

Anticoagulantes orais diretos no tratamento do tromboembolismo venoso em pacientes com câncer

Direct oral anticoagulants for treatment of venous thromboembolism in cancer patients

Winston Bonetti Yoshida¹

Os novos anticoagulantes orais (NOACs) vêm sendo chamados mais recentemente de anticoagulantes orais diretos (DOACs), tendo em vista o foco de ação direto em sítios específicos da cascata de coagulação, como o fator Xa (rivaroxabana, apixabana e edoxabana) e o fator IIa (dabigatrana). Já a antivitamina K (AVK) age de forma indireta, assim como a heparina e seus derivados. Além disso, as pesquisas com os DOACs se iniciaram por volta do ano 2000 e, assim, estes já não são considerados tão novos¹.

Essas drogas vêm sendo prescritas com frequência crescente para o tratamento do tromboembolismo venoso (TEV), tendo em vista fatores como via de administração oral em doses fixas, boa biodisponibilidade, meia-vida variando de 8 a 15 horas, sem necessidade de monitoramento². A via de excreção renal varia conforme a droga, com 25% para apixabana, 33% para rivaroxabana, 50% para edoxabana e 80% para dabigatrana². Em todas elas, o metabolismo é feito pela p-glicoproteína, sendo que para rivaroxabana e apixabana há envolvimento do citocromo P450-3A4. Em função disso, há uma série de interações medicamentosas com medicamentos que também utilizam essas vias metabólicas³. Como limitações, destacam-se a falta de antídotos e os preços em nosso meio. Nos casos de sangramento, a conduta recomendada é a suspensão das drogas (todas com meia-vida inferior à das AVKs), transfusões de sangue e concentrados de fatores da coagulação⁴. Para a dabigatrana, a diálise é uma opção devido à predominância de excreção renal; para a apixabana e a rivaroxabana, o uso de carvão ativado pode ser útil para a redução da absorção dessas drogas^{2,5}.

Os DOACs foram licenciados para profilaxia do TEV em pacientes submetidos a cirurgias ortopédicas de grande porte⁶, prevenção de acidente vascular cerebral em pacientes com fibrilação atrial e tratamento do TEV⁷. Uma metanálise de estudos de fase III de

tratamento do TEV com os DOACs mostrou eficácia e segurança similares ao tratamento convencional⁸.

O câncer é um fator de risco importante para o TEV, uma vez que está presente em todos os elementos da tríade de Virchow⁹. Pode interferir no fluxo sanguíneo através da possibilidade de aumento da viscosidade sanguínea e compressão tumoral. Com relação à lesão endotelial, pode invadir a parede vascular, aumentar o fator de von Willebrand e ativar a trombomodulina e interleucinas. Com relação à hipercoagulabilidade, pode promover aumento do fator tissular, do fibrinogênio e do inibidor da ativação da plasmina, além de diminuição da antitrombina e das proteínas C e S⁹.

Nos pacientes com TEV não provocado, cerca de 20 a 25% têm câncer associado. Por outro lado, nos pacientes com câncer, o risco de TEV aumenta de 6 a 7 vezes. Nos pacientes com metástases, o risco aumenta 3,2 vezes^{10,11}.

As diretrizes para o tratamento de TEV associado ao câncer (CAT) recomendam que ele seja feito com heparina de baixo peso molecular (HBPM)^{12,13}. Para os casos em que esse tratamento não é possível, as opções secundárias são AVK ou DOAC, sem preferência entre os dois¹³. Essa recomendação se deve à superioridade da HBPM em relação à AVK quanto à recorrência de TEV e pela similaridade de sangramento^{12,14-16}. Além disso, ainda não foi feito nenhum estudo específico de CAT com os DOACs em comparação com as HBPMs. As informações disponíveis derivam de análises de subgrupos de tratamento de TEV dos estudos de Fase III com os DOACs, em que o comparador foi a AVK¹⁷.

Essas análises mostraram, em geral, similaridade de eficácia e segurança dos DOACs em relação à AVK nos subgrupos de pacientes com CAT e sem diferença entre os DOACs¹⁸. As limitações desses estudos incluem: ausência de comparação com as HBPMs (padrão-ouro), heterogeneidade entre as

¹ Universidade Estadual Paulista – UNESP, Faculdade de Medicina de Botucatu, Departamento de Cirurgia e Ortopedia, Botucatu, SP, Brasil.

Conflito de interesse: O autor declarou não haver conflitos de interesse que precisam ser informados.

Submetido em: Maio 20, 2016. Aceito em Maio 20, 2016.

O estudo foi realizado no Departamento de Cirurgia e Ortopedia, Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista (UNESP), Botucatu, SP, Brasil.

bases de dados dos estudos-fonte – sem estratificação dos tipos de TEV e de câncer – e a atividade ou não desta última doença no momento do tratamento. Portanto, os subgrupos avaliados podem não ser totalmente representativos do universo de pacientes com ambas as doenças (CAT)¹⁸. Finalmente, o tamanho da amostra dos subgrupos com câncer é inferior ao necessário para conclusões mais definitivas sobre eficácia e segurança¹⁹.

