

PARECER TÉCNICO

Este parecer tem por objetivo emitir resposta técnica referente ao Processo nº 199138/2016 que versa sobre ao fornecimento do medicamento rivaroxabana para pacientes com hipertensão pulmonar do estado de Mato Grosso, no âmbito do SUS.

1-Contextualização

Associação Brasileira de Amigos e Familiares de Portadores de Hipertensão Arterial Pulmonar - ABRAF em conjunto com o Grupo de Apoio aos Portadores de Hipertensão Pulmonar de Mato Grosso-GAHP MT solicita o fornecimento do medicamento rivaroxabana pelo Sistema Único de Saúde (SUS) para pacientes com hipertensão pulmonar.

As referidas entidades alegam que pacientes com hipertensão pulmonar devem manter-se anticoagulados para evitar recidiva de tromboembolismo pulmonar crônico (TEP). Sustentam ainda que a rivaroxabana não exige controle de INR; exame este inviável, segundo aquelas entidades, para pacientes do interior do estado.

A lista oficial de medicamentos do SUS contempla a varfarina que é um medicamento utilizado quando se deseja obter anticoagulação.

Nesses termos a Comissão Permanente de Farmácia e Terapêutica do estado de Mato Grosso busca evidências científicas de eficácia e segurança do uso de anticoagulantes, inclusive rivaroxabana em pacientes com hipertensão pulmonar.

2-Metodologia

Para responder a questão proposta neste parecer: “a anticoagulação através da rivaroxabana é segura e eficaz para pacientes com hipertensão pulmonar?” procurou-se localizar as melhores evidências disponíveis.

Construída a questão da pesquisa passou-se a busca bibliográfica, fase esta indispensável à recuperação das evidências nas principais bases de dados. Foram realizadas buscas utilizando os termos de busca controlados, bem como buscas gerais conforme detalhamento no anexo I.

Procurou-se por evidências principalmente de eficácia e segurança nas bases: PubMed, Cochrane e *Up to date* com preferência aos estudos de revisões sistemáticas e metanálises por representarem maior grau de evidência. A base Micromedex(drugdex) também foi utilizada para obter informações da droga estudada.

Foram excluídas revisões sistemáticas e metanálises que apresentaram PICO divergente do proposto neste parecer, bem como revisões de literatura.

Alguns trabalhos e diretrizes citadas pelos autores dos estudos selecionados foram buscados de forma não sistemática por entender que seriam úteis neste parecer.

O manual de diretrizes metodológicas para elaboração de pareceres técnico-científicos do Ministério da Saúde foi usado como instrumento norteador na produção dos pareceres.

3-Do agravo

A hipertensão pulmonar (HP) é uma doença que envolve várias condições clínicas e que pode complicar a maioria das doenças cardiovasculares e respiratórias, sendo classificada em cinco tipos: (I) hipertensão arterial pulmonar- HAP; (II) hipertensão pulmonar causada por doenças do coração esquerdo; (III) hipertensão pulmonar causada por doença pulmonar e/ou hipóxia; (IV) hipertensão pulmonar tromboembólica crônica ou outras obstruções da artéria pulmonar e (V) hipertensão pulmonar com mecanismos multifatoriais ou não esclarecidos^{1, 2}.

A hipertensão arterial pulmonar (HAP) é uma síndrome clínica e hemodinâmica que resulta no aumento da resistência vascular na pequena circulação, elevando os níveis pressóricos na circulação pulmonar³, resultando na sobrecarga e disfunção ventricular direita e eventualmente óbito⁴. Caracteriza-se pela pressão arterial pulmonar média - (PAPm) ≥ 25 mmHg, em repouso, com pressão de oclusão da artéria pulmonar (POCP) e/ou pressão diastólica final do ventrículo esquerdo ≤ 15 mmHg, medidas por cateterismo cardíaco^{3,5}. De acordo com Jardim et al., (2015), a hipertensão arterial pulmonar apresenta subclassificação em HAP idiopática, HAP hereditária, HAP induzida por drogas e toxinas e HAP associada a doenças do tecido conectivo, infecção por HIV, hipertensão portal, doença cardíaca congênita e esquistossomose².

