que vivemos e pelas amizades que levo para a vida.

## RESUMO

Introdução: Os Novos Anticoagulantes Orais (NOACs) constituem uma opção terapêutica para o Tromboembolismo Venoso (TEV), com possíveis vantagens significativas na prática clínica face ao tratamento convencional. Vários estudos testaram a sua eficácia e segurança, tendo estes fármacos concluído os Ensaio Clínicos de fase 3. Contudo, apesar dos resultados promissores, nenhum estudo demonstrou uma evidência inequívoca de superioridade, pelo que a sua utilização permanece controversa.

Objetivos: Esta revisão sistemática teve como objetivo avaliar a eficácia e segurança dos Novos Anticoagulantes Orais versus Antagonistas da Vitamina K no tratamento do Tromboembolismo Venoso.

Metodologia: Com recurso às bases de dados *Pubmed* e *Cochrane*, foi feita uma pesquisa de Ensaio Clínicos Randomizados, publicados entre 2007 e 2017, que comparassem o efeito dos NOACs com os Antagonistas da Vitamina K no tratamento do Tromboembolismo Venoso. A eficácia destes fármacos foi avaliada pela recorrência do evento trombótico, e teve como objetivo primário avaliar a recorrência de TEV em todas as suas formas de apresentação, isto é, sob a forma de Trombose Venosa Profunda e Embolia Pulmonar fatal ou não fatal. A segurança foi avaliada pela ocorrência de eventos hemorrágicos significativos durante o período de tratamento, sendo o objetivo primário avaliar a ocorrência de hemorragia major e hemorragia não major clinicamente relevante.

Resultados: Foram incluídos 9 Ensaio Clínicos, obtendo-se uma amostra total de 28 643 indivíduos. O objetivo primário da análise de eficácia foi observado em 2.51% dos pacientes a receber tratamento com um NOAC e em 2.80% dos pacientes sob tratamento com Antagonistas da Vitamina K (RR=0.90, IC a 95% 0.78;1.03, p=0.12). Na análise de segurança, verificou-se a ocorrência do objetivo primário em 7.05% dos pacientes sob NOACs e 9.47% dos pacientes sob Antagonistas da Vitamina K (RR=0.69, IC a 95%, 0.55;0.85, p<0.001).

Conclusão: Os NOACs mostraram não ser inferiores ao tratamento convencional na prevenção da recorrência de tromboembolismo, demonstrando um perfil de segurança mais favorável, com menor ocorrência de episódios hemorrágicos significativos. Estes dados estão de acordo com meta-análises já publicadas na literatura.

**Palavras-chave:** Tromboembolismo Venoso; Embolia Pulmonar; Novos Anticoagulantes Orais; Apixaban; Rivaroxaban; Dabigatran; Edoxaban

## **ABSTRACT**

**Background:** The New Oral Anticoagulants (NOACs) are considered a novel treatment option for Venous Thromboembolism (VTE), with possible and significant advantages in clinical practice over standard therapy. Some studies tested their efficacy and safety, having concluded phase 3 Clinical Trials. Despite the promising results, no study showed an unquestionable evidence of superiority, therefore its use remains controversial.

**Objectives:** The aim of this systematic review was to evaluate the efficacy and safety of the New Oral Anticoagulants versus Vitamin K Antagonists in the management of Venous Thromboembolism.

**Methods:** Using *Pubmed* and *Cochrane*, a search was made for Randomized Clinical Trials, published between 2007 and 2017, that compared the effect of NOACs with Vitamin K Antagonists in the management of Venous Thromboembolism. The efficacy of these agents was evaluated by the recurrence of a thrombotic event during the treatment period, and as primary outcome it was evaluated the recurrence of VTE in all types of presentation, which are deep vein thrombosis (DVT), fatal or non-fatal pulmonary embolism (PE). Safety was evaluated by the occurrence of significant episodes of bleeding during treatment period, being the primary outcome the evaluation of occurrence of major bleeding or clinically relevant nonmajor bleeding.

**Results:** Nine clinical trials were included, with a total of 28 643 patients. The primary outcome of efficacy analysis was observed in 2.51% of the patients with a NOAC and 2.80% with a Vitamin K Antagonist (RR=0.90, IC a 95%, 0.78;1.03, p=0.12). On safety analysis, the primary outcome was observed in 7.05% of the patients treated with a NOAC and 9.47% with Vitamin K Antagonists (RR=0.69, IC a 95%, 0.55;0.85, p<0.001).

**Conclusion:** NOACs showed to be noninferior to standard therapy in prevention of thromboembolism recurrence and a better safety profile, with less significant bleeding episodes. These results are comparable to those presented on published meta-analysis.

**Key-words:** Venous Thromboembolism; Pulmonary Embolism; New Oral Anticoagulants; Apixaban; Rivaroxaban; Dabigatran; Edoxaban

## ÍNDICE

<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>6</b>
<b>METODOLOGIA E OBJETIVOS</b> .....	<b>8</b>
<b>RESULTADOS</b> .....	<b>9</b>
Características dos Ensaio Clínicos incluídos .....	9
Análise de Eficácia .....	13
Análise de Segurança .....	14
<b>DISCUSSÃO</b> .....	<b>18</b>
<b>CONCLUSÃO</b> .....	<b>22</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	<b>23</b>

## INTRODUÇÃO

O Tromboembolismo Venoso (TEV), entidade clínica que compreende a Trombose Venosa Profunda (TVP) e a Embolia Pulmonar (EP), é uma patologia comum, apresentando uma incidência anual de 1 a 2 casos por cada 1000 indivíduos na população geral.<sup>1</sup> O TEV é a terceira patologia cardiovascular mais comum, após o Enfarte Agudo do Miocárdio e o Acidente Vascular Cerebral, sendo considerada uma importante causa de morte e incapacidade em todo o mundo.<sup>2</sup>

O diagnóstico e tratamento precoce pode contribuir largamente para um bom resultado, ao impedir o surgimento de complicações ou a progressão de uma TVP para Embolia Pulmonar, sendo por isso de extrema importância que este seja feito com a maior brevidade possível, apesar desta patologia poder apresentar-se inicialmente por morte súbita.<sup>3</sup> Aproximadamente um terço dos pacientes com TEV sintomático apresenta-se com EP, acompanhada ou não de evidência de TVP, enquanto os restantes dois terços se apresentam com TVP isolada. A morbidade e os custos em cuidados de saúde associados a esta patologia advêm essencialmente das complicações a longo prazo, como o síndrome pós-trombótico, que afeta aproximadamente um terço dos pacientes com TVP, e a hipertensão pulmonar tromboembólica crónica, que apresenta uma incidência de 1 a 5% dentro de 2 anos após o episódio de EP.<sup>4,5</sup>

O tratamento a curto prazo é eficaz na prevenção da recorrência do evento trombótico, diminuindo este risco de aproximadamente 25% para 3%, durante os primeiros 6 a 12 meses de terapia, mantendo-se um risco de 5-10% durante o primeiro ano após finalizar o tratamento.<sup>6,7</sup> A terapêutica standard até então utilizada, consiste em anti coagulação parentérica com heparina de baixo peso molecular (enoxaparina), por um período de pelo menos 5 dias, seguida ou iniciada concomitantemente por um Antagonista da Vitamina K, como a varfarina ou o acenocumarol, que deverá ser continuado por um período mínimo de 3 meses.<sup>8</sup> Apesar de eficaz, esta terapêutica é complexa e apresenta vários inconvenientes, nomeadamente a necessidade de injeções subcutâneas diárias para os derivados de heparina (enoxaparina) e o facto de os Antagonistas da Vitamina K apresentarem interações farmacológicas imprevisíveis e necessidade de monitorização laboratorial constante, sendo necessário o ajuste da dose consoante o valor de INR.<sup>9</sup> Adicionalmente, os Antagonistas da Vitamina K apresentam um risco hemorrágico considerável, sendo que 2% dos pacientes tratados com este grupo de fármacos experienciam um evento hemorrágico major nos primeiros 3 meses de terapia, sendo este fatal em 18% dos casos.<sup>10</sup>

