

HOSPITAL DO SERVIDOR PÚBLICO MUNICIPAL
Residência Médica em Cirúrgica Básica

Lucas Strufaldi Nunes

**ESTADO ATUAL DO TRATAMENTO MEDICAMENTOSO DE
TROMBOSE VENOSA PROFUNDA NA CIRURGIA VASCULAR DO
HSPM**

São Paulo
2021

Residência médica em Cirúrgica Básica

Lucas Strufaldi Nunes

ESTADO ATUAL DO TRATAMENTO MEDICAMENTOSO DE TROMBOSE VENOSA PROFUNDA NA CIRURGIA VASCULAR DO HSPM

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Comissão de Residência Médica do Hospital do Servidor Público Municipal, como requisito parcial para obtenção do título de Especialista – Modalidade Residência Médica.

Área: Cirúrgica Básica

Orientador: Prof. Dr. Edgar Rabboni

São Paulo

2021

AUTORIZO A DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

São Paulo, __30__ / __11__ / __2021__

Assinatura do Autor: _____

Nunes, Lucas Strufaldi

Estado atual do tratamento medicamentoso de Trombose Venosa Profunda na Cirurgia Vascular do Hspm / Lucas Strufaldi Nunes – São Paulo, 2021

Orientador: Prof. Dr. Edgar Rabboni

Trabalho de Conclusão de Curso (Residência em Cirurgia básica) –
Hospital do Servidor Público Municipal

Descritores: 1. Novos anticoagulantes orais 2. Trombose 3. Varfarina 4. Trombose venosa profunda 5. Xarelto. I. Edgar Rabboni II. Hospital do Servidor Público Municipal. III. Estado atual do tratamento medicamentoso de Trombose Venosa Profunda na Cirurgia Vascular do HSPM.

Lucas Strufaldi Nunes

**ESTADO ATUAL DO TRATAMENTO MEDICAMENTOSO DE TROMBOSE
VENOSA PROFUNDA NA CIRURGIA VASCULAR DO HSPM**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Comissão de Residência Médica do Hospital do Servidor Público Municipal, como requisito parcial para obtenção do título de Especialista – Modalidade Residência Médica.

Área: Cirúrgica Básica

Orientador: Prof. Dr. Edgar Rabboni

São Paulo, 30 de novembro de 2021.

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Wilson Kohama Chimabucuro .

Prof. Dr. Guilherme Poletto .

Prof. Dr. Alexandre Rocha Dietrich

Conceito Final

8,7

RESUMO

Durante décadas a única opção para o tratamento medicamentoso das condições tromboembólicas venosas foi o uso das heparinas seguido dos antagonistas da vitamina K, como a varfarina sódica, que se demonstravam efetivos no tratamento de tais condições, porém essa medicação possui algumas desvantagens como: janela terapêutica estreita, interações com outras medicações e alimentos, além do fato de requerer monitorização laboratorial periódica. Com o surgimento dos novos anticoagulantes orais, tais drogas apareceram como uma alternativa ao tratamento da TVP, demonstrando através de diversos estudos sua não inferioridade em relação a eficácia da anticoagulação, bem como uma série de vantagens quando comparados ao tratamento convencional. Nesse sentido, este projeto se propõe a avaliar a prática clínica da cirurgia vascular do HSPM no tratamento medicamentoso da TVP e demonstrar com o que já se tem descrito na literatura sobre a atual participação e benefícios dos novos anticoagulantes orais no manejo da TVP. Para isso foram utilizados os prontuários eletrônicos do HSPM acerca de pacientes internados pela Cirurgia Vascular com TVP no intervalo entre junho de 2020 a junho de 2021 para o levantamento da medicação administrada. Também foram utilizados dados da literatura de referência para respaldar a comparação entre os anticoagulantes convencionais e os novos anticoagulantes. Os resultados obtidos apontam para a baixa utilização dos novos anticoagulantes orais no HSPM, sendo oferecido a apenas 5 dos 55 pacientes internados no intervalo de um ano, isso porque o SUS não fornece a medicação, tendo como justificativa o impacto orçamentário sem ganho significativo de eficácia. A literatura consultada, no entanto, relata a segurança e eficácia satisfatória dos novos anticoagulantes orais, e indica que apesar desses medicamentos serem mais caros que a varfarina, há considerável redução dos custos relativos à internação e/ou acompanhamento médico. Assim, conclui-se que essas novas drogas são boas alternativas ao tratamento convencional, porém deve haver adequação ao quadro do paciente, às suas condições socioeconômicas e à disponibilidade do SUS.

Palavras-chave: Novos anticoagulantes orais. Trombose. Varfarina. Trombose venosa profunda. Xarelto.

ABSTRACT

For decades, the only option for drug treatment of venous thromboembolic conditions was the use of heparins followed by vitamin K antagonists, such as sodium warfarin, which were demonstrated to be effective in the treatment of such conditions, but this medication has some disadvantages such as: narrow therapeutic index, interactions with other medications and food, in addition to the fact that it requires periodic laboratory monitoring. With the advent of new oral anticoagulants, such drugs appeared as an alternative to the treatment of DVT, demonstrating through several studies their non-inferiority in relation to the efficacy of anticoagulation, as well as a series of advantages when compared to conventional treatment. In this sense, this project aims to evaluate the clinical practice of vascular surgery of HSPM in the drug treatment of DVT and demonstrate what has already been described in the literature about the current participation and benefits of new oral anticoagulants in the management of DVT. Hence, the electronic medical records of the HSPM about hospitalized patients with DVT in the interval between June 2020 and June 2021 were used to collect the data of medication administered. Data from the reference literature were also used to support the comparison between conventional anticoagulants and new anticoagulants. The results obtained point to the low use of new oral anticoagulants in the HSPM, being offered to only 5 of the 55 patients hospitalized within a one-year timeframe, since SUS does not provide the medication, under the justification of budget impact without a significant gain in efficacy. The literature consulted, however, reports safety and satisfactory efficacy of new oral anticoagulants, and indicates that despite these drugs being more expensive than warfarin, there is a considerable reduction in costs related to hospitalization and/or medical follow-ups. Thus, it is concluded that these new drugs are good alternatives to conventional treatment, but there must be an adaptation to the patient's condition, their socioeconomic conditions and the availability within SUS.