A hipertensão pulmonar causada por doenças do coração esquerdo é a causa mais frequente de HP, também é definida pela PAPm ≥ 25 mmHg, em repouso e POCP ≤ 15 mmHg. Outro parâmetro útil no diagnóstico desta condição é o gradiente de pressão transpulmonar (GPT), que é dado pela diferença entre a PAPm e a POCP, que determina se a HP é passiva, quando o GPT for ≤ 12 mmHg ou reativa GPT > 12 mmHg⁶. Esta categoria ainda pode ser subdividida em três grupos: disfunção sistólica, disfunção diastólica e doença valvar⁷.

A hipertensão pulmonar causada por doença pulmonar e/ou hipóxia pode ser subdividida em doença pulmonar obstrutiva crônica, doença intersticial pulmonar, outras doenças de padrão misto (restritivo e obstrutivo), desordens respiratórias do sono, doenças que cursam com hipotensão alveolar, exposição crônica a grandes altitudes e doenças do desenvolvimento pulmonar².

A hipertensão pulmonar tromboembólica crônica é uma doença caracterizada pelo aumento da resistência vascular pulmonar em decorrência da obstrução do leito vascular por trombo, cuja gravidade depende da extensão dessa obstrução ou por mecanismos que

envolvem a disfunção endotelial com remodelamento arteriolar no leito vascular não obstruído⁸. Apresenta altas taxas de mortalidade e morbidade e incidência acumulativa de 0,1 - 9,1% associada com a ocorrência de embolia pulmonar, nos dois primeiros anos após um evento tromboembólico sintomático^{1,5}.

O tromboembolismo venoso que compreende a trombose venosa e a embolia pulmonar, é uma das principais preocupações da saúde que resulta em mortalidade e considerável morbidade a longo prazo e conforme as estimativas, afeta mais de 600.000 nos EUA e mais de 1.000.000 de pessoas a cada ano na Europa, ocorrendo aproximadamente 300.000 e 540.000 mortes nos EUA e Europa, respectivamente⁹. De acordo com Volpe et al., (2010), o tromboembolismo pulmonar (TEP) apresenta quadro clínico variável, desde os quadros completamente assintomáticos até situações em que êmbolos maciços levam o paciente rapidamente à morte; não existindo no Brasil dados precisos sobre sua incidência. Entretanto, estima-se que nos EUA e Europa morram de 200.000 a 300.000 pessoas todos os anos por TEP¹⁰.

A hipertensão pulmonar com mecanismos multifatoriais ou não esclarecidos compreende as alterações hematológicas: anemias crônicas hemolíticas, doenças mieloproliferativas, esplenectomia; doenças sistêmicas: sarcoidose, histiocitose pulmonar, linfangiomatose; distúrbios metabólicos: tireoidopatias, doenças de depósito e outros: embolização tumoral, mediastinite fibrosante, insuficiência renal crônica e hipertensão pulmonar segmentar².

4-Da tecnologia

A rivaroxabana é um medicamento de nome comercial Xarelto® que atua por inibição direta e seletiva do fator de coagulação Xa; sendo apresentada comercialmente na forma de comprimidos revestidos de 15 ou 20 mg^{11,12}.

A inibição do fator Xa promovida pela rivaroxabana, bem como o aumento do tempo de protrombina (TP) e do tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA) são dose-dependente. No entanto, não existem dados sobre o uso do INR¹².

O risco de sangramento com rivaroxabana, bem como os valores preditivos dos testes citados não foi estabelecido¹².

4.1-Indicações

A bula oficial da rivaroxabana descreve as seguintes indicações:¹¹

- Prevenção de tromboembolismo venoso (TEV) em pacientes adultos submetidos a artroplastia de joelho ou quadril;
- Prevenção de acidente vascular cerebral e embolia sistêmica em pacientes adultos com fibrilação atrial não-valvular que apresente um ou mais fatores de risco, como

insuficiência cardíaca congestiva, hipertensão, 75 anos de idade ou mais, diabetes *mellitus*, acidente vascular cerebral ou ataque isquêmico transitório anterior;

- Tratamento e prevenção de trombose venosa profunda (TVP) e embolia pulmonar (EP) recorrentes após trombose venosa profunda aguda, em adultos;
- Tratamento e prevenção de embolia pulmonar (EP) e trombose venosa profunda (TVP) recorrentes, em adultos.