Nos últimos anos, têm sido desenvolvidos e testados os Novos Anticoagulantes Orais (NOACs), com a finalidade de simplificar o tratamento do TEV, quando comparados à terapêutica standard.<sup>11</sup> Os NOACs são também denominados de anticoagulantes diretos, por inibirem diretamente o fator IIa (trombina), como o Dabigatran, ou o fator Xa, como o Apixaban, o Rivaroxaban e o Edoxaban.<sup>12</sup>

De acordo com artigos já publicados na literatura, os NOACs não só apresentam uma eficácia sobreponível aos Antagonistas da Vitamina K, como também ultrapassam algumas das suas limitações, nomeadamente por apresentarem um perfil farmacocinético relativamente estável (isto é, apresentam poucas interações com outros fármacos ou com a dieta), por não necessitarem de monitorização regular ou ajuste de dose, podendo assim ser administrados numa dose fixa.<sup>11, 13</sup>

De acordo com a última atualização das Guidelines de tratamento de EP e TVP, pelo *American College of Chest Physicians*, em 2016, é sugerido que os NOACs devem ser preferidos em relação aos Antagonistas da Vitamina K como terapêutica a longo prazo em pacientes sem doença oncológica associada (Nível de Evidência 2B).<sup>14</sup> Estas recomendações surgiram no seguimento dos Ensaio Clínicos de fase 3, que vieram demonstrar a não-inferioridade dos NOACs relativamente ao tratamento standard, bem como um perfil de segurança aparentemente superior, como será abordado ao longo desta revisão.

## **METODOLOGIA E OBJETIVOS**

Esta revisão sistemática teve como objetivo analisar Ensaios Clínicos randomizados que comparassem o efeito dos NOACs com a terapêutica convencional (Heparina inicial seguida de Varfarina) no tratamento do TEV. Esta análise foi feita tendo em conta a avaliação do perfil de eficácia e de segurança de ambos os grupos farmacológicos no tratamento desta patologia.

A pesquisa foi realizada utilizando os motores de busca *Pubmed* e *Cochrane*, no período compreendido entre Novembro de 2016 e Março de 2017, selecionando Ensaios Clínicos que satisfizessem as seguintes condições: publicados entre 2007 e 2017, em língua inglesa, com amostras de indivíduos adultos que sofreram um TEV (EP ou TVP), que incluíssem no título ou no resumo as palavras-chave pretendidas, sendo estas: “Thromboembolism” ou “Pulmonary Embolism” e “New Oral Anticoagulants” ou “Anticoagulant treatment” ou “Anticoagulation Therapy” ou “Apixaban” ou “Rivaroxaban” ou “Edoxaban” ou Dabigatran”.

Foram então incluídos Ensaios Clínicos randomizados, sendo avaliados outcomes primários e secundários de eficácia e segurança nos dois grupos farmacológicos. Na análise de eficácia, foi avaliado como outcome primário a recorrência do evento trombótico em todas as suas formas de apresentação, e como outcome secundário o tipo de evento recorrente, isto é, se a recorrência se manifestou por TVP, por EP ou por um evento fatal associado à EP. Na análise de segurança, o outcome primário consistiu na avaliação do outcome composto por hemorragia major e hemorragia não major clinicamente relevante. Como outcomes secundários foi avaliada a ocorrência de hemorragia major isoladamente, de todos os eventos hemorrágicos, de hemorragia fatal, hemorragia gastrointestinal e morte por qualquer causa ao longo do período de tratamento.

Neste estudo não foram incluídos casos de TEV em pacientes com cancro, por se tratar de um subgrupo de doentes com diferentes implicações no tratamento anticoagulante.



## RESULTADOS

Através desta pesquisa, obteve-se um total de 1372 artigos, 914 na *Pubmed* e 458 na *Cochrane*, excluindo-se 877 e 421 artigos de cada grupo, respetivamente, pela leitura do título ou abstract, ou por não cumprirem os critérios de seleção. Dos artigos restantes, e após a remoção de duplicados (n=37), 37 artigos foram inicialmente elegíveis para análise, sendo ainda excluídos 29 devido a: 13 serem Ensaio Clínicos com os mesmos objetivos especificamente para pacientes oncológicos; 5 por avaliarem o tratamento a longo prazo com NOACs em comparação com placebo; 10 artigos por publicarem resultados idênticos, embora contendo informação diferente não relevante para o trabalho; outro por se tratar de um estudo observacional. Foi ainda adicionado um outro Ensaio Clínicos que não constava em nenhum destes motores de busca, sendo este identificado através de referências de artigos relevantes, e pesquisado separadamente no arquivo da revista *Circulation*. Assim, foram considerados elegíveis para inclusão 9 Ensaio Clínicos randomizados, sendo esta a amostra final para o estudo. (Figura 1)

### *Características dos Ensaio Clínicos Incluídos*

Dos 9 Ensaio clínicos incluídos, 2 avaliam o Apixaban (AMPLIFY e AMPLIFY-J)<sup>15, 16</sup>, 3 avaliam o Rivaroxaban (EINSTEIN-DVT e EINSTEIN-PE e ainda uma subanálise destes estudos numa amostra de pacientes na China)<sup>17-19</sup>, 2 o Dabigatran (RECOVER e RECOVER-II)<sup>20, 21</sup>, e outros 2 o Edoxaban (HOKUSAI e uma subanálise deste estudo numa amostra de pacientes Asiáticos)<sup>22, 23</sup>. Os critérios de inclusão foram semelhantes em todos os Ensaio Clínicos, contendo amostras variáveis entre 80 e 8292 participantes. No total foram incluídos nesta meta-análise 28 643 indivíduos, dos quais 57% eram do sexo masculino, apresentando uma idade média entre os 55 e os 65 anos. No geral, 56% dos pacientes (16 145) apresentou como evento inicial uma TVP isolada, enquanto os restantes 44% (12 498) apresentaram-se com EP, com ou sem evidência de TVP. Aproximadamente 18.5% dos pacientes (5 293) tinha história de um episódio de TEV prévio. A causa do evento tromboembólico foi idiopática numa percentagem entre 62% a 90%. (Figura 2)

A dose administrada nos NOACs variou consoante o fármaco utilizado, permanecendo igual nos ensaios que avaliaram o mesmo fármaco. Quando utilizado o Dabigatran e o Edoxaban, foi instituída anticoagulação parentérica prévia com Heparina, à semelhança da Varfarina, enquanto o Rivaroxaban e o Apixaban foram administrados isoladamente em dose fixa, sem Heparina inicial. A dose utilizada para o Apixaban foi de 10 mg duas vezes por dia nos primeiros 7 dias, seguido de 5 mg duas vezes por dia até ao final do estudo; para o Rivaroxaban utilizaram-se 15 mg duas vezes por dia nas primeiras 3

semanas, passando posteriormente a uma toma única de 20 mg por dia até ao final do estudo; a dose de Edoxaban instituída foi de 60 mg até ao final do estudo, após terapêutica inicial com Heparina, que variou de 5 a 11 dias consoante o centro; a dose instituída de Dabigatran foi de 150 mg/dia, também após heparina inicial que variou entre 5 a 11 dias. A duração dos estudos que incluíam o Apixaban e o Dabigatran (AMPLIFY, AMPLIFY-J, RE-COVER e RE-COVER II) foi de 6 meses, enquanto nos estudos relativos ao Rivaroxaban e ao Edoxaban (EINSTEIN e HOKUSAI), a duração variou entre 3 a 12 meses, sendo esta definida pelo médico assistente. Todos os estudos avaliaram os dois outcomes primários incluídos no objetivo do estudo. Relativamente à avaliação dos outcomes secundários, apenas foram incluídos dados estatísticos de estudos que continham esta informação.