Keywords: New oral anticoagulants. Thrombosis. Warfarin. Deep vein thrombosis. Xarelto.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AVK – Antagonistas da vitamina K

CONITEC – Comitê Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS

DOAC – Anticoagulantes orais diretos [*direct oral anticoagulants*]

HBPM – Heparina de baixo peso molecular

HSPM – Hospital do Servidor Público municipal

MS – Ministério da Saúde

NOAC – Novos anticoagulantes orais [*novel oral anticoagulants*]

RNI – Razão Normalizada Internacional

SUS – Sistema único de saúde

TEP – Tromboembolismo pulmonar

TEV – Tromboembolismo venoso

TVP – Trombose venosa profunda

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	7
1.1 Trombose venosa profunda.....	7
1.2 Tratamento da TVP	8
1.3 Justificativa.....	9
2 OBJETIVO.....	11
3 MÉTODOS	12
3.1 Delineamento do estudo.....	12
3.2 Amostra.....	12
3.3 Riscos e benefícios	12
3.4 Análise de dados.....	13
3.5 Revisão	13
4 RESULTADOS	14
5 DISCUSSÃO	16
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS	23
REFERÊNCIAS.....	24

1 INTRODUÇÃO

1.1 Trombose venosa profunda

A trombose venosa profunda (TVP) é uma condição que acarreta importantes complicações aos acometidos, representando a principal causa de morte por embolia pulmonar – que ocorre a partir da obstrução das artérias pulmonares ou seus ramos devido ao desprendimento de trombos, além disso, a TVP pode gerar sequelas como a síndrome pós-trombótica, que pode levar a insuficiência valvular e até a hipertensão venosa crônica, provocando edema, hipóxia e ulcerações na pele; também eleva as chances de morbidade com o evento tromboembólico, assim, o rápido diagnóstico e tratamento eficaz são essenciais para evitar fatalidades.⁽¹⁻²⁾

A TVP ocorre a partir da formação de trombos intravasculares que podem ocluir a luz do vaso, elevando a pressão na veia; esses trombos são formados principalmente em áreas de fluxo sanguíneo reduzidos, como próximo as válvulas nas veias profundas da perna.⁽³⁻⁴⁾ A Tríade de Virchow teoriza os mecanismos multifatoriais de manifestação de eventos tromboembólicos em pacientes, que seguem três categorias: 1. Lesão endotelial, 2. Estase venosa e 3. Hipercoagulabilidade.⁽⁵⁾

A lesão endotelial pode ser provocada, por exemplo, por traumas decorrentes de processos químicos, térmicos, substituição dos segmentos venosos por sintéticos e por cirurgias;^(6 – 8) a estase venosa, por sua vez, consiste em mudanças no fluxo sanguíneo, caracterizada pela redução do fluxo ou até mesmo sua estagnação, podendo ser provocada por repouso prolongado ou paralisias; e a hipercoagulabilidade caracteriza-se por alterações nas vias de coagulação, elevando ou reduzindo a proporção de fatores de coagulação no sangue, tendo como fatores de risco a trombofilia, as neoplasias, o uso de anticoncepcionais orais, a reposição hormonal, etc.⁽⁵⁾

O risco de TVP é geralmente associado à idade avançada, obesidade, à doenças e condições pré-existentes, hereditárias ou adquiridas, à traumas, cirurgias ortopédicas, vasculares, neurocirurgia, à gravidez/puerpério, uso de drogas como

contraceptivos orais e antipsicóticos, predispondo inclusive pacientes saudáveis. ^(9 – 10) Os principais acometidos por esta condição são idosos a partir dos 70 anos, cuja incidência é três vezes maior que em pessoas de 22 a 44 anos; acerca do gênero não há consenso na literatura, existem estudos que relatam riscos mais elevados em mulheres, ao tempo que outros autores indicam riscos mais elevados em homens, porém ambos com uma ligeira diferença, sugerindo que não há predileção quanto ao sexo. ^(10 – 11)

Além de ser uma condição de importância médica, a TVP também exibe um elevado ônus socioeconômico; nos Estados Unidos, por exemplo, cerca de 2 milhões de pessoas são afetadas pela TVP por ano, atingindo um número de internações que varia de 300.000 a 600.000, representando a causa de morte evitável mais comum nos EUA, com cerca de 60 mil mortes por ano. ^(12 – 14)

1.2 Tratamento da TVP

O tratamento da TVP é baseado no uso dos anticoagulantes, que tem como objetivo principal evitar a progressão do trombo e promover a degradação dele através da ativação de mecanismos de fibrinólise. A escolha do regime ideal de tratamento para pacientes com TVP ainda é desafiadora, isso porque os medicamentos anticoagulantes que são geralmente prescritos elevam de maneira significativa os riscos de quadros hemorrágicos, assim, busca-se impedir a progressão do trombo e a embolia pulmonar e, concomitantemente, não promover hemorragias graves induzidas por essas drogas. Pensando nos riscos associados, faz-se indispensável um diagnóstico assertivo e uma investigação minuciosa sobre as condições dos pacientes e doenças pré-existentes, como cirrose e câncer, que podem promover complicações severas. ⁽²⁾

Os anticoagulantes, de forma geral, agem através de diferentes mecanismos de ação, desempenhando bloqueio ou inibição de alguma via da cascata de coagulação. A base para a terapia costuma ser o uso de heparinas de baixo peso molecular (HBPM) seguido por um anticoagulante oral, sendo que por mais 50 anos a varfarina sódica foi o único anticoagulante oral disponível, um fármaco antagonista

da vitamina K (AVK) que age inibindo a síntese hepática dos fatores de coagulação vitamina K-dependentes (II, VII, IX e X) e das proteínas C e S, que tem seu pico máximo de ação iniciado apenas após 48h da administração, por isso a necessidade de iniciar o tratamento com uma HBPM até que se atinja o nível terapêutico exercido pela varfarina. Os AVKs têm sua ação diretamente influenciada por algumas variáveis, como interações medicamentosas e alimentares que podem alterar seu efeito, sendo assim, o tratamento com tais medicações deve ser monitorado através de dosagens periódicas do RNI (razão normalizada internacional), avaliando a necessidade de ajustes de dose para manutenção do seu efeito terapêutico.⁽¹⁵⁾

Recentemente, nos últimos 10 anos, estão disponíveis para uso novos anticoagulantes orais (NOACs), também conhecidos como anticoagulantes orais diretos (DOACs), que agem através da inibição direta de fatores de coagulação, sendo o Rivaroxabana, Apixabana e Edoxabana inibidores diretos do fator Xa e o Dabigatrana inibidor do sítio ativo da trombina. Dentre eles apenas o Edoxabana carece do início do tratamento em concomitância com a administração de HBPM pelos primeiros 5 dias de tratamento, no mínimo, enquanto os demais podem ser iniciados em monoterapia, sem estarem associados ao uso de HBPM.⁽¹⁵⁾

