

O USO DOS NOVOS ANTICOAGULANTES NO TRATAMENTO DO TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

Franciane Gonçalves Lima

Rafael Dal Ponte Ferreira

Mário Wiehe

UNITERMOS

TROMBOEMBOLISMO PULMONAR/diagnóstico, TROMBOEMBOLISMO PULMONAR/terapia, TROMBOEMBOLISMO PULMONAR/quimioterapia; ANTICOAGULANTES.

KEYWORDS

PULMONARY EMBOLISM/diagnosis; PULMONARY EMBOLISM/therapy; PULMONARY EMBOLISM/ drug therapy; ANTICOAGULANTS.

SUMÁRIO

O tromboembolismo pulmonar é uma doença potencialmente grave, de difícil diagnóstico devido a apresentações diversas, exigindo diagnóstico rápido e a implementação de tratamento adequado. Torna-se importante a discussão sobre as novas alternativas no manejo medicamentoso contemporâneo desta patologia.

SUMMARY

Pulmonary thromboembolism is a potentially serious disease, difficult to diagnose due to various presentations, requiring rapid diagnosis and implementation of appropriate treatment. It is important to discuss about new alternatives in contemporary medical management of this condition.

INTRODUÇÃO

A embolia pulmonar decorre, na maior parte dos casos, do desprendimento de um trombo com origem no sistema venoso, o qual impacta-se na circulação arterial pulmonar causando repercussões sobre o binômio perfusão – ventilação e consequentemente levando à hipoxemia. Trata-se de uma doença com incidência estimada em 5/10.000 pacientes na população

ocidental e com grande mortalidade, a qual aumenta cerca de quatro vezes quando o tratamento adequado não é instituído¹.

QUADRO CLÍNICO

A sintomatologia do tromboembolismo pulmonar (TEP) é bastante ampla, variando desde quadros assintomáticos até morte súbita. Dentre os principais sintomas que podem estar presentes destacam-se, por frequência, a dispnéia súbita, a dor pleurítica e a tosse, além de sintomas sugestivos de tromboembolismo venoso (TVP) como dor e edema em membros inferiores. Os sinais mais frequentemente encontrados são taquipnéia, taquicardia, estertores, redução do murmúrio vesicular, turgência jugular e mesmo choque. Considerando a possibilidade da escassez de achados clínicos, torna-se importante a avaliação de possíveis fatores predisponentes aos quais esses pacientes possam estar expostos como estase e lesão vascular, além de quadros de hipercoagulabilidade, que quando presentes, aumentam a suspeição do diagnóstico de TEP. Pode-se citar como exemplos: câncer atual ou recente, paresia, paralisia ou imobilização, eventos trombóticos prévios, tabagismo, trauma, cirurgia, gravidez, obesidade, uso de anticoncepcionais orais.

Os exames complementares são fundamentais na confirmação diagnóstica. Tomografia computadorizada helicoidal (angio TC) deve ser considerada como o teste de escolha na investigação inicial, pois além de possuir adequada sensibilidade e especificidade, encontra-se amplamente disponível. Deve-se lembrar, todavia, das possíveis complicações deste método que incluem nefropatia e hipersensibilidade associadas ao contraste. O ecodoppler de membros inferiores deve ser realizado com o objetivo de diagnosticar TVP, condição clínica que remete ao diagnóstico presumível de TEP. Por fim, citamos a arteriografia pulmonar que, apesar de ser considerada o padrão ouro para o diagnóstico de TEP, deve ser reservada aos casos em que se pretende realizar um tratamento intervencionista, como a embolectomia, visto que trata-se de um método invasivo.

O ecocardiograma transtorácico deve ser realizado visando a identificação de sinais indiretos de TEP maciço como dilatação de câmeras direitas e desvio do septo intraventricular para esquerda, achados estes que somados à um quadro clínico exuberante autorizam a utilização de anticoagulantes e trombolíticos.

Devem ser realizados ainda exames inespecíficos como radiografia de tórax, D-dímero, gasometria e eletrocardiograma que aumentam a suspeição do diagnóstico, não sendo, todavia, definitivos.

TRATAMENTO

Os recursos terapêuticos disponíveis atualmente para o tromboembolismo pulmonar são os anticoagulantes, os trombolíticos, o filtro de veia cava e procedimentos invasivos sejam eles cirúrgicos ou endovasculares.

ANTICOAGULAÇÃO

Sabe-se que o principal tratamento tanto para o TEP como para TVP é a anticoagulação, a qual impacta na mortalidade de pacientes tratados. Destaca-se que a anticoagulação não possui quaisquer efeitos sobre os trombos já formados e instalados na circulação pulmonar. Todavia, estes medicamentos tem como propriedade a prevenção secundária desta patologia, pois impedem a formação de novos trombos e facilitam a ação do sistema trombolítico endógeno sobre os trombos pré-existentes.