Os dados estatísticos de interesse, apresentados nos Ensaio clínicos selecionados, foram posteriormente analisados de forma conjunta recorrendo ao programa Review Manager 5.3. Com recurso a este programa procedeu-se à elaboração dos gráficos presentes neste trabalho, que permitiram a análise estatística dos outcomes selecionados.

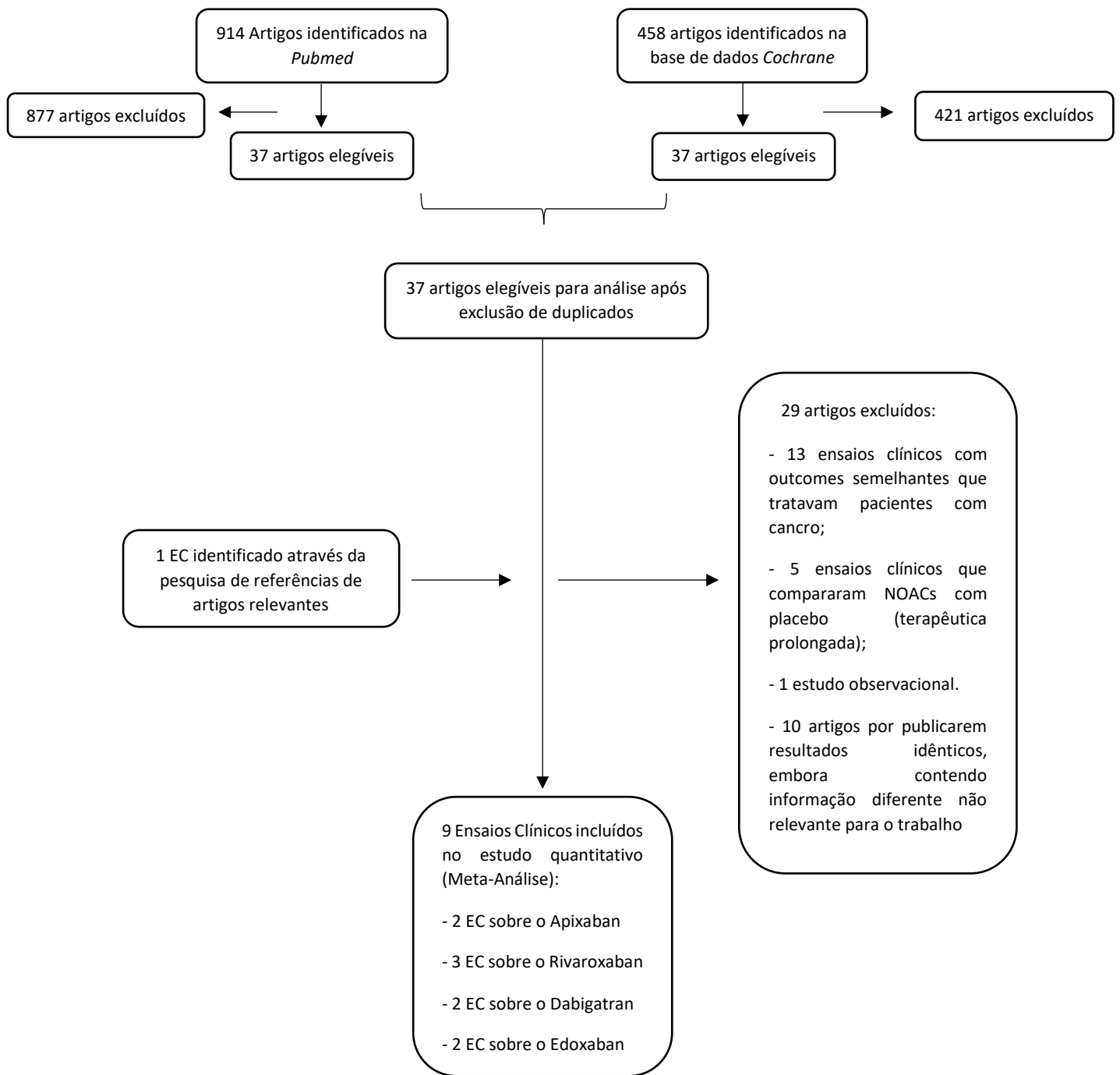


Figura 1: Critérios de elegibilidade; (EC: Ensaio Clínico)

	<b>Amostra (n)</b>	<b>Duração do tratamento (meses)</b>	<b>Pacientes do sexo masculino; n (%)</b>	<b>Idade (média em anos)</b>	<b>TVP isolada n(%)</b>	<b>EP com ou sem TVP n(%)</b>	<b>TEV prévio n(%)</b>	<b>TEV Idiopático n(%)</b>
<b>AMPLIFY</b> (2013) Apixaban	5395	6	3167 (59%)	57	3532 (65%)	1836 (34%)	872 (16%)	4845 (90%)
<b>AMPLIFY-J</b> (2015) Apixaban	80	6	39 (48.8%)	65	45 (56%)	35 (44%)	10 (12.5%)	Informação não fornecida
<b>EINSTEIN-DVT</b> (2010) Rivaroxaban	3449	3-12	1960 (57%)	56	3405 (99%)	23 (1%)	666 (19%)	2138 (62%)
<b>EINSTEIN-PE</b> (2012) Rivaroxaban	4832	3-12	2556 (53%)	58	0 (0%)	4832 (100%)	944 (20%)	3117 (65%)
<b>EINSTEIN China</b> (2015) Rivaroxaban	439	3-12	239 (54%)	59	211 (48%)	228 (52%)	63 (14.3%)	326 (74%)
<b>HOKUSAI</b> (2013) Edoxaban	8240	3-12	4716 (57%)	56	4921 (60%)	3319 (40%)	1520 (18%)	5410 (66%)
<b>HOKUSAI East Asia</b> (2015) Edoxaban	1101	3-12	547 (50%)	62	532 (48%)	569 (52%)	119 (11%)	740 (67%)
<b>RE-COVER</b> (2009) Dabigatran	2539	6	1484 (58%)	55	1749 (69%)	786 (31%)	649 (26%)	Informação não fornecida
<b>RE-COVER II</b> (2014) Dabigatran	2568	6	1557 (61%)	57	1750 (68%)	816 (32%)	450 (17.5%)	Informação não fornecida

Figura 2: Características dos estudos incluídos

## Análise de eficácia

### *Outcome Primário*

Este objetivo foi descrito de forma transversal a todos os ensaios clínicos como TEV recorrente sintomático, definido pelo outcome composto por recorrência de TVP ou de EP fatal ou não fatal, cuja confirmação imagiológica era obrigatória.