4.2-Contraindicações ^{11,12}

O uso da rivaroxabana está contraindicado nas seguintes situações:

- Para pacientes com sangramento ativo clinicamente significativo (por exemplo, sangramento intracraniano, sangramento gastrointestinal);
- Pacientes com doença hepática associada à coagulopatia e risco de sangramento clinicamente relevante;
- Mulheres grávidas uma vez que não foram estabelecidas segurança e eficácia de (rivaroxabana) nesta população (dados em animais mostram que a rivaroxabana atravessa a barreira placentária);
- Mulheres lactantes já que a segurança e eficácia de rivaroxabana não foram estabelecidas nessas circunstâncias. Ademais dados em animais indicam que a rivaroxabana é secretada no leite materno.
- Pacientes em idade fértil sem método contraceptivo eficaz.

4.3-Efeitos colaterais ¹²

Os efeitos colaterais secundários possíveis após a ingestão da rivaroxabana são:

- Reação alérgica: mãos ou faces inchadas, urticária, formigamento na boca ou garganta, aperto no peito, dificuldade para respirar, descamação ou vermelhidão na pele (*rash*);
- Hemorragia vaginal ou sangramento menstrual forte; urina com sangue (de cor vermelha ou marrom);
- Fezes pretas, alcatroadas, hemorragia ou nódulos negros;
- Hemorragias nasais;
- Vômito com sangue ou material que se parece com borra de café.

5-Evidências

*Caldeira D. et. al (2014)*¹³

Esses autores conduziram uma revisão sistemática com metanálise cujo objetivo foi avaliar e quantificar o efeito dos anticoagulantes orais na sobrevida global de pacientes com hipertensão arterial pulmonar (HAP).

Esta revisão incluiu nove estudos de coorte; sendo 2 prospectivos e 7 retrospectivos de qualidade global moderada que totalizou 1730 pacientes com HAP. Os autores declaram não terem localizado ensaios clínicos randomizados que cumprissem os critérios de inclusão desse estudo.

Segundo esses autores não há nenhuma evidência proveniente de ensaios randomizados para apoiar a anticoagulação na HAP. Os estudos de coorte disponíveis sugerem um benefício de sobrevivência com o uso de anticoagulação oral; entretanto, limitações metodológicas dos estudos, especialmente os observacionais e o alto risco de viés de publicação cooperaram para a permanência de dúvidas e controvérsias quanto a esta prática.

Ezedunukwe IR et. al. (2014)¹⁴

Esta revisão pretendia avaliar a eficácia, bem como os efeitos adversos potenciais inerentes a conduta de anticoagulação em pacientes com hipertensão pulmonar (HP); além de avaliar o índice internacional normalizado (INR) terapêutico eficaz em indivíduos com HP que receberam anticoagulantes.

No protocolo de estudo *a priori* os autores pretendiam considerar para a revisão sistemática apenas os ensaios clínicos randomizados. Dentre os critérios de eleição estavam também estudos que incluíssem pacientes com PH em condições clínicas que exigissem anticoagulação a longo prazo e seriam aceitos estudos que compararam qualquer anticoagulante com placebo.

Os autores não encontraram qualquer estudo que preenchesse os critérios de inclusão preestabelecidos. Assim foi realizada uma revisão de estudos não randomizados disponíveis que mostraram um efeito benéfico para a anticoagulação. No entanto, os autores ressaltam que tais resultados devem ser interpretados com cautela já que têm potencial de apresentar vieses vinculados ao desenho do estudo. Ademais afirmam que o método planejado para a revisão não foi projetado para identificar, avaliar e sintetizar evidências a partir de tais estudos.

Considerando o desfecho primário, qual seja: mortalidade, os resultados obtidos com base nos estudos de coorte apontam para uma redução de 31% no risco de mortalidade (HR= 0,69; 95% IC 0,57-0,82) entre os pacientes com HP tratados com antagonistas da Vitamina K (varfarina). A heterogeneidade entre os estudos foi de baixa a moderada ($I^2 = 28\%$).

Os autores concluem afirmando que há necessidade de ensaios clínicos bem desenhados para responder a pergunta proposta e consequentemente apoiar com mais segurança tomadas de decisão inerentes à eficácia da anticoagulação em pacientes com HP.

Johnson SR, Mehta S, Granton JT. (2006)¹⁵

Trata-se de uma revisão sistemática de estudos observacionais cujo objetivo foi avaliar a eficácia da terapia de anticoagulação oral na sobrevida de pacientes com hipertensão arterial pulmonar (HAP).