Assim, como conclusão, os estudos indicam que os DOACs parecem ser igualmente eficazes e seguros em comparação com a AVK em pacientes com CAT. No entanto, estudos clínicos dedicados a esses pacientes, incluindo como comparador as HBPMs, são necessários para obtenção de melhor nível de evidência nesses casos.

■ REFERÊNCIAS

- Johnston S. An evidence summary of the management of patients taking direct oral anticoagulants (DOACs) undergoing dental surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2016;45(5):618-30. PMID:26774397. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijom.2015.12.010>.
- Wang Y, Bajorek B. New oral anticoagulants in practice: pharmacological and practical considerations. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2014;14(3):175-89. PMID:24452600. <http://dx.doi.org/10.1007/s40256-013-0061-0>.
- Lee AY, Carrier M. Treatment of cancer-associated thrombosis: perspectives on the use of novel oral anticoagulants. *Thromb Res*. 2014;133(Suppl 2):S167-71. PMID:24862138. [http://dx.doi.org/10.1016/S0049-3848\(14\)50027-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0049-3848(14)50027-8).
- Jackson LR 2nd, Becker RC. Novel oral anticoagulants: pharmacology, coagulation measures, and considerations for reversal. *J Thromb Thrombolysis*. 2014;37(3):380-91. PMID:23928868. <http://dx.doi.org/10.1007/s11239-013-0958-0>.
- Tran H, Joseph J, Young L, et al. New oral anticoagulants: a practical guide on prescription, laboratory testing and peri-procedural/bleeding management. *Australasian Society of Thrombosis and Haemostasis. Intern Med J*. 2014;44(6):525-36. PMID:24946813. <http://dx.doi.org/10.1111/imj.12448>.
- Yoshida RA, Yoshida WB, Rollo HA. New anticoagulants for the prophylaxis of venous thromboembolism. *J Vasc Bras*. 2011;10:145-53.
- Marques MA. New oral anticoagulants in Brazil. *J Vasc Bras*. 2013;12(3):185-6. <http://dx.doi.org/10.1590/jvb.2013.046>.
- van Es N, Coppens M, Schulman S, Middeldorp S, Büller HR. Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: evidence from phase 3 trials. *Blood*. 2014;124(12):1968-75. PMID:24963045. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2014-04-571232>.
- Elewa H, Elrefai R, Barnes GD. Cancer-associated venous thromboembolism. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2016;18(4):23. PMID:26909817. <http://dx.doi.org/10.1007/s11936-016-0445-y>.
- Gerotziafas GT, Mahe I, Elalamy I. New orally active anticoagulant agents for the prevention and treatment of venous thromboembolism in cancer patients. *Ther Clin Risk Manag*. 2014;10:423-36. PMID:24966680. <http://dx.doi.org/10.2147/TCRM.S49063>.
- Bauersachs RM. Guidelines for the management of cancer and thrombosis - Special aspects in women. *Thromb Res*. 2015;135(Suppl 1):S16-22. PMID:25903527. [http://dx.doi.org/10.1016/S0049-3848\(15\)50434-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0049-3848(15)50434-9).
- Schunemann HJ, Ventresca M, Crowther M, et al. Use of heparins in patients with cancer: individual participant data meta-analysis of randomised trials study protocol. *BMJ Open*. 2016;6(4):e010569. PMID:27130164. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2015-010569>.
- Kearon C, Akl EA, Ornella J, et al. Antithrombotic therapy for VTE Disease: chest guideline and expert panel report. *Chest*. 2016;149(2):315-52. PMID:26867832. <http://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2015.11.026>.
- Lee AY, Levine MN, Baker RI, et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med*. 2003;349(2):146-53. PMID:12853587. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa025313>.
- Lee AY, Bauersachs R, Janas MS, et al. CATCH: a randomised clinical trial comparing long-term tinzaparin versus warfarin for treatment of acute venous thromboembolism in cancer patients. *BMC Cancer*. 2013;13(1):284. PMID:23764005. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2407-13-284>.
- Lee AY, Peterson EA. Treatment of cancer-associated thrombosis. *Blood*. 2013;122(14):2310-7. PMID:23843493. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2013-04-460162>.
- van der Hulle T, den Exter PL, Kooiman J, van der Hoeven JJ, Huisman MV, Klok FA. Meta-analysis of the efficacy and safety of new oral anticoagulants in patients with cancer-associated acute venous thromboembolism. *J Thromb Haemost*. 2014;12(7):1116-20. PMID:24819040. <http://dx.doi.org/10.1111/jth.12605>.
- Vedovati MC, Germini F, Agnelli G, Becattini C. Direct oral anticoagulants in patients with VTE and cancer: a systematic review and meta-analysis. *Chest*. 2015;147(2):475-83. PMID:25211264. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.14-0402>.
- Miot HA. Tamanho da amostra em estudos clínicos e experimentais. *J Vasc Bras*. 2011;10:275-8.

Correspondência

Winston Bonetti Yoshida
Universidade Estadual Paulista - UNESP
Via Domingos Sartori, s/n - Distrito de Rubião Junior
CEP 18607-621 - Botucatu (SP), Brasil
Tel.: (14) 3880-1001
E-mail: winston@fmb.unesp.br

Informações sobre o autor

WBY - Professor titular, Departamento de Cirurgia e Ortopedia da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista (UNESP); editor-chefe do *J Vasc Bras*.