Através da análise conjugada dos dados estatísticos obtidos nos 9 Ensaios Clínicos incluídos nesta revisão, verificou-se que, durante o período de tratamento, a recorrência de TEV sintomático ocorreu em 2.51% (358/14253) dos pacientes a receber tratamento com um NOAC e em 2.80% (399/14229) dos pacientes tratados com um Antagonista da Vitamina K (RR= 0.90, IC a 95% 0.78-1.03; p=0.12). (Figura 3) A Heterogeneidade entre os estudos ( $I^2$ ) foi negligenciável e sem significância estatística ( $I^2=0$ ).

### *Outcomes Secundários*

A recorrência do evento trombótico ocorreu sob a forma de TVP em 1.10% (158/14295) dos pacientes que se encontravam a receber tratamento com um NOAC, e em 1.32% (188/14268) dos pacientes a receber tratamento com Antagonistas da Vitamina K (RR= 0.84, IC a 95% 0.68; 1.04, p=0.10). (Figura 4)

A recorrência ocorreu sob a forma de Embolia Pulmonar em 1.02% (146/14295) pacientes que se encontravam a receber tratamento com um NOAC e em 1.04% (148/14268) dos pacientes sob tratamento com um Antagonista da Vitamina K (RR=0.98, IC a 95% 0.78;1.24, p=0.89). (Figura 5) A Embolia Pulmonar fatal ocorreu em 13 dos pacientes a receber tratamento com um NOAC (0.09%) e em 10 pacientes sob tratamento standard (0.07%) (RR=1.27, IC a 95% 0.58;2.79, p=0.56). (Figura 6)

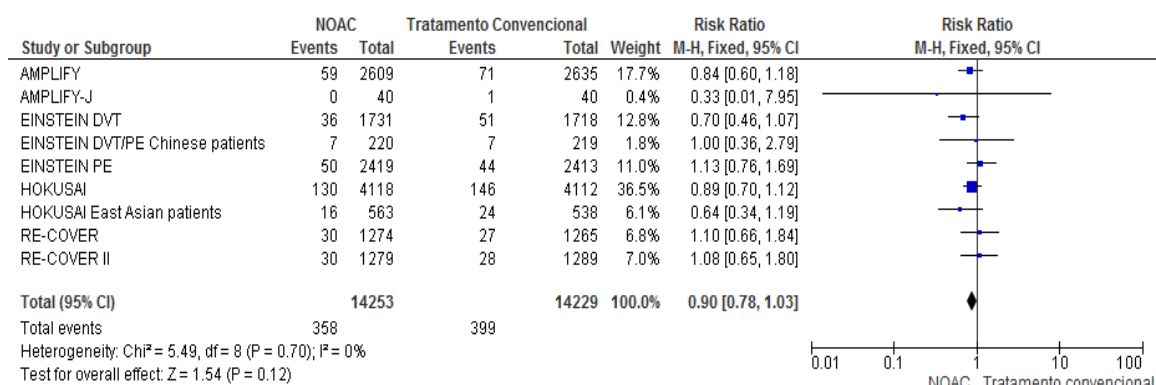


Figura 3: TEV recorrente sintomático- outcome primário

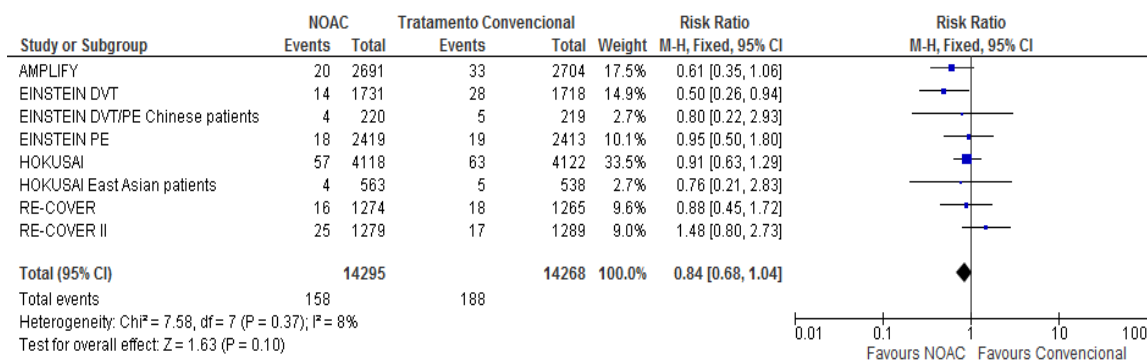


Figura 4: TVP recorrente

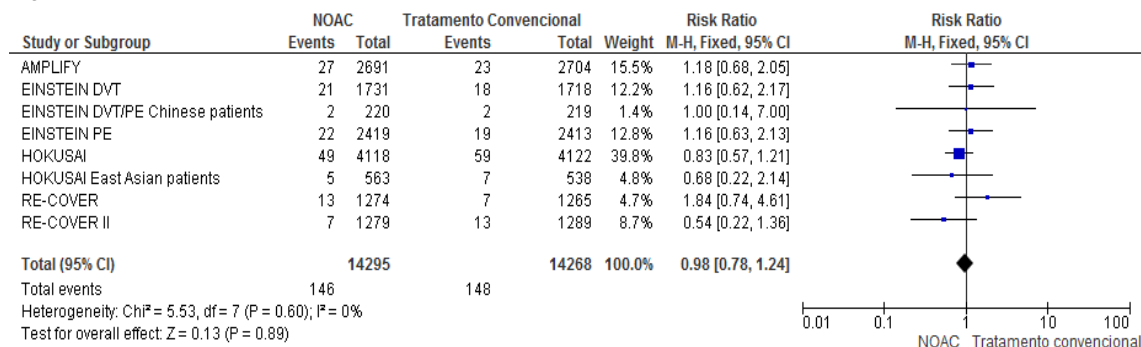


Figura 5: EP recorrente

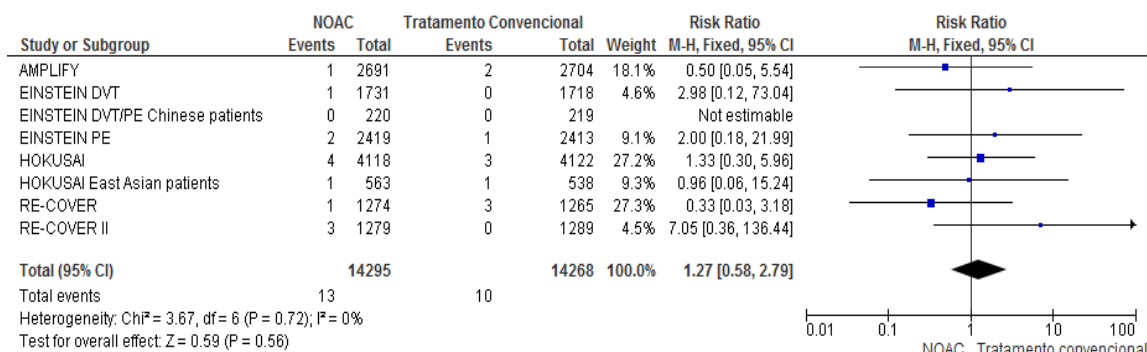


Figura 6: EP recorrente fatal

## Análise de segurança

### *Hemorragia Major/Clinicamente relevante não major*

O objetivo primário consiste num outcome composto por hemorragia major e hemorragia clinicamente relevante não major. Hemorragia major foi definida como hemorragia clinicamente evidente e associada com uma descida da hemoglobina >2.0g/dL, ou com necessidade de transfusão de >2 unidades de glóbulos vermelhos, ou se a localização da hemorragia foi intracraniana, retroperitoneal ou outro local crítico, ou ainda se a hemorragia contribuiu para a morte do paciente. Hemorragia clinicamente relevante não major foi definida como uma hemorragia evidente, que não apresenta critérios para hemorragia major, mas foi associada à necessidade de intervenção médica, consulta

urgente com o médico de seguimento habitual ao longo do ensaio clínico ou necessidade de interrupção ou descontinuação do fármaco. <sup>24</sup>