O uso dos DOACs pode servir como alternativa aos medicamentos de uso convencional e cuja viabilidade de custo, acesso, benefícios e contraindicações devem ser examinadas pelo especialista.⁽¹⁶⁾

1.3 Justificativa

O tratamento convencional a base de heparina apresenta importantes desvantagens como a aplicação subcutânea – que depende da administração por uma pessoa treinada e é um fator de desconforto a pacientes com doenças pré-existentes que já realizam frequentemente aplicações de medicações parenterais –, e o seu custo elevado, sendo cerca de seis vezes mais cara para os pacientes que os anticoagulantes orais, pois requer monitorização laboratorial. Em contrapartida, exhibe vantagem na administração à pacientes que possuem dificuldade de ingestão via oral e possui baixas interações medicamentosas.⁽¹⁷⁾ Sobre anticoagulantes orais, no Sistema único de saúde (SUS) é incorporado no tratamento de quadros

tromboembólicos o medicamento varfarina sódica devido a sua boa efetividade e custos associados. ⁽¹⁸⁾ Entretanto, outros anticoagulantes orais já foram relatados como seguros e com bom desempenho no tratamento, podendo ser utilizados como alternativas à varfarina.

Sendo a TVP uma doença com elevada morbimortalidade, é indispensável a avaliação dos tratamentos disponíveis visando menor tempo de internação e/ou recuperação, para garantia de saúde ao indivíduo e redução de custos médicos e hospitalares.

2 OBJETIVO

- Avaliar o tratamento medicamentoso dos pacientes internados com TVP na Cirurgia Vascular do HSPM, bem como demonstrar e comparar as opções terapêuticas medicamentosas que se tem descritas na literatura.

3 MÉTODOS

3.1 Delineamento do estudo

Trata-se de um estudo observacional, transversal e descritivo que dá ênfase ao tratamento medicamentoso da TVP nos pacientes internados da Cirurgia Vascular no HSPM-SP.

3.2 Amostra

Foram coletados dados de prontuários eletrônicos acerca de pacientes internados aos cuidados da Cirurgia Vascular no Hospital do Servidor Público Municipal de São Paulo com diagnóstico de Trombose venosa profunda, no intervalo que compreende junho de 2020 até julho de 2021. As informações sobre os medicamentos utilizados no tratamento de cada paciente foram tabulados para posterior análise e discussão com a literatura de referência.

Todos os prontuários de internação disponíveis para o período analisado foram incluídos no estudo. Não foram incluídos neste estudo pacientes que deram entrada no hospital através de outras clínicas com diagnóstico de embolia pulmonar ou que mediante o diagnóstico de TVP, no atendimento inicial, tiveram como primeira opção de escolha terapêutica o uso dos NOACs.

3.3 Riscos e benefícios

Por se tratar de um estudo retrospectivo e sem qualquer intervenção, não há riscos aos envolvidos. Os benefícios associados à pesquisa consistem num maior

entendimento sobre a incorporação de novos anticoagulantes orais nas práticas hospitalares e seus benefícios. Tal entendimento é crucial para fundamentar as discussões e respaldar o uso desses medicamentos, que podem oferecer maior comodidade e qualidade de vida aos pacientes.

3.4 Análise de dados

A análise de dados consistiu na descrição dos dados obtidos nos prontuários eletrônicos do HSPM e discussão com a literatura de referência sobre a incorporação dos novos anticoagulantes na rotina hospitalar.

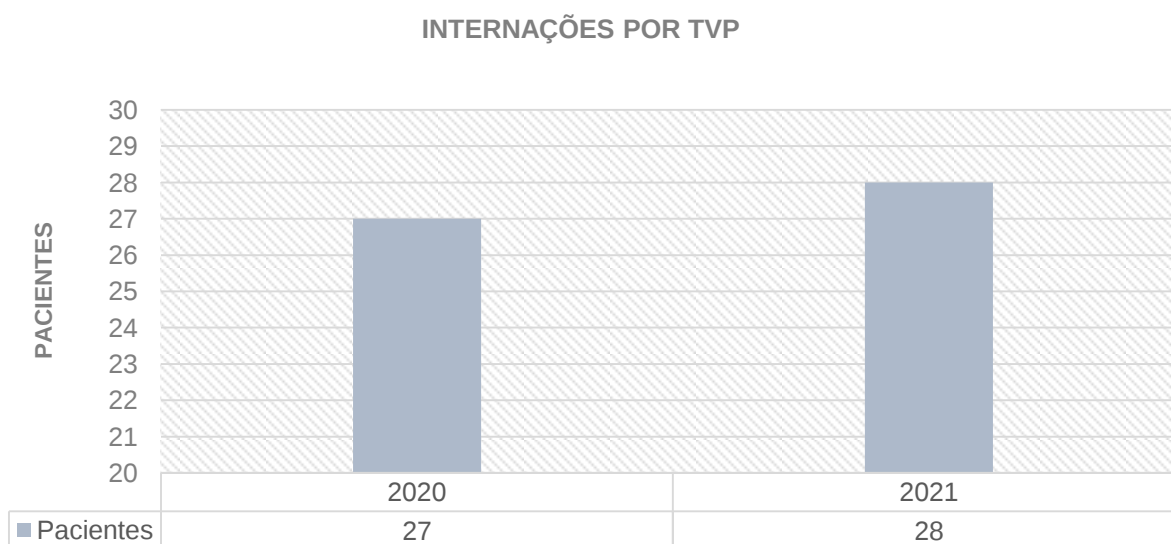
3.5 Revisão

Inúmeros artigos sobre a utilização de novos anticoagulantes orais para tratamento de quadros tromboembólicos estão disponíveis na literatura, para o levantamento dessas referências e posterior discussão com os dados obtidos nas bases eletrônicas do HSPM, buscas foram realizadas na plataforma NCBI, base de dados com foco em estudos biotecnológicos, biomédicos e de bioinformática, Science Direct e Google Scholar. As palavras-chave utilizadas nas buscas foram: *direct oral anticoagulants*, *deep venous thrombosis*, *anticoagulants*, *warfarin*, *DVT*; *Direct-acting oral anticoagulant*; *Rivaroxaban*; *Thrombosis*; *VTE*; e *Venous thromboembolism*. Os artigos selecionados para discussão foram os que apresentaram maior enquadramento aos objetivos deste estudo.