Sete estudos foram incluídos nesta revisão; destes cinco sustentam a eficácia da varfarina no que diz respeito à sobrevivência em hipertensão arterial pulmonar idiopática (HAPI).

Os autores concluem que de acordo com a literatura disponível há uma tendência em aceitar um efeito positivo com o tratamento da terapia de anticoagulação oral com varfarina quando considerado o desfecho mortalidade em hipertensão arterial pulmonar idiopática. Entretanto pontuam que os resultados são divergentes entre os estudos e que limitações metodológicas no que tange aos estudos observacionais corroboram com a necessidade de um ensaio clínico randomizado para responder em definitivo a eficácia da varfarina em pacientes com hipertensão arterial pulmonar.

Guofeng MA et. al (2015)¹⁶

Esses autores conduziram uma metanálise de 6 ensaios clínicos randomizados (ECR) totalizando 13.790 pacientes. O objetivo deste estudo foi avaliar a eficácia comparativa, bem como a segurança de inibidores diretos do fator Xa (rivaroxabano e apixaban) com enoxaparina na prevenção de tromboembolismo venoso (TEV) após a artroplastia do joelho.

Os desfechos considerados incluíram trombose venosa profunda (TVP), embolia pulmonar (PE) e hemorragia grave.

Um dos resultados foi a ausência de diferença significativa entre a influência de inibidores diretos do fator Xa e enoxaparina sobre a incidência de PE ($P = 0,06$). Já no que tange a sangramentos severos, a análise conjunta não demonstrou uma diferença significativa entre as tecnologias comparadas.

Embora este estudo não avalie pacientes com hipertensão pulmonar, avaliou a influência dos inibidores do fator Xa em eventos de embolia pulmonar.

Robertson L, Kesteven P, McCaslin JE (2015)¹⁷

Trata-se de uma revisão sistemática com metanálise que incluiu cinco ensaios clínicos randomizados. O objetivo desse estudo foi de avaliar a eficácia dos inibidores diretos da trombina (IDT) e os inibidores do fator Xa para o tratamento a longo prazo de embolia pulmonar.

Os resultados apontam para a ausência de diferença na eficácia do IDT oral e anticoagulação padrão na prevenção de embolia pulmonar recorrente (OR 1,02, 95 % IC 0,50-2,04; dois estudos; 1602 participantes; evidência de alta qualidade), tromboembolismo venoso recorrente (OR 0,93, IC 95% 0,52-1,66; dois estudos; 1602 participantes; evidência de alta qualidade), trombose venosa profunda (TVP) (OR 0,79, IC 95% 0,29-2,13; dois estudos; 1602 participantes; evidência de alta qualidade) e sangramento maior (OR 0,50, IC 95% 0,15 a 1,68; dois estudos; 1527 participantes; evidência de alta qualidade). Para inibidores do fator Xa oral, quando combinados os três estudos incluídos juntos em meta-análises, houve heterogeneidade significativa para embolia recorrente pulmonar (OR 1,08, 95% IC 0,46-2,56; dois estudos; 4509 participantes; $I^2 = 58\%$; evidência de qualidade moderada). Os inibidores do fator Xa via oral não foram mais ou menos eficaz na prevenção de tromboembolismo venoso recorrente (OR 0,85, IC de 95% 0,63-1,15, três estudos; 6295 participantes; evidência de alta qualidade), trombose venosa profunda (OR 0,72, IC 95% 0,39 a 1,32; dois estudos; 4509 participantes; evidência de alta qualidade), todas as causas de mortalidade (OR 1,16, 95% IC 0,79-1,70; um estudo; 4817 participantes; evidência de qualidade moderada) ou sangramento maior (OR 0,97, 95% IC 0,59 a 1,62; dois estudos, 4507 participantes; evidência de alta qualidade).

Os autores concluem que não há diferenças entre os grupos comparados para o tratamento a longo prazo de embolia pulmonar, para os resultados embolia pulmonar recorrente, tromboembolismo venoso recorrente, TVP, mortalidade por todas as causas e hemorragia grave.

As novas drogas apresentam como ponto positivo em relação ao tratamento convencional a falta de monitorização frequente ou re-dosagem e poucas interações medicamentosas conhecidas. No entanto advertem que a falta de antídoto em casos de sangramentos graves é um problema muito grave no uso desses medicamentos.