Este outcome composto ocorreu em 7.05% (1010 de 14314) pacientes sob tratamento com um NOAC e em 9.47% (1353 de 14291) pacientes a receber o tratamento convencional (RR= 0.69, IC a 95%, 0.55; 0.85, p<0.001). (Figura 7)

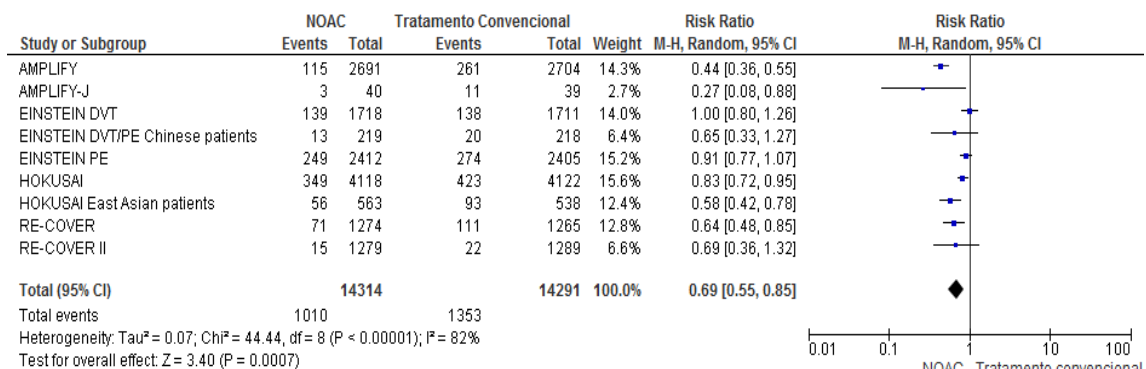


Figura 7: Hemorragia major e hemorragia não major clinicamente relevante

### Outcomes Secundários

Como outcomes secundários na análise de segurança, foi avaliada a frequência de hemorragia major isoladamente, de qualquer episódio de hemorragia, a mortalidade por todas as causas, hemorragia fatal e hemorragia gastrointestinal. Estes outcomes foram avaliados em apenas 6 Ensaios Clínicos, como observado nos gráficos abaixo, à exceção da hemorragia major que foi incluída em todos os ensaios como outcome primário ou secundário, e da hemorragia fatal, avaliada como outcome secundário em todos os ensaios.

Hemorragia Major isoladamente ocorreu em 1.08% (155/14 299) dos pacientes sob tratamento com NOACs e em 1.78% (254/14 276) dos pacientes a receber um Antagonista da Vitamina K (RR=0.61, IC a 95%, 0.50;0.74, p<0.001). (Figura 8)

Verificou-se a ocorrência de qualquer evento hemorrágico em 18.8% dos pacientes sob tratamento com um NOAC e em 25.4% dos pacientes sob tratamento convencional (RR=0.74, IC a 95%, 0.70;0.78, p<0.001). (Figura 9)

O outcome de Hemorragia Fatal ocorreu 0.06% (8/14 299) dos pacientes a receber tratamento com um NOAC e em 0.18% (26/14 276) dos pacientes sob tratamento com um Antagonista da Vitamina K (RR=0.34, IC a 95%, 0.16;0.72, P=0.005). (Figura 10)

Hemorragia Gastrointestinal ocorreu em 1.08% dos pacientes com terapêutica com um NOAC e em 0.89% dos pacientes sob tratamento com um Antagonista da Vitamina K (RR=1.21, IC a 95%, 0.92;1.59, p=0.17). (Figura 11)

Verificou-se morte por qualquer causa ao longo do período de tratamento em 2.34% dos pacientes medicados com NOAC e em 2.40% dos pacientes a receber tratamento convencional (RR=0.98, IC a 95%, 0.84;1.14, p=0.75). (Figura 12)