4 RESULTADOS

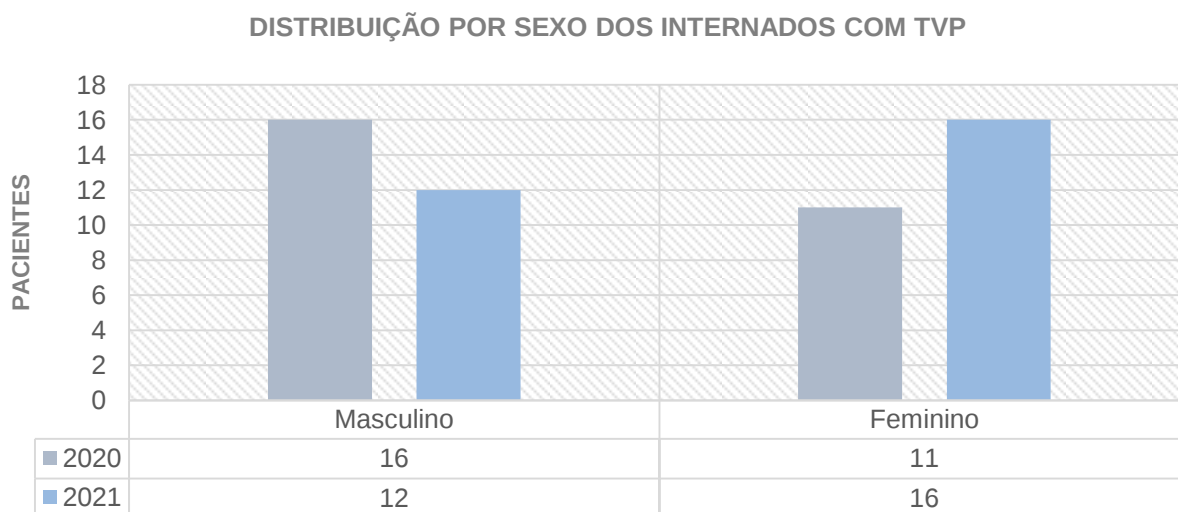
No total foram obtidos 55 prontuários de internações pela Cirurgia Vascular decorridas de trombose venosa profunda no HSPM, das quais 27 ocorreram no período de junho a dezembro de 2020 e 28 entre janeiro e junho de 2021 (figura 1). É válido ressaltar que ocorreram outras entradas de pacientes com TVP no hospital durante esse intervalo de tempo, contudo, a oferta das propostas terapêuticas para cada caso em decisão conjunta com os pacientes permitiram que alguns destes optassem pelo tratamento com os novos anticoagulantes orais, que permitem que o paciente vá de alta e não seja necessária a monitorização dos exames de coagulação, evitando assim a necessidade de internação – nestes casos, os dados não foram tabulados, mantendo-se aqui apenas os pacientes que careceram de internação.

Figura 1 – Pacientes internados com trombose venosa profunda no Hospital do Servidor Público Municipal de São Paulo, no intervalo entre junho de 2020 e junho de 2021.



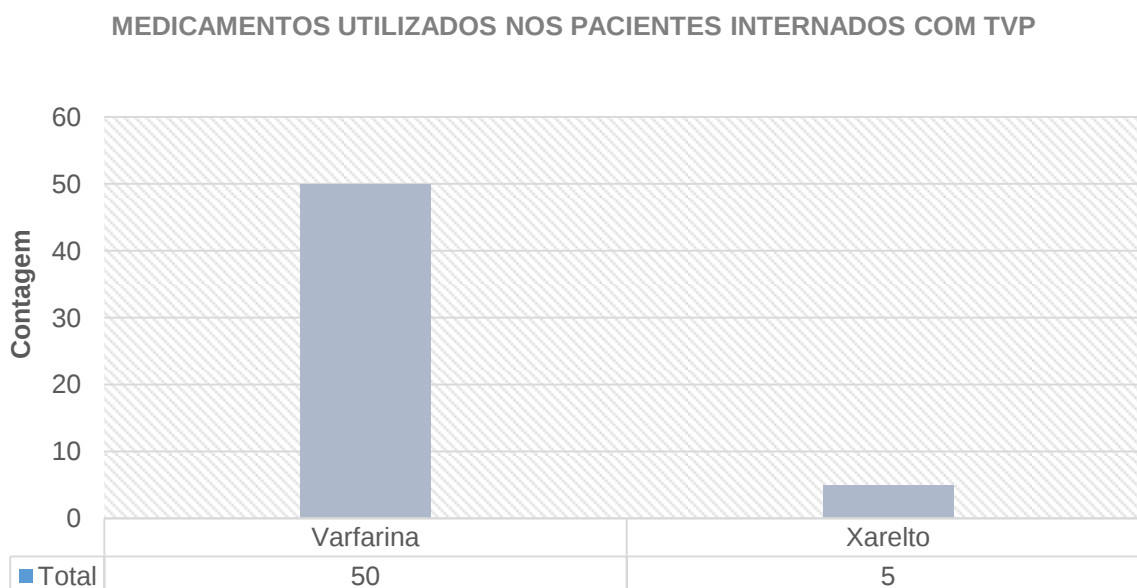
Quanto ao sexo biológico, dos 55 prontuários, 27 são de pacientes do sexo feminino e 28 do masculino, demonstrando uma distribuição quase equivalente. No ano 2020 a maioria dos hospitalizados com TVP foram homens, quase 60% dos casos e em 2021 a maioria das hospitalizadas eram mulheres, representando 57% dos casos registrados nos prontuários (figura 2).

Figura 2 – Sexo dos pacientes internados com trombose venosa profunda no Hospital do Servidor Público Municipal de São Paulo, no intervalo entre junho de 2020 e junho de 2021.



Acerca dos medicamentos utilizados no tratamento, é notável a predominância da Varfarina sódica – anticoagulante convencional –, que foi administrada em 50 dos 55 pacientes, enquanto apenas 5 pacientes realizaram o tratamento à base de novos anticoagulantes orais, neste caso, o Rivaroxabana/Xarelto (figura 3).

Figura 3 – Medicamentos anticoagulantes administrados aos pacientes internados com trombose venosa profunda no Hospital do Servidor Público Municipal de São Paulo, no intervalo entre junho de 2020 e junho de 2021.