Mantha S, Ansell J. (2015)¹⁸

Esse estudo teve como objetivo realizar avaliação comparativa e indireta de anticoagulantes orais específicos para o alvo (de TSOA): etexilato (D), rivaroxabano (R), apixabano (A) e edoxaban (E) com um antagonista de vitamina K para o tratamento do tromboembolismo venoso agudo (TEV). O “endpoint” primário de eficácia utilizado foi o tromboembolismo venoso (TEV) recorrente; já o desfecho primário de segurança foi a ocorrência de sangramento maior. Os desfechos secundários incluíram a mortalidade, bem como o composto de hemorragia não maior, maior ou clinicamente relevante.

Os resultados apontam para a não diferença, estatisticamente significativa, no risco de TEV recorrente ou todas as causas de mortalidade entre a TSOA. Para grandes hemorragias, RR de um evento foi de 0,42 (IC de 95% 0,21-0,87, $p = 0,02$) para A versus D, em comparação com 0,57 (IC 0,29-1,15, $p = 0,12$ 95%) de A contra R, 0,37 (95% IC 0,19-0,73, $p < 0,001$) para a versus E, IC 0,74 (95% 0,42-1,30, $p = 0,30$) para R ante D, 0,64 (95% IC 0,38-1,08, $p = 0,10$) para R ante e 1,15 (95% IC 0,66-2,00, $p = 0,62$) para e versus D. Para o

“endpoint” composto de hemorragia não maior, maior ou clinicamente relevante, o RR foi de 0,71 (IC 95% 0,53-0,96, $p = 0,02$) para a contra D, 0,47 (95% CI 0,37-0,61, $p < 0,001$) para a versus R, 0,54 (95% IC 0,42-0,70, $p < 0,001$) para a versus E, 1,50 (95% IC 1,17-1,92, $p = 0,001$) para R ante D, 1,15 (95% IC 0,95-1,39, $p = 0,16$) para R ante e e 1,31 (95% IC 1,02-1,68, $p = 0,04$) para e versus D. No geral, apixaban parece estar associado com um menor risco de hemorragia do que o outro de TSOA.

Os autores concluem afirmando ser esta análise útil para o clínico na tentativa de equilibrar risco versus benefício na escolha de um novo anticoagulante. E pontuam que há necessidade de um estudo cabeça a cabeça para confirmar estes resultados.

Guidelines (2015)¹⁹

O *guideline* da *European Society of Cardiology (ESC) and European Respiratory Society (ERS)* faz as seguintes recomendações de acordo com a classificação da hipertensão pulmonar:

Hipertensão arterial pulmonar (grupo 1): os anticoagulantes orais tem sido prescritos para pacientes com hipertensão arterial pulmonar idiopática sob a justificativa de que tais pacientes possuem risco aumentado para tromboembolismo venoso, além de registros de alta prevalência de lesões trombóticas vasculares e anormalidades na coagulação e vias fibrinolíticas.

No entanto ressalta que essa conduta não é sustentada por evidências robustas e apresentam dados heterogêneos e inconclusivos.

O documento conclui essa questão afirmando que o potencial benefício da anticoagulação oral em pacientes com hipertensão arterial pulmonar é ainda menos clara. Aduz ainda que o papel dos novos anticoagulantes orais nesse agravo é desconhecido.

Hipertensão arterial pulmonar associada à infecção por vírus da imunodeficiência: a anticoagulação não é recomendada nestes casos devido à falta de dados sobre a eficácia.

Hipertensão arterial pulmonar associada à hipertensão porta: a anticoagulação não é recomendada.

Hipertensão arterial pulmonar associada à doença do tecido conjuntivo: anticoagulação oral pode ser considerada numa base individual e na presença de predisposição trombofílica (classe IIb, nível C¹).

Hipertensão pulmonar devido à doença do coração esquerdo (Grupo 2): o principal objetivo da terapia deve ser aprimorar a conduta terapêutica da condição subjacente antes de se considerar medidas específica para tratar hipertensão pulmonar.

¹ Recomendação fraca: baseada em consenso de opinião dos especialistas e /ou pequenos estudos, estudos retrospectivos, registros.

Hipertensão pulmonar devido a doenças pulmonares e / ou hipóxia (Grupo 3): o uso de drogas aprovado para hipertensão arterial pulmonar não é recomendado em pacientes com hipertensão pulmonar (HP) devido a doenças pulmonares; não há nenhuma terapia específica para estes casos. A longo prazo a administração de O₂ parece reduzir parcialmente a progressão da HP na doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC).

Hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEPC) (Grupo 4): a endarterectomia pulmonar (PEA) é o tratamento de escolha para HPTEPC. A anticoagulação ao longo da vida é recomendada em todos os pacientes com HPTEPC (classe I, nível C).

Hipertensão pulmonar com claro e / ou multifatorial mecanismos (grupo 5): o tratamento da hipertensão pulmonar é secundário. Não há ensaios clínicos randomizados sobre o uso de drogas aprovadas no tratamento de desordens do grupo 5.

*Up to date*²⁰

Segundo as recomendações desta base os anticoagulantes normalmente são indicados para pacientes com hipertensão pulmonar do grupo 4 (hipertensão pulmonar tromboembólica crônica) e evitados naqueles que possuem esclerose sistêmica. Entretanto frisa que limitações na experiência com novos anticoagulantes orais, a exemplo dos inibidores do fator X da coagulação, estabelece a varfarina a primeira escolha terapêutica nos casos em que se deseja a anticoagulação.

*Hao Q et.al. (2015)*²¹

Esta metanálise realizada pelo grupo Cochrane selecionou ensaios clínicos randomizados controlados (ECR) que compararam a terapia trombolítica + heparina, versus heparina sozinho, heparina + placebo ou intervenção cirúrgica em pacientes com embolia pulmonar aguda. Foram excluídos estudos que compararam dois trombolíticos diferentes ou diferentes doses da mesma droga trombolítica.

Foram selecionados 18 estudos que perfazia um total de 2197 pacientes. Os resultados encontrados nesta metanálise foram: em comparação com a heparina sozinha, ou heparina + placebo, trombolíticos + heparina pode reduzir as chances de morte (odds ratio (OR) 0,57, 95% de intervalo de confiança (IC) 0,37-0,87, P = 0,02, baixa qualidade provas) e recorrência de Embolia Pulmonar (OR 0,51; IC 95% 0,29-0,89, P = 0,02, evidências de baixa qualidade). Os efeitos sobre a redução da mortalidade foram reduzidas ao se excluir os quatro estudos com alto risco de viés de análise: ou 0,66, 95% IC 0,42-1,06, P = 0,08.

Em relação a incidência de eventos hemorrágicos de severidade maiores e menores foi maior no grupo de trombolíticos do que no grupo controle, e esta diferença foi estatisticamente significativa (OR 2,90, 95% IC 1,95-4,31, P <0,001, evidências de baixa qualidade; OR 3,09, 95% CI 1,58-6,06, P = 0,001, evidência de qualidade muito baixa, respectivamente). Tempo de permanência hospitalar (diferença média (MD) -1,35, IC 95% -4,27 a 1,58) e qualidade de vida foram semelhantes entre os dois grupos de tratamento.

Acidente vascular cerebral foi relatado em um estudo e foi mais frequentemente no grupo trombolíticos do que no grupo controle, entretanto, o intervalo de confiança era muito extenso (OR 12.10, IC 95% 1,57-93,39).

Os autores concluíram que as evidências que demonstram que os trombolíticos reduzem a mortalidade após embolia pulmonar aguda em comparação com a heparina possui baixa qualidade e que apesar de pode ser útil na redução de recorrência de embolia pulmonar podem causar eventos hemorrágicos e acidente vascular cerebral. Ressaltam ainda que são necessários mais estudos a respeito de segurança, eficácia e custo.

Gómez-Outes A et. al. (2014)²²

Essa metanálise avaliou a eficácia e segurança dos anticoagulantes orais diretos –DOAC(dabigatran, rivaroxaban, apixaban, Edoxaban) na terapia aguda e em longo prazo da trombose venosa profunda com foco em pacientes com embolia pulmonar, comparados ao tratamento padrão (placebo ou varfarina).

Os resultados demonstram que os DOAC são tão eficazes quanto à varfarina. Novos anticoagulantes orais foram associados com um risco menor de sangramento clinicamente relevante do que o tratamento padrão na população em geral, no entanto, esses resultados foram impulsionados pelos estudos com etexilato e apixabano do que 13 em estudos com rivaroxabana e edoxaban.