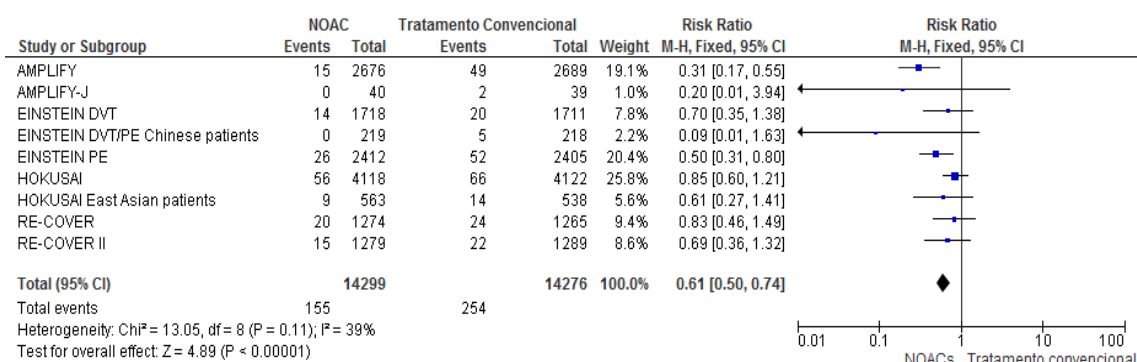


Figura 8: Hemorragia Major

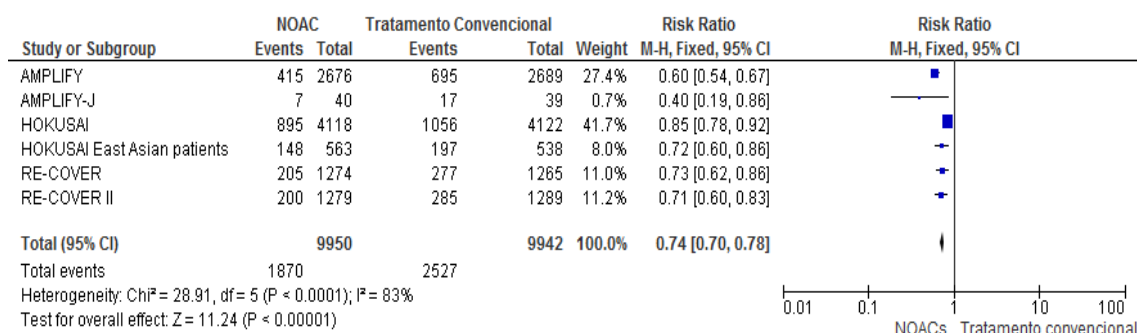


Figura 9: Qualquer evento hemorrágico

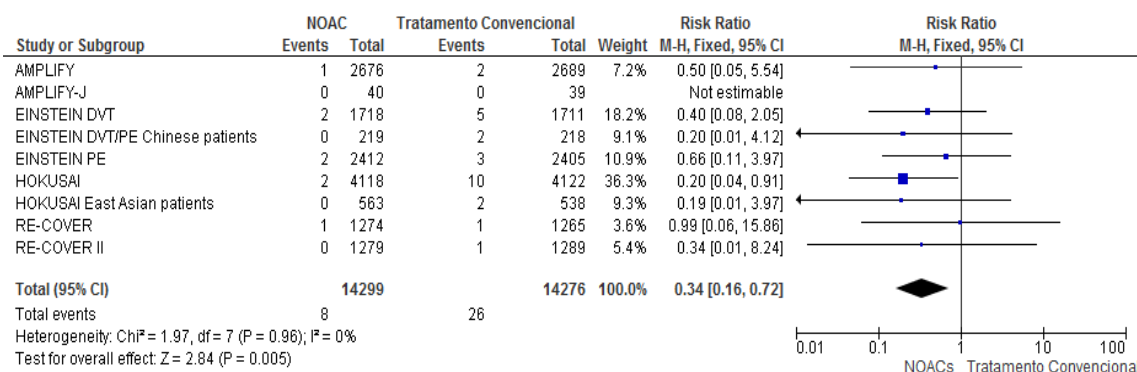


Figura 10: Hemorragia Fatal



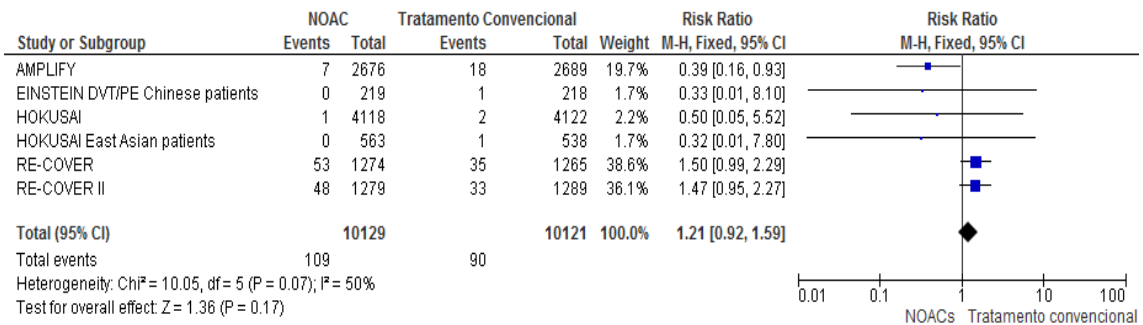


Figura 11: Hemorragia Gastrointestinal

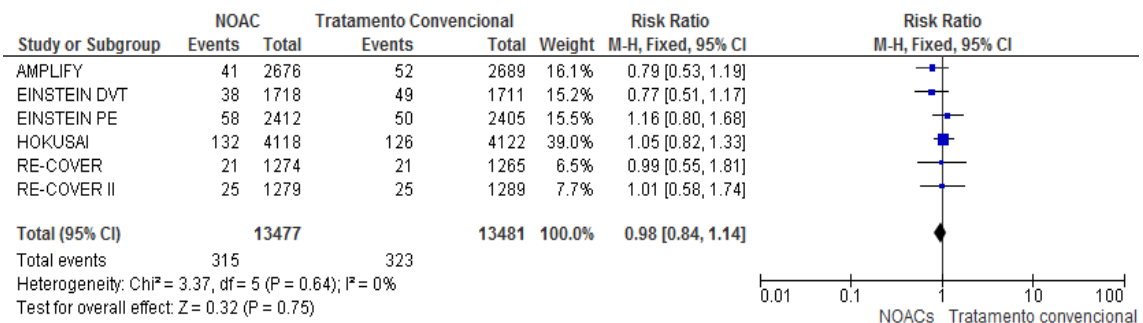


Figura 12: Mortalidade por qualquer causa

## DISCUSSÃO

De acordo com os resultados obtidos, os NOACs demonstraram uma eficácia sobreponível ao tratamento convencional com Antagonistas da Vitamina K, verificando-se a sua não inferioridade face aos segundos. De facto, analisando os dados estatísticos obtidos, verifica-se que nenhum valor de Risco Relativo (RR) dos outcomes avaliados na análise da eficácia foi estatisticamente significativo (valor de  $P > 0.001$ ), o que faz com que, apesar de globalmente parecerem favorecer os NOACs, tais resultados não possam ser generalizados. Os resultados obtidos em cada estudo individualmente são concordantes com esta observação, uma vez que nenhum resultado apresentou resultados que favoreçam inequivocamente a superioridade dos NOACs, à exceção do estudo EINSTEIN-DVT no outcome secundário de recorrência de TVP (RR=0.50, IC a 95%, 0.26;0.94). Neste seguimento, observou-se maior significância estatística nos resultados de recorrência de TVP, comparativamente aos resultados de recorrência de EP fatal ou não fatal, visíveis pelos valores mais baixos de RR na recorrência de TVP, favorecendo os NOACs. Estes achados poderão ser explicados pelo facto de mecanismos diferentes poderem estar implicados na fisiopatologia da TVP e da EP. Tendo em conta estas observações, verifica-se que estes resultados estão de acordo com os resultados obtidos em meta-análises publicadas recentemente sobre o tema.<sup>12,</sup>

13

Em relação à análise de segurança, os NOACs demonstraram ser superiores comparativamente ao tratamento convencional, apresentando menos incidência de eventos hemorrágicos relevantes. Os resultados obtidos nesta revisão demonstraram valores estatisticamente significativos para o outcome primário, composto por Hemorragia Major ou Hemorragia não major clinicamente relevante, uma vez que se obteve um valor de  $p < 0.001$ . Contudo, tendo em conta os resultados individuais de cada Ensaio Clínico, observa-se elevada heterogeneidade ( $I^2=82\%$ ) nos resultados obtidos, apresentando alguns dos ensaios resultados contraditórios, isto é, favorecendo a segurança dos Antagonistas da Vitamina K. Esta heterogeneidade pode ser explicada por diferenças nas propriedades farmacológicas de cada agente individual ou até depender de oscilações do valor de INR, o que reflete uma farmacocinética não constante da Varfarina e, portanto, que a sua ação anticoagulante é variável. Analisando os dados da figura 7, observa-se que os resultados contraditórios, que favoreceram a segurança do tratamento com Antagonistas da Vitamina K, são relativos unicamente aos estudos que avaliam o Rivaroxaban (EINSTEIN-DVT, EINSTEIN-PE e EINSTEIN Chinese patients) e ainda o RE-COVER II, que avalia o Dabigatran. Esta heterogeneidade pode ser explicada pelo próprio efeito do Rivaroxaban como fármaco

isolado, uma vez que os resultados de todos os estudos EINSTEIN são contraditórios à análise conjugada dos dados estatísticos aqui apresentada. Na generalidade, estes achados estão de acordo com outras meta-análises publicadas, nas quais é defendido que esta heterogeneidade, particularmente nos estudos que avaliam o Rivaroxaban, pode ser decorrente do efeito do próprio fármaco, ou do facto de o desenho dos ensaios clínicos EINSTEIN ser diferente dos restantes, isto é, por não ser um estudo duplo cego.