5 DISCUSSÃO

A partir dos dados obtidos através dos prontuários eletrônicos nota-se que a varfarina sódica é o anticoagulante mais frequentemente administrado a pacientes hospitalizados no HSPM com trombose venosa profunda, isso porque o hospital responde ao setor público, uma autarquia da Secretaria Municipal da Saúde de São Paulo, logo, sendo mantido com recursos da Saúde, os medicamentos utilizados nos tratamentos são aqueles disponibilizados e custeados pelo SUS.

O SUS disponibiliza para o tratamento de TVP as heparinas e a varfarina sódica. Em nota técnica, o ministério da saúde enfatiza que o Xarelto não faz parte da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais e de nenhum programa de medicamentos de Assistência Farmacêutica no SUS, assim, o sistema não o financia, reduzindo o seu potencial de aplicação em hospitais públicos ⁽¹⁹⁾, o que justifica a baixa utilização dessa medicação nos pacientes que deram entrada com TVP no HSPM entre 2020 e 2021.

{..} Cumpre informar que, uma revisão sistemática concluiu que a Rivaroxabana e outros antagonistas do Fator Xa não demonstraram eficácia superior à varfarina (disponível no SUS), nos desfechos de tromboembolismo venoso e morte por tromboembolismo venoso {...}. Este medicamento (Rivaroxabana) não pertence à Relação Nacional de Medicamentos Essenciais – RENAME e não faz parte de nenhum programa de medicamentos de Assistência Farmacêutica no SUS estruturado pelo Ministério da Saúde. ⁽¹⁹⁾

O ministério da saúde (MS), por meio do CONITEC, também destaca que não se justifica a substituição da varfarina sódica pelos novos anticoagulantes orais disponíveis, isto porque, segundo o MS, não há comprovação de eficácia significativamente superior que sustente tal substituição, além disso, os novos anticoagulantes possuem um valor elevado, o que provocaria ônus orçamentários. ⁽²⁰⁾

A varfarina é um medicamento de baixo custo, com perfil de segurança conhecido e boa efetividade. Potencialmente, os novos anticoagulantes apresentam um significativo

impacto orçamentário, sem ganho significativo de eficácia.⁽²⁰⁾

Como relatado, a principal desvantagem da aplicação dos novos anticoagulantes orais, como o Xarelto, para tratamento de TVP é o seu custo elevado frente à possibilidade de aplicação da varfarina sódica; o custo máximo para o paciente com recomendação de uma dose diária de 20mg de Xarelto é de aproximadamente R\$ 280,00/mês, e para aquisição pelo governo de cerca de R\$ 160,00/mês, assim, o custo anual para o tratamento de um paciente com a Rivaroxabana equivale ao custo anual do tratamento de 18 pacientes com a varfarina sódica.⁽²¹⁾

Apesar do posicionamento do Ministério da Saúde ser contrário à substituição da varfarina sódica pelos novos anticoagulantes orais na rede atendida pelo SUS, a literatura relata que tal substituição pode ser vantajosa: Schulman e Crowther (2012) indicam que a Rivaroxabana exibe um início de ação mais rápido que a varfarina, que leva até 5 dias para exercer seu efeito; além disso, possui uma meia-vida mais curta, menos interações medicamentosas e com alimentos, e dispensa monitoramento e ajuste de dose. No entanto, os autores ressaltam seu custo elevado e destacam que se o preço não for um aspecto impeditivo, seu uso deve ser avaliado (quadro 1).⁽²³⁾

Quadro 1 – Aspectos farmacológicos dos anticoagulantes orais varfarina, dabigatrana, rivaroxabana e apixabana.

Aspectos farmacológicos	Varfarina	Dabigatrana	Rivaroxabana	Apixabana	Edoxabana
Pico	72 – 96 h	1.5 – 3 h	2 – 4 h	1 – 3 h	1 – 2 h
Meia-vida	40 h	12 – 14 h	9 – 13 h	9 – 14 h	10 – 14 h
Administração	Uma vez por dia	Uma ou duas vezes por dia	Uma vez por dia	Duas vezes por dia	Uma vez ao dia
Monitoramento/ Observações	RNI (<i>international normalized ratio</i>)	Desnecessário	Desnecessário	Desnecessário	Requer o uso de um anticoagulante parenteral

Fonte: Adaptado de PHILLIPS; ANSELL, 2010 ⁽²⁴⁾ e QUINTANILHA, 2018 ⁽²⁵⁾

Outra vantagem dos novos anticoagulantes orais, não apenas da Rivaroxabana, mas também da Dabigatrana, Edoxabana e Apixabana consiste no tempo até os picos de concentração plasmática, que são atingidos em no máximo quatro horas – sendo que o Dabigatrana possui uma ação mais rápida, de aproximadamente uma hora e meia –, o que torna o intervalo de resposta anticoagulante similar às heparinas de baixo peso molecular, e com o benefício da administração via oral (quadro 1). A rapidez da resposta anticoagulante dispensa a necessidade de tratamento com duas drogas diferentes (com exceção da Edoxabana) como a heparina aplicada em via subcutânea seguida pela varfarina sódica de uso oral, procedimento que ocorre com frequência no SUS, reduzindo custos associados a hospitalização e tempo de internação. ^(24 – 25)

Outro aspecto dos novos anticoagulantes é a meia-vida mais curta, que promove o desaparecimento dos efeitos mais rapidamente, sendo favorável ao manejo do paciente quando há necessidade de suspensão da droga, contudo, a depender do caso, essa característica pode ser uma desvantagem, afetando a eficácia do medicamento quando há baixa adesão e elevando riscos quando o paciente esquece de tomar a dose. ^(16, 24) Também é importante ressaltar que os novos anticoagulantes possuem um princípio de ação diferente da varfarina, sendo inibidores do fator Xa (com exceção da Dabigatrana, que é inibidor direto da trombina) e agindo a montante da trombina na cascata de coagulação, enquanto a varfarina sódica inibe fatores K-dependentes – tornando este um medicamento de difícil administração e com farmacologia imprevisível. ⁽²²⁾

Acerca do efeito terapêutico, também há destaque aos DOACs, que são mais previsíveis que a varfarina, dispensando o ajuste de dosagem, podendo ser aplicada a dose fixa recomendada pelo fabricante ou um ajuste de acordo com o peso do paciente. Ademais, tal previsibilidade reduz a probabilidade de complicações hemorrágicas relativas a superanticoagulação e complicações relacionadas a subanticoagulação, o que culmina em menor necessidade de acompanhamento por profissionais da saúde e mais conforto e qualidade de vida ao paciente. ⁽²⁴⁾