Até pouco tempo, possuíamos como possibilidades, dentro desta modalidade terapêutica, as heparinas de baixo peso molecular (Enoxaparina, Nadroparina, Dalteparina), a heparina não-fracionada, o Warfarin e o Fondaparinux. Todavia, atualmente também possuímos como alternativa os novos anticoagulantes (Dabigatran, Rivaroxaban, Edoxaban, dentre outros). Torna-se, portanto, indispensável a discussão acerca das possíveis vantagens e desvantagens do uso destes novos medicamentos, além de suas indicações no contexto do tromboembolismo pulmonar.

ANTICOAGULAÇÃO PARENTERAL

Preconiza-se que o tratamento deva ser iniciado com medicamentos de via parenteral, isto porque eles possuem como vantagem a propriedade de atingir a anticoagulação plena em um menor período de tempo. Respeitando-se este critério, tem-se como alternativas as heparinas de baixo peso molecular (HBPM), que tem a enoxaparina como representante com uso mais difundido, e a heparina não- fracionada (HNF).

As heparinas de baixo peso molecular possuem como grande vantagem sua farmacocinética mais previsível, o que dispensa o controle laboratorial da anticoagulação, ao contrário da heparina não fracionada que exige a monitorização do Tempo de Tromboplastina Parcial Ativado (PTTa) durante todo o tratamento, o que pode torna-lo mais dispendioso e desconfortável. Como desvantagem a HBPM apresenta uma meia-vida mais longa, cerca de 12h, superior à meia vida da HNF em torno de 4 a 6h. Além disto, o sulfato de protamina, usado como antídoto para as heparinas é mais eficaz na reversão da ação da HNF do que da HBPM. Isto adquire relevância, no contexto do tromboembolismo pulmonar por tratar-se, na maioria das vezes, de pacientes graves que podem necessitar de procedimentos invasivos imediatos.

As contra-indicações relativas ao uso das HBPM são a obesidade, o baixo peso, gestação e disfunção renal. Nas três primeiras situações, o não uso desta classe farmacológica se justificaria por não existirem consensos sobre o esquema posológico e quanto a disfunção renal, considerando que a excreção das HBPM ocorre por via renal, as doses devem ser ajustadas de acordo com o *clearance de creatinina*. Desta forma, nas situações supracitadas, a troca do anticoagulante passa a ser a melhor escolha terapêutica.

A via de administração destes dois medicamentos também difere parcialmente, pois apesar de ambos serem parenterais, a HBPM é aplicada no subcutâneo, enquanto a HNF deve ser administrada em bomba de infusão contínua, o que gera implicações sobre prováveis complicações, conforto do paciente e gerenciamento da equipe de enfermagem.

ANTICOAGULAÇÃO ORAL

Concomitantemente ao uso dos anticoagulantes parenterais inicia-se os anticoagulantes orais, considerando-se que estes fármacos necessitam de alguns dias para atingir o alvo terapêutico.

A Warfarina, um antagonista da vitamina K, tem sido historicamente utilizado como terapia padrão, por ser o único anticoagulante administrado por via oral. Entretanto, o surgimento dos novos anticoagulantes com diferentes mecanismos de ação, oferece novas opções terapêuticas para administração oral com vantagens e desvantagens que serão analisadas a seguir.

Durante o tratamento com warfarina deve-se dosar o INR, o qual deve ser mantido no intervalo entre 2-3 para que se possa obter um tratamento eficaz. Pode-se questionar se esta janela terapêutica, sendo restrita, não aumentaria as chances de efeitos adversos ou complicações deste tratamento. Há estudos que indicam que pacientes em tratamento com a warfarina, a longo prazo, teriam o RNI fora do intervalo terapêutico desejado por mais do que um terço do tempo². Tal afirmação nos faz questionar sobre as possíveis consequências que a ausência de anticoagulação plena por certo período de tempo poderia acarretar ao tratamento destes pacientes, principalmente com relação aos índices de recorrência da doença e efeitos adversos.

Em contrapartida, adotar o uso de fármacos há pouco tempo inseridos no mercado possui como desvantagem a possibilidade da ocorrência de efeitos adversos ainda desconhecidos no decorrer do tratamento. Os estudos evidenciaram um maior risco de sangramento em pacientes com dano renal ou baixo peso, nos pacientes sob uso deste novo grupo³. Isto pode dever-se à ausência de padrões estabelecidos para pacientes com este perfil específico. Como vantagem a cerca destes fármacos, podemos apontar a fato de não necessitarem de controle laboratorial contínuo, o que impacta na diminuição de custos e aumento do conforto do paciente durante o tratamento.