Os autores aduzem ainda que a falta de antídotos disponíveis atualmente é um dos inconvenientes para o uso de DOAC. Outro ponto considerado com o uso de DOAC inclui os custos que são mais elevados em comparação com antagonistas da vitamina K (AVK); além da incerteza sobre a adesão à terapêutica, na prática diária. Isso porque o DOAC tem uma meia vida mais curta quando comparada a varfarina.

Hen H, Ren C, Chen H (2014)²³

Essa metanálise de ensaio clínicos controlados investigou a terapia de trombólise *versus* a anticoagulação em pacientes com embolia pulmonar moderada. Foram incluídos 15 estudos que compararam a heparina versus drogas trombolíticas (heparina x alteplase (10), heparina x uroquinase (04), heparina x tenecteplase (1)).

Os resultados desta metanálise demonstram que a terapia trombolítica reduz a mortalidade e recorrência de embolia pulmonar em pacientes com embolia pulmonar moderada quando comparado com a heparina, no entanto, eleva em até duas vezes o risco de sangramento, principalmente os sangramentos considerados menores.

Todavia o próprio autor relata as limitações do estudo, como estudos com número de pacientes e eventos reduzidos, tempo de seguimento, dosagem terapêutica e tipo de medicamentos muito variáveis, todos esses fatores exigem uma interpretação mais conservadora a respeito das conclusões deste estudo.

Mumoli N et. al. (2015)²⁴

Uma série de ensaios clínicos randomizados sugerem uma eficácia semelhante e uma segurança superior dos anticoagulantes orais diretos (ACOD) versus os antagonistas da vitamina K (AVK) no tromboembolismo venoso (TEV), entretanto, esses resultados não podem ser transpostos para trombose venosa profunda (TVP) e para a embolia pulmonar (EP). Assim essa metanálise teve o intuito de responder esta questão.

Foram selecionados 06 estudos que totalizavam 27.023 pacientes (rivaroxaban x AVK (2) apixaban x AVK (1) e edoxaban x AVK (1), dabigatrana X AVK (2)). O desfecho primário analisado foi a recorrência de tromboembolismo venoso (TEV) e TEV relacionada a morte.

Os resultados encontrados, de acordo com os desfechos considerados foram: o desfecho primário ocorreu em 271 de 13.512 pacientes tratados com uma DOAC, e em 301 de 13.511 pacientes designados para tratamento com AVK (RR 0,91; 95%IC, 0,79-1,06), confirmando, assim, não inferioridade do DOAC em relação à AVK, na ausência de heterogeneidade entre os estudos ($I^2 = 0\%$). Considerando TVP isolado como ponto final, havia 150 eventos (1,11%) em pacientes tratados com DOAC e 176 eventos (1,30%) em pacientes tratados com AVK resultando em uma eficácia comparável entre os dois tratamentos (RR de 0,85; IC de 95% 0,64-1,13), com uma heterogeneidade não significativa entre os estudos ($I^2 = 36\%$, $p = 0,16$). Quando consideramos PE fatal e não fatal como ponto final, houve 193 eventos (1,43%) em pacientes tratados com DOAC e 176 eventos (1,30%) em pacientes tratados com AVK para uma eficácia comparável entre os dois tratamentos resultante (RR 0,99; IC 95% 0,81-1,21), sem heterogeneidade entre os estudos ($I^2 = 0\%$; $p = 0,46$). A eficácia de DOACs comparação com AVK pareceu similar na redução da incidência de DVT isolado e a incidência de PE (heterogeneidade entre os dois pontos finais: $I^2 = 0\%$, $p = 0,40$).

Os autores concluem que não existe diferença em termos de eficácia entre os ACOD e os AVK no tratamento da TEV no que diz respeito a sua recorrência e morte. E nem na redução da Trombose venosa profunda -VP isolada ou com embolia pulmonar fatal ou não fatal.

6-Do controle laboratorial da anticoagulação

O uso de anticoagulantes orais (ou drogas antivitamina K) exige um acompanhamento clínico e laboratorial, no sentido de evitar complicações trombóticas ou hemorrágicas em consequência de seu uso. Isso acontece porque os anticoagulantes apresentam variação na relação entre dose e resposta terapêutica. Assim o controle laboratorial é feito por intermédio do índice internacional normalizado (INR)²⁵.

O INR é um derivado do tempo de protrombina (TP) ou tempo de atividade da protrombina (TAP) criado para padronizar, a nível mundial, o resultado do TAP a fim de corrigir variações inerentes ao método e ao reagente utilizado²⁵.