<sup>12</sup> Um estudo observacional publicado em 2016, REMOTEV, que comparou o Rivaroxaban com o tratamento convencional, reportou resultados mais positivos comparativamente aos estudos EINSTEIN, tendo o Rivaroxaban apresentado uma incidência significativamente menor de TEV recorrente, bem como de episódios de hemorragia major. Contudo, devido à pequena amostra deste estudo (n=499) tais resultados podem não ser realistas, tornando iminente a necessidade de estudos de maior escala. <sup>25</sup>

Os NOACs apresentaram também resultados positivos relativamente aos outcomes secundários de segurança, nomeadamente na incidência de hemorragia major, de qualquer evento hemorrágico e de hemorragia fatal. A hemorragia major, parte integrante do outcome primário composto de hemorragia major e hemorragia não major clinicamente relevante, também isoladamente apresentou resultados estatisticamente significativos, favorecendo os NOACs. A incidência de hemorragia fatal, está também contemplada no outcome primário, contudo, visto este ser um evento raro, mas de máxima gravidade, torna-se importante individualizá-lo, sendo por isso aqui estudado como um outcome secundário. De igual modo, estes outcomes demonstraram resultados com significância estatística a favorecer os NOACs. A mortalidade por todas as causas no decorrer do período de tratamento não mostrou diferenças significativas em ambos os grupos. Relativamente à hemorragia gastrointestinal, reportada na literatura como sendo uma possível desvantagem dos NOACs, foi de facto menos observada nos pacientes tratados com Antagonistas da Vitamina K. Contudo, estes resultados, além de não demonstrarem significância estatística (P=0.17), apresentam elevada heterogeneidade (I<sup>2</sup>=51%), verificando-se resultados contraditórios no estudo AMPLIFY, o qual favorece a segurança do Apixaban face à Varfarina na incidência de hemorragia gastrointestinal (RR=0.39, IC a 95%, 0.16;0.93). De facto, analisando o gráfico da figura 11, contacta-se que a maior frequência de hemorragia gastrointestinal, responsável pelo resultado final da análise conjugada dos dados estatísticos, foi unicamente devida aos estudos RE-COVER, podendo assim esta entidade ser atribuída ao Dabigatran como fármaco isolado.

No geral, parece haver uma tendência para uma menor incidência de hemorragia com a utilização do Apixaban comparativamente aos outros agentes diretos, visível pelos valores mais baixos de RR obtidos nos outcomes de segurança no estudo AMPLIFY. Posto isto, torna-se necessária a realização de estudos que comparem os efeitos dos agentes entre si, para se poder chegar à conclusão de qual o agente que seria mais vantajoso incluir na prática clínica.

Paralelamente aos Ensaios Clínicos de tratamento na fase aguda do TEV, apresentados nesta revisão, foram também realizados Ensaios clínicos de prevenção secundária. Estes ensaios tinham como objetivo avaliar a eficácia do tratamento com NOACs a longo prazo, estendendo-se este até aos 18 meses, e comparar estes resultados com placebo. Como expectável, o tratamento a longo prazo com NOACs demonstrou ser superior em evitar recorrência de TEV e a mortalidade por qualquer causa, quando comparado ao placebo, tendo os ensaios AMPLIFY-EXT, EINSTEIN-EXT e RE-SONATE apresentado resultados estatisticamente significativos na avaliação destes outcomes. Por outro lado, mas igualmente de forma previsível, o grupo de pacientes tratados com NOACs apresentou maior incidência de hemorragia clinicamente relevante, mas igual incidência de hemorragia major. Uma vez que o tratamento a longo prazo parece proporcionar uma incidência significativamente menor de TEV recorrente, aliado ao facto de que em termos de segurança não parecem apresentar um risco hemorrágico sustentadamente superior ao placebo, tal pode representar uma forte evidência a favor da utilização dos NOACs num futuro próximo. Contudo, apesar de poderem sustentar a hipótese estudada, estes ensaios não se encaixam no objetivo principal desta revisão, pelo que seria necessário efetuar este tipo de estudos de prevenção secundária, visando a comparação dos NOACs com Antagonistas da Vitamina K. Um ensaio clínico foi realizado cumprindo estes requisitos, comparando o tratamento a longo prazo com Dabigatran versus Varfarina. Contudo, este estudo, de seu nome RE-MEDY, não apresentou evidências de uma eficácia superior do Dabigatran, estando de acordo com os resultados obtidos nos ensaios clínicos de tratamento de fase aguda.<sup>26-28</sup>

Uma das grandes preocupações no que concerne à utilização dos NOACs, continua a ser o facto de não existirem antídotos específicos para todos os agentes, que sejam comprovadamente eficazes a antagonizar a sua ação, caso tal seja necessário. Para este efeito, atualmente têm sido utilizados agentes hemostáticos não específicos, como o Concentrado de Complexo de Protrombina (CCP), com eficácia comprovada em estudos experimentais.<sup>29</sup> Atualmente, apenas um antídoto de ação direta foi aprovado para utilização na prática clínica, o Idarucizumab, um anticorpo monoclonal capaz de reverter a ação do Dabigatran, que se tem demonstrado eficaz em reverter quadros de

hemorragia aguda grave em doentes sob tratamento com este fármaco.<sup>30</sup> Não obstante, novos antídotos estão a ser testados para os restantes agentes. Recentemente foi desenvolvido um novo antídoto que inibe diretamente o Fator Xa, o Andexanet alfa, tendo demonstrado resultados promissores em ensaios clínicos.<sup>31</sup> Deste modo, tendo em consideração que os NOACs apresentam um risco hemorrágico comprovadamente inferior aos Antagonistas da Vitamina K, aliado ao facto de antídotos específicos virem a ser introduzidos num futuro próximo, torna esta opção mais viável e segura.

Além dos outcomes de eficácia e segurança estudados nestes Ensaio Clínicos e abordados nesta revisão, outras variáveis devem ser tidas em consideração quando é proposta uma alteração do esquema terapêutico de determinada patologia. Vários estudos foram realizados com o objetivo de avaliar a relação custo-benefício destes fármacos, bem como o tempo de internamento e satisfação do paciente, comparando estes dois grupos farmacológicos. Um estudo que avaliou o tempo de internamento e custos inerentes ao tratamento com Rivaroxaban revelou que, contrariamente ao esperado, os pacientes medicados com este fármaco implicavam significativamente menos custos hospitalares, quando comparados aos pacientes medicados com Varfarina. Estes resultados não são o reflexo do custo terapêutico, que seria mais baixo para o tratamento standard, mas são antes atribuídos ao encurtamento do período de internamento, em 1.71 dias.<sup>32</sup> Também em relação ao Rivaroxaban, foi feito um estudo para avaliar a satisfação dos pacientes incluídos no ensaio clínico EINSTEIN-PE, no qual é demonstrada maior satisfação dos pacientes a receber terapêutica com Rivaroxaban. Este resultado poderá ser explicado por este ser um tratamento mais simples, sem necessidade de monitorização frequente ou ajuste de dose, o que contribui para uma maior satisfação, comodidade e qualidade de vida do paciente.<sup>33</sup> Um outro estudo avaliou o tempo de internamento e a necessidade de hospitalização durante o período de tratamento nos pacientes incluídos no ensaio clínico AMPLIFY. De acordo com os resultados obtidos neste estudo, o Apixaban reduziu significativamente as hospitalizações por qualquer causa e encurtou o tempo de internamento nestes pacientes.<sup>34</sup> De igual modo, um estudo holandês demonstrou haver uma potencial relação custo-benefício favorável do Dabigatran face ao tratamento convencional.<sup>33</sup> Assim, tendo em conta que os custos em saúde são um importante fator a ter em consideração quando determinada medida é aplicada, estes achados poderão ser vistos como um elemento a favor de uma possível mudança do tratamento de primeira linha do TEV, favorecendo os NOACs. Contudo, são necessários ainda mais estudos que explorem o custo benefício de todos os agentes e que os comparem entre si.

## **CONCLUSÃO**

Os NOACs são uma opção terapêutica com vantagens significativas face ao tratamento convencional, podendo vir a ser implementada futuramente como terapêutica de primeira linha. Na atualidade, existem já fortes evidências quanto à superioridade do seu perfil de segurança, apresentando os NOACs menor incidência de eventos hemorrágicos, estendendo-se estes resultados de forma transversal a todos os ensaios clínicos realizados até à data. Contudo, apesar dos resultados obtidos nesta revisão e em outras meta-análises aparentemente favorecerem o perfil de eficácia dos NOACs comparativamente aos Antagonistas da Vitamina K, nenhum estudo apresentou uma evidência inequívoca de superioridade, pela ausência de resultados com significância estatística. Deste modo, apenas se pode afirmar que os NOACs têm uma eficácia não inferior ao tratamento convencional.