Atualmente, a varfarina é menos preferida em relação aos DOACs devido a complicações associadas, como janela terapêutica estreita, inconveniência e aumento do risco de eventos adversos. Ao mesmo tempo, a falta de monitoramento com DOACs em combinação com questões de custo pode impactar negativamente a adesão à medicação. Examinar as barreiras de adesão identificadas na literatura é o primeiro passo para projetar intervenções eficazes destinadas a aumentar a adesão nesta população de alto risco.⁽²⁶⁾

A adesão e persistência dos novos anticoagulantes demonstraram ser significativamente melhores que a varfarina sódica em muitos estudos (quadro 3), isso pode ser resultado das menores interações medicamentosas e/ou com alimentos e da redução das visitas aos hospitais/consultórios para monitoramento da coagulação, representando mais um benefício dos novos anticoagulantes. Também é válido ressaltar que a literatura já relata redução dos riscos de sangramento com o uso dos DOACs comparativamente aos anticoagulantes antagonistas de vitamina K e é consistente ao afirmar o potencial desses medicamentos para prevenção de TEV.⁽²⁶⁾

Quadro 2 – Aderência e persistência dos novos anticoagulantes orais comparativamente à varfarina.

REFERÊNCIA	TRATAMENTO	RESULTADOS
MCHORNEY et al. (2017) ⁽²⁷⁾	Varfarina, apixabana, rivaroxabana e dabigatrana.	A diferença absoluta na proporção de aderência dos pacientes à rivaroxabana versus varfarina foi de 13,8%. Uma maior persistência foi observada em usuários de rivaroxabana.
NELSON et al. (2014) ⁽²⁸⁾	Varfarina e rivaroxabana.	A varfarina foi associada a um aumento significativo da probabilidade de descontinuação da terapia em comparação com a rivaroxabana.
CATALDO et al. (2018) ⁽²⁹⁾	Varfarina, apixabana, rivaroxabana e dabigatrana.	Os pacientes que utilizaram os NOACs tiveram menor risco de não persistência em comparação aos que utilizaram a varfarina.

SUZUKI et al. (2017) ⁽³⁰⁾

Varfarina, apixabana, rivaroxabana e dabigatrana.

A adesão foi menor no grupo que cujo medicamento administrado foi a varfarina (38,7%), em comparação com o grupo que utilizou os NOACs (47,5%).

Fonte: Adaptado de MOHAN et al. (2019) ⁽²⁶⁾

Apesar dos benefícios dos DOACs, seu uso tem sido implementado em uma velocidade menor do que a esperada devido a preocupações acerca da adesão sem o acompanhamento médico, dosagem e custos. Também é relatado uma resistência dos pacientes relativa à substituição da varfarina sódica por esses novos anticoagulantes; um estudo realizado nos Estados Unidos demonstrou que dos pacientes com TEV questionados acerca de suas preferências de tratamento, cerca de 30% relataram insatisfação em realizar a substituição da medicação convencional (varfarina) por outra em que os níveis sanguíneos não fossem monitorados frequentemente (DOACs), indicando que a redução da monitorização sanguínea, descrita como vantagem dos DOACs, pode ser interpretada como uma desvantagem por muitos pacientes. ⁽³¹⁾

Também é indicado que como a varfarina foi o único tratamento oral disponível por décadas, pacientes que iniciaram o tratamento com essa droga antes da disponibilização dos DOACs podem não ter sido instruídos corretamente sobre essas novas alternativas e seus benefícios, mantendo então o tratamento convencional.

Outro fator de reflexão é quanto aos custos envolvidos no tratamento, é consenso que os custos em farmácia para o tratamento com os novos anticoagulantes é significativamente superior aos custos da varfarina sódica, contudo, estudos indicam que pacientes que iniciaram o tratamento com os DOACs, ao total, gastaram menos que àqueles que iniciaram o tratamento com a varfarina, devido a economia com os custos de hospitais/clínicas. Exemplo disto é um estudo realizado por Datar et al. (2019) ⁽³²⁾, que constatou um gasto médio total de cerca de 39 mil dólares para pacientes tratados com varfarina (com intervalo médio de 28,3 meses $\pm$ 15,66 meses) e média de aproximadamente 29 mil dólares para pacientes tratados com DOACs (24,5 meses $\pm$ 13,11 meses), cujos custos incluem despesas médicas e custos em farmácia.

No Brasil não existem muitos estudos similares ao de Datar et al. (2019) ⁽³²⁾, porém, Marcolino et al. (2016) ⁽³³⁾ investigaram os custos de ambos os tratamentos em contexto brasileiro, considerando desde custos diretos decorridos dos gastos com profissionais da saúde, exames RNI e custos dos medicamentos, até os custos indiretos, concluindo que o tratamento com a varfarina possui um custo superior comparativamente a estratégia de uso dos DOACs – considerando os preços de venda às instituições públicas. O quadro a seguir (quadro 3), consiste em uma síntese das características dos novos anticoagulantes e suas principais vantagens.

Quadro 3 – Principais características e vantagens dos anticoagulantes orais.

	Varfarina	Dabigatrana	Rivaroxabana	Apixaban	Edoxabana
Mecanismo de ação	Antagonista da vitamina K	Inibidor da trombina	Inibidor do fator Xa	Inibidor do fator Xa	Inibidor do fator Xa
Dose	Requer ajuste de dose	Não requer ajuste de dose; A dose recomendada é de 300mg (150 mg 2 vezes ao dia)	Não requer ajuste de dose; a dose recomendada é 20 mg uma vez ao dia.	Não requer ajuste de dose; dose de 5 mg duas vezes ao dia	Não requer ajuste de dose
Restrições dietéticas	Espinafre, repolho, brócolis e outros alimentos ricos em vitamina K	Não há restrição	Não há restrição	Não há restrição	Não há restrição
Dificuldades relacionadas ao deslocamento geográfico	É relatada	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica
Custos R\$	25,55 para tratamento anual	1.354,15 para tratamento anual	1.350,50 para tratamento anual	1.350,50 para tratamento anual	1.546,20 para tratamento anual
Eliminação	Excreção é principalmente feita por via renal	80% são excretados pelos rins	50% por via renal e 50% hepatobiliar nas fezes	Ocorre principalmente através do fígado, mas 25% da excreção é renal	50% por via renal e 50% por via hepática
Outros aspectos relevantes	Relação custo-efetividade favorável	Diminui os eventos embólicos e o sangramento comparativamente a varfarina	Taxa de sangramento similar à varfarina	Menor sangramento e menor mortalidade comparativamente a varfarina	Eficácia similar à varfarina, com menor taxa de sangramento