O TAP é um teste laboratorial que consiste em determinar o tempo de coagulação de um plasma descalcificado artificialmente (com citrato de sódio) por meio de adição

excessiva de tromboplastina e cálcio a 37° C. Tal adição desencadeia a ativação do fator VII da coagulação; este por sua vez, quando ativado (VIIa) ativa o fator X iniciando a via comum da coagulação ²⁶. Por esta razão o TAP é um exame que avalia a via extrínseca da coagulação, bem como a via comum.

O TAP é utilizado no controle terapêutico de anticoagulantes orais; na avaliação da função hepática e desordens de coagulação.

O exame de TAP com INR é barato e de fácil execução podendo ser realizado no mais simples laboratório de análises clínicas já que sua realização não requer utilização de aparelhos automatizados exigindo basicamente o reagente (tromboplastina), um banho-maria (regulado a 37° C) e um cronômetro.

A tromboplastina está disponível no mercado nacional oriunda de vários fabricantes. A lista de tromboplastina registrada junto à agência nacional de vigilância sanitária (ANVISA) pode ser acessada site oficial da ANVISA ou através do link: http://www7.anvisa.gov.br/datavisa/Consulta_Produto_correlato/rconsulta_produto_internet.asp.

Alternativamente ao teste laboratorial o mercado oferece testes rápidos realizados em sangue capilar podendo ser auto aplicado, como o sistema Coaguchek S®²⁷.

7- Das considerações finais

A conduta de anticoagulação em pacientes com hipertensão pulmonar (HP) ainda é controversa e não possui base sólida para que possa ser recomendada como padrão. Há escassez de estudos com metodologias robustas que possam responder essa questão de forma clara e definitiva.

Alguns *guidelines* internacionais consideram a terapia de anticoagulação para alguns grupos de pacientes tais como na hipertensão arterial pulmonar associada à doença do tecido conjuntivo e hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (Grupo 4) sem destaque para qualquer droga de ação anticoagulante. No entanto os mesmos documentos chamam a atenção para o fato de que esta conduta não é sustentada pela medicina baseada em evidência.

Mesmo assim, caso prefira proceder a anticoagulação no paciente com hipertensão pulmonar, a literatura médica especializada não recomenda a rivaroxabana como droga de eleição uma vez que não há provas e conhecimento suficientes para sustentar tal conduta. Este fato tem feito da varfarina a droga de escolha quando a opção é anticoagular.

As evidências disponíveis até o momento apontam que os novos anticoagulantes parecem ter eficácia comparável com os antagonistas da vitamina K na redução da trombose venosa profunda isolada, na embolia pulmonar fatal e não fatal e no tromboembolismo venoso (episódios agudos). Entretanto, além do alto custo, os novos anticoagulantes, incluindo aí a rivaroxabana, apresentam como desvantagem quando

comparada a varfarina, a ausência de antídoto em casos de sangramentos graves, bem como a inviabilidade de controlar seus efeitos por meio de exames laboratoriais. Ademais se registre a incerteza sobre a adesão à terapêutica na prática diária. Isso porque os anticoagulantes orais diretos tem uma meia vida mais curta quando comparada a varfarina.

Medicamentos como a varfarina exigem monitoramento da coagulação a fim de inferir segurança ao tratamento. Tal monitorização é feita na prática clínica por meio do INR que é um índice padronizado mundialmente, derivado do teste de TAP. Sendo este, um teste de custo baixo e de fácil execução podendo ser realizado em laboratórios de pequeno porte.

Diante do exposto, as evidências não suportam o uso de rivaroxabana como droga de escolha em pacientes com hipertensão pulmonar.

Referências

- 1-Galié, N.; Humbert, M.; Vachiery, J.L.; Gibbs, S.; Lang, I.; Torbichi, A.; Simonneau, G.; Peacock, A.; Noordegraaf, A.V.; Beghetti, M.; Ghofrani, A.; Sanchez, M.A.G.; Hansmann, G.; Klepetko, W.; Lancellotti, P.; Matucci, M.; McDonagh, T.; Pierard, L.A.; Trindade, P.T.; Zompatori, M.; Hoeper, M. **ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonar hypertertension**. European Heart Journal, 37: 67-119. 2016.
- 2- Jardim, C.; Prada, L.F.; Souza, R. **Definição e classificação da