O facto de os NOACs possuírem uma eficácia sobreponível, apresentarem maior segurança em termos de hemorragia significativa, aliado ainda ao facto de serem uma opção terapêutica mais simples, com maior satisfação e qualidade de vida reportadas pelos pacientes que os utilizam, tal poderá ser razão suficiente para começarem a ser amplamente utilizados na prática. Contudo, outras variáveis têm de ser tidas em consideração, nomeadamente os custos. Apesar dos NOACs serem fármacos mais dispendiosos que a Varfarina e Enoxaparina, alguns estudos já demonstraram que esta relação custo benefício poderá favorecer os NOACs, nomeadamente na diminuição das hospitalizações e no tempo de internamento. Contudo, para que estes benefícios possam ser generalizados, é necessário que sejam testados em maior escala.

Em suma, os resultados obtidos nesta revisão bibliográfica estão de acordo com os estudos já publicados, verificando-se uma eficácia não inferior dos NOACs face ao tratamento standard, com melhor perfil de segurança. Contudo, apesar destes resultados encorajadores, são necessários mais estudos, de maior dimensão amostral, para fortalecer estas evidências. Adicionalmente, são necessários estudos que comparem os agentes entre si, para que seja possível avaliar qual destes poderá trazer maior benefício com a sua introdução na prática clínica.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Oger E. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. EPI-GETBP Study Group. Groupe d'Etude de la Thrombose de Bretagne Occidentale. *Thromb Haemost.* 2000;83(5):657-60.
2. Goldhaber SZ, Bounameaux H. Pulmonary embolism and deep vein thrombosis. *Lancet.* 2012;379(9828):1835-46.
3. Ota M, Nakamura M, Yamada N, Yazu T, Ishikura K, Hiraoka N, et al. Prognostic significance of early diagnosis in acute pulmonary thromboembolism with circulatory failure. *Heart Vessels.* 2002;17(1):7-11.
4. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JI, Bergqvist D, Brecht JG, et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost.* 2007;98(4):756-64.
5. Pengo V, Lensing AW, Prins MH, Marchiori A, Davidson BL, Tiozzo F, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2004;350(22):2257-64.
6. Middeldorp S, Prins MH, Hutten BA. Duration of treatment with vitamin K antagonists in symptomatic venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014(8):Cd001367.
7. Rodger MA, Kahn SR, Wells PS, Anderson DA, Chagnon I, Le Gal G, et al. Identifying unprovoked thromboembolism patients at low risk for recurrence who can discontinue anticoagulant therapy. *Cmaj.* 2008;179(5):417-26.
8. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141(2 Suppl):e419S-94S.
9. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest.* 2008;133(6 Suppl):454s-545s.
10. Nieto JA, Camara T, Gonzalez-Higueras E, Ruiz-Gimenez N, Guijarro R, Marchena PJ, et al. Clinical outcome of patients with major bleeding after venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost.* 2008;100(5):789-96.
11. Minichiello T, Garcia D. Role of the new oral anticoagulants in treatment of venous thromboembolism. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis.* 2013;36(2):149-54.
12. van der Hulle T, Kooiman J, den Exter PL, Dekkers OM, Klok FA, Huisman MV. 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.* 2014;12(3):320-8.
13. Kakkos SK, Kirkilesis GI, Tsolakis IA. 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.* 2014;48(5):565-75.
14. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic therapy for vte disease: Chest guideline and expert panel report. *Chest.* 2016;149(2):315-52.
15. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013;369(9):799-808.
16. Nakamura M, Nishikawa M, Komuro I, Kitajima I, Uetsuka Y, Yamagami T, et al. Apixaban for the Treatment of Japanese Subjects With Acute Venous Thromboembolism (AMPLIFY-J Study). *Circ J.* 2015;79(6):1230-6.
17. Investigators E, Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2010;363(26):2499-510.

18. Investigators E-P, Buller HR, Prins MH, Lensin AW, Decousus H, Jacobson BF, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2012;366(14):1287-97.
19. Wang Y, Wang C, Chen Z, Zhang J, Liu Z, Jin B, et al. Rivaroxaban for the treatment of symptomatic deep-vein thrombosis and pulmonary embolism in Chinese patients: a subgroup analysis of the EINSTEIN DVT and PE studies. *Thromb J.* 2013;11(1):25.
20. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2009;361(24):2342-52.
21. Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, Schellong S, Eriksson H, Mismetti P, et al. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation.* 2014;129(7):764-72.
22. Hokusai VTEI, Buller HR, Decousus H, Grosso MA, Mercuri M, Middeldorp S, et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013;369(15):1406-15.
23. Nakamura M, Wang YQ, Wang C, Oh D, Yin WH, Kimura T, et al. Efficacy and safety of edoxaban for treatment of venous thromboembolism: a subanalysis of East Asian patients in the Hokusai-VTE trial. *J Thromb Haemost.* 2015;13(9):1606-14.
24. Idraparinux versus Standard Therapy for Venous Thromboembolic Disease. *New England Journal of Medicine.* 2007;357(11):1094-104.
25. Gaertner S, Cordeanu EM, Nouri S, Faller AM, Frantz AS, Mirea C, et al. Rivaroxaban versus standard anticoagulation for symptomatic venous thromboembolism (REMOTEV observational study): Analysis of 6-month outcomes. *Int J Cardiol.* 2017;226:103-9.
26. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013;368(8):699-708.
27. Romualdi E, Donadini MP, Ageno W. Oral rivaroxaban after symptomatic venous thromboembolism: the continued treatment study (EINSTEIN-extension study). *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2011;9(7):841-4.
28. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, et al. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013;368(8):709-18.
29. Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijpkens MK, Meijers JC, Buller HR, Levi M. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation.* 2011;124(14):1573-9.
30. Pollack CV, Jr., Reilly PA, Bernstein R, Dubiel R, Eikelboom J, Glund S, et al. Design and rationale for RE-VERSE AD: A phase 3 study of idarucizumab, a specific reversal agent for dabigatran. *Thromb Haemost.* 2015;114(1):198-205.
31. Nafee T, Aslam A, Chi G, Pahlavani S, Nimri D, Kuchkuntla AR, et al. Andexanet alfa for the reversal of anticoagulant activity in patients treated with direct and indirect factor Xa inhibitors. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2017;15(4):237-45.
32. Margolis JM, Deitelzweig S, Kline J, Tran O, Smith DM, Crivera C, et al. Pulmonary Embolism Inpatients Treated With Rivaroxaban Had Shorter Hospital Stays and Lower Costs Compared With Warfarin. *Clin Ther.* 2016;38(11):2496-503.
33. Prins MH, Bamber L, Cano SJ, Wang MY, Erkens P, Bauersachs R, et al. Patient-reported treatment satisfaction with oral rivaroxaban versus standard therapy in the treatment of pulmonary embolism; results from the EINSTEIN PE trial. *Thromb Res.* 2015;135(2):281-8.
34. Liu X, Johnson M, Mardekian J, Phatak H, Thompson J, Cohen AT. Apixaban Reduces Hospitalizations in Patients With Venous Thromboembolism: An Analysis of the Apixaban for the Initial Management of Pulmonary Embolism and Deep-Vein Thrombosis as First-Line Therapy (AMPLIFY) Trial. *J Am Heart Assoc.* 2015;4(12).