Fonte: Colet et al., 2017 ⁽³⁴⁾; Chevrant, 2015 ⁽³⁵⁾, Quintanilha ⁽²⁵⁾, TJCE, 2021 ⁽³⁶⁾, RIBEIRO et al., (2017) ⁽³⁷⁾, CONITEC, 2016 ⁽³⁸⁾

Com o exposto, é notável que o advento dos novos anticoagulantes orais representa um passo importante para o tratamento de TVP, contudo, essas medicações ainda possuem uma participação muito inferior a varfarina sódica no Brasil, como substanciado anteriormente, devido ao não fornecimento pelo Sistema Único de Saúde, do qual 70% dos brasileiros dependem exclusivamente para acesso a assistência médica.⁽³⁹⁾

O cenário de inferior uso dos novos anticoagulantes orais no Brasil, sobretudo devido ao custo elevado, pode ser modificado nos próximos anos devido à decisões da procuradoria geral da república, que moveu ação ao Supremo Tribunal Federal solicitando a quebra de parente de inúmeros medicamentos em vigor há mais de 20 anos no país, sendo assim, o Xarelto®, patenteado pela empresa Bayer, tem sua patente suspensa abrindo então a competição com medicamentos genéricos – o que pode acarretar em uma redução de preço e mais utilização do mesmo.⁽⁴⁰⁾

Devemos levar em consideração como limitações deste trabalho a análise exclusiva de pacientes hospitalizados com diagnóstico de TVP, não sendo incluídos aqueles acompanhados ambulatorialmente em uso exclusivo dos DOACs. Sendo assim, faz-se necessário a criação de um banco de dados para melhor ilustrar a participação de tais drogas no cenário atual de tratamento da TVP no âmbito geral no HSPM.

Por fim, importante ressaltar que tais medicamentos também possuem limitações, não sendo a melhor alternativa a pacientes com disfunção hepática, coagulopatias ou insuficiência renal (Clcr <30 mL/m), dado que, para este último caso, há dependência de eliminação renal. Aqui foram indicadas limitações gerais de uso dos DOACs, mas cada caso e cada paciente devem ser analisados individualmente para escolha da melhor terapia medicamentosa.⁽⁴¹⁾

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os novos anticoagulantes orais já são bem relatados na literatura de referência e estão sendo cada vez mais incorporados ao tratamento de quadros de trombose venosa profunda. Porém, a velocidade de incorporação destas novas drogas no Brasil não segue em ritmo acelerado devido ao elevado ônus orçamentário associado.

Apesar da ainda inferior utilização dos novos anticoagulantes orais, estes demonstraram boa segurança, eficácia, adesão e persistência, e quando o custo não for um impeditivo ao paciente, podem ser recomendados alternativamente aos tratamentos convencionais, fornecendo mais conforto e autonomia ao paciente. Também vale-se ressaltar que, embora os custos em farmácia dos DOACs sejam superiores à varfarina sódica, considerando também os custos médicos, o valor do tratamento com a varfarina pode superar os custos dos novos anticoagulantes orais.

As principais vantagens dessas medicações consistem na administração oral, um início de ação mais rápido que o tratamento convencional com varfarina, uma meia-vida mais curta, menos interações medicamentosas e dietéticas e efeito terapêutico previsível, que juntamente fornecem uma melhor qualidade de vida ao paciente e que em sua maioria, excetuando-se o Edoxabana, não carece de internação para administração medicamentosa. Assim, a maioria das internações de pacientes com TVP no HSPM entre 2020 e 2021, durante o cenário de pandemia do coronavírus, poderiam ter sido evitadas se houvessem políticas públicas para implementação dessas drogas no SUS.

REFERÊNCIAS

1. Lensing AWA et al. Deep-vein thrombosis. *The Lancet*. 1999; 353(9151): 479-485.
2. Scarvelis D, Wells PS. Diagnosis and treatment of deep-vein thrombosis. *Cmaj*. 2009; 175(9): 1087-1092.
3. Stone J et al. Deep vein thrombosis: pathogenesis, diagnosis, and medical management. *Cardiovascular diagnosis and therapy*. 2017; 7(3): 276.
4. Wenger N et al. Pulmonary embolism and deep vein thrombosis: Similar but different. *Thrombosis Research*. 2021.
5. Binotto J. Incidência de trombose venosa profunda e fatores associados em pós-operatório de artroplastias de membros inferiores. 2011.
6. Silveira PG, Galego GN, Acampora AJ, Bittencourt A, Kestering D, Philippi FF, Rizzatti J. Estudo experimental comparativo da eficácia antitrombótica da heparina convencional e da heparina de baixo peso molecular. *Acta Cirurg. Bras*. 2001; 16(4).
7. Imbault P, Doutremepuich F, Aguejouv O, Doutremepuich C. Antithrombotic effects of aspirin and LMWH in a laser induced model of arterial and venous thrombosis. *Thrombosis Res*. 1996; 82: 469-478.
8. Van Zyl WB, Pretorius GH, Lamprecht S, Roodt JP, Kotzé HF. Platsak, a potent antothrombotic and fibrinolytic protein, inhibits arterial and venous thrombosis in a baboon model. *Thrombosis Res*. 2000; 98(5):435-443.
9. Tófanio VAC. Avaliação clínica e ultrassonografia tardia de pacientes com trombose venosa profunda, portadores de trombofilia [Tese de doutorado]. Botucatu: Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, 2008.
10. Kyrle PA, Eichinger S. Deep vein thrombosis. *The Lancet*. 2005; 365(9465): 1163-1174.
11. Brandão GMS, Sobreira ML, Rollo HA. Recanalização após trombose venosa profunda aguda. *Jornal Vascular Brasileiro*. 2013; 12: 296-302.