Especificamente, a cerca dos diferentes representantes desta nova classe farmacológica podemos ressaltar algumas características. A Dabigatrana, inibidor direto da trombina, foi considerado eficaz no tratamento do TEP com duração de seis meses, além de ser considerado equivalente à Warfarina na recorrência de tromboembolismo venoso, sangramentos e toxicidade hepática, porém com um discreto aumento na incidência de IAM.⁴ A Rivaroxabana, um inibidor seletivo do fator Xa, apresentou uma taxa de eventos (eficácia) e risco de sangramento similar ao tratamento padrão com a warfarina. A Edoxabana, droga ainda não disponível em nosso meio, mostrou-se equivalente ao tratamento padrão em relação à eficácia, porém superior em relação ao risco de sangramentos. Segue abaixo uma tabela com os novos anticoagulantes disponíveis no Brasil e suas posologias:

Tabela 1 - Novos anticoagulantes disponíveis no Brasil.

Medicamento	Nome comercial	Apresentação	Posologia
Rivaroxaban	Xarelto®	Comp 10mg, 20mg e 15mg	Para TVP recomenda-se na fase aguda, 15 mg duas vezes ao dia nas três primeiras semanas, seguido por 20 mg uma vez ao dia, para a continuação do tratamento. Para prevenção do reaparecimento de trombose e embolia pulmonar, recomenda-se 20 mg uma vez ao dia.
Dabigatran	Pradaxa®	Cápsulas 75mg 110mg e 150mg	Recomenda-se 150 mg duas vezes ao dia no tratamento de TVP ou TEP por seis meses.

OUTROS TRATAMENTOS

Trombolíticos

A uroquinase, a estreptoquinase e o t-PA atuam reduzindo a carga total de trombos. A única indicação absoluta para o uso desta classe farmacológica é a instabilidade hemodinâmica. Outras indicações ainda sem consenso são a trombose venosa profunda extensa, a hipoxemia grave e a disfunção ventricular direita observada no ecocardiograma, principalmente se associada a um aumento de troponina.

Filtro de Veia Cava

Indicado quando ocorreu falha na anticoagulação ou este tratamento foi contraindicado, na profilaxia de pacientes de alto risco, na doença tromboembólica pulmonar crônica ou na tromboflebite séptica de veias pélvicas.

Terapia Intervencionista

Consiste na embolectomia ou na administração de trombolítico intra-arterial. Indicado principalmente em casos de tromboembolismo pulmonar maciço e instabilidade hemodinâmica.

CONCLUSÃO

O tromboembolismo pulmonar é uma patologia grave com grande mortalidade principalmente quando subdiagnosticada e consequentemente não tratada adequadamente. Infelizmente, tal situação ainda é prevalente ou por quadros clínicos pouco esclarecedores ou por falta de preparo médico para incluir tal patologia dentre as hipóteses diagnósticas.

Sabe-se, portanto, que quando definido o diagnóstico, o início do tratamento deve ser imediato para evitar evoluções desfavoráveis do quadro clínico. Preconiza-se inclusive que seja iniciado o tratamento com anticoagulantes mesmo quando um exame confirmatório ainda não esteja disponível, mas a clínica seja altamente sugestiva. Tal decisão pode acarretar uma melhora significativa na apresentação clínica do paciente.

Quanto à decisão terapêutica sabe-se que a anticoagulação é a primeira escolha em grande parte dos casos. Neste contexto, os novos anticoagulantes tornaram-se uma alternativa viável no tratamento dos pacientes com tromboembolismo pulmonar, apresentando eficácia e riscos de efeitos adversos semelhantes ao tratamento padrão com Warfarin. Todavia, deve-se particularizar cada caso em relação aos custos e possíveis efeitos adversos do fármaco, além de correlacionar tais informações às comorbidades e peculiaridades do paciente em questão para que se possa escolher o tratamento mais adequado.

REFERÊNCIAS

1. Volschan A, editor. Diretriz de embolia pulmonar. Arq Bras Cardiol. 2004;83 Supl 1:1-8.
2. van Walraven C, Jennings A, Oake N, et al. Effect of study setting on anticoagulation control: a systematic review and metaregression. Chest. 2006;129(5):1155-66.
3. Raskob G, Büller H, Prins M, et al. Edoxaban for the long-term treatment of venous thromboembolism: rationale and design of the Hokusai-VTE study: methodological implications for clinical trials. J Thromb Haemost. 2013;11(7):1287-94.
4. Ma TK, Yan BP, Lam YY. Dabigatranetexilate versus warfarin as the oral anticoagulant of choice? A review of clinical data. Pharmacol Ther. 2011;129(2):185-94.