12. Flumignan RLG et al. Tratamento endovascular para trombose venosa profunda. *Revista Ciências em Saúde* v9. 2019; 1: 2.
13. Baruzzi ACA et al. Trombose venosa profunda. Profilaxia. *Arq Bras Cardiol.* 1996; 67(3).
14. Anand SS et al. Does this patient have deep vein thrombosis? *Jama.* 1998; 279(14): 1094-1099.
15. Burihan MC et al. Consenso e atualização na profilaxia e no tratamento do tromboembolismo venoso. 2019.
16. Zambon LS. Novos Anticoagulantes no Tratamento do Tromboembolismo Venoso. *MedicinaNet* [internet]. 2015. [aceso em 2021 set 10]. Disponível em: <https://www2.medicinanet.com.br/conteudos/revisoes/6134/novos_anticoagulantes_no_tratamento_do_tromboembolismo_venoso.htm>.
17. Pignataro BS. Rivaroxabana no tratamento do tromboembolismo venoso em 400 pacientes com câncer ativos saudáveis. 2018.
18. TJDF, Tribunal de Justiça do Distrito Federal e dos Territórios. Rivaroxabana (Xarelto) – Trombose venosa profunda [internet]. 2021. [acesso em 2021 set 10]. Disponível em: <<https://www.tjdft.jus.br/informacoes/notas-laudos-e-pareceres/natjus-df/nt807.pdf>>.
19. Ministério Da Saúde. Nota Técnica Nº 2719/2018-Cgjud/Se/Gab/Se/Ms. Doença: Trombose Venosa Profunda E Insuficiência Venosa Crônica Em Membros Inferiores - Cid10 I82.9 [internet]. 2018. [acesso em 2021 set 10]. Disponível em: <https://sei.saude.gov.br/sei/documento_consulta_externa.php?id_acesso_externo=26156&id_documento=4989023&infra_hash=c07412e7ab82f5169b9a0cf7c170277a>.
20. CONITEC, Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Apixabana, rivaroxabana e dabigatana em pacientes com fibrilação atrial não valvar [internet]. 2016. [acesso em 2021 set 10]. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2016/Relatorio_Anticoagulantes_FibrilacaoAtrial.pdf> .
21. Nota Técnica 3295 [internet]. 2020. [acesso em 2021 set 10]. Disponível em: <<https://www.cnj.jus.br/e-natjus/notaTecnica-dados-pdf.php?output=pdf&token=nt:3295:1589493923:9a8cb8dbe6924cb5163533f55ac0ff3d16001503f3f8e500bab5464ce9078e02>>.

22. Turpie AGG. Oral, direct factor Xa inhibitors in development for the prevention and treatment of thromboembolic diseases. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2007; 27(6): 1238-1247.
23. Schulman S, Crowther MA. How I treat with anticoagulants in 2012: new and old anticoagulants, and when and how to switch. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2012; 119(13): 3016-3023.
24. Phillips KW, Ansell J. The clinical implications of new oral anticoagulants: will the potential advantages be achieved? *Thrombosis and haemostasis*. 2010; 103(01): 34-39.
25. Quintanilha DO. Lixiana: novo anticoagulante oral é aprovado no Brasil [internet]. 2018. [acesso em 2021 set 10]. Disponível em: <https://pebmed.com.br/lixiana-novo-anticoagulante-oral-e-aprovado-no-brasil/>
26. Mohan A, Wanat MA, Abughosh SM. Medication taking behaviors in patients taking warfarin versus direct oral anticoagulants: a systematic review. *Expert review of cardiovascular Therapy*. 2019; 17(6): 427-434.
27. Mchorney CA et al. Adherence to rivaroxaban compared with other oral anticoagulant agents among patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Journal of managed care & specialty pharmacy*. 2017; 23(9): 980-988.
28. Nelson WW et al. Medication persistence and discontinuation of rivaroxaban versus warfarin among patients with non-valvular atrial fibrillation. *Current medical research and opinion*. 2014; 30(12): 2461-2469.
29. Cataldo N et al. Non-persistence risk and health care resource utilization of Italian patients with non-valvular atrial fibrillation. *Recenti progressi in medicina*. 2018; 109(2): 113-121.
30. Suzuki T et al. Adherence to medication and characteristics of Japanese patients with non-valvular atrial fibrillation. *Journal of cardiology*. 2017; 70(3): 238-243.
31. Lutsey PL, Horvath KJ, Fullam L, Moll S, Rooney MR, Cushman M, Zakai NA. Anticoagulant preferences and concerns among venous thromboembolism patients. *Thrombosis and haemostasis*. 2018; 118(03): 553-561.
32. Datar M, Crivera C, Rozjabek H, Abbass IM, Xu Y, Pasquale MK, Andrews GA et al. Comparison of real-world outcomes in patients with nonvalvular atrial fibrillation

treated with direct oral anticoagulant agents or warfarin. American Journal of Health-System Pharmacy. 2019; 76(5): 275-285.

33. MARCOLINO, Milena Soriano et al. Avaliação econômica dos novos anticoagulantes para a prevenção de eventos tromboembólicos: análise de custo-minimização. Sao Paulo Medical Journal, v. 134, n. 4, p. 322-329, 2016.

34. Colet FC, Amador TA, Heineck I. Acompanhamento farmacoterapêutico de pacientes em uso de varfarina: uma revisão da literatura. Revista contexto & saúde. 2017; 17(32): 134-143.

35. Chevrand, WP. Avaliação do custo-efetividade da Dabigatrana na fibrilação atrial. 2015.

36. TJCE, Tribunal de Justiça do Estado do Ceará. Nota Técnica Avaliação Tecnológica Em Saúde (Ats) Nº 541 [internet]. 2021. [acesso em 2021 set 10]. Disponível em: <<https://www.tjce.jus.br/wp-content/uploads/2021/02/edoxabanalixiana-para-o-tratamento-de-fibrilacao-atrial-cronica.pdf>>.

37. RIBEIRO INC et al. Os novos anticoagulantes orais na profilaxia de acidente vascular cerebral em pacientes com fibrilação atrial não valvar. Revista Científica Hospital Santa Izabel. 2017; 1(4): 21-31.

38. Conitec. Apixabana, rivoraxabana e dabigatrana em pacientes com fibrilação atrial não valvar [internet]. 2016. [acesso em 2021 set 10]. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2016/Relatrio_Anticoagulantes_final.pdf>.

39. IBGE, Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. POF: Pesquisa de orçamentos familiares 2017-2018: primeiros resultados. Coordenação de Trabalho e Rendimento [internet]. 2019. [acesso em 2021 set 10]. Disponível em: <<https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv101670.pdf>>.

40. Vargas IM. STF quebra patentes da área de saúde com prazo maior de 20 anos. Veja medicamentos que podem ser afetados [internet]. 2021. [acesso em 2021 set 10]. Disponível em: <<https://oglobo.globo.com/economia/stf-quebra-patentes-da-area-de-saude-com-prazo-maior-de-20-anos-veja-medicamentos-que-podem-ser-afetados-25015179>>.

41. Grillo TA, Miranda RC. Os novos anticoagulantes orais na prática clínica. Rev Med Minas Gerais. 2014; 24(8): S87-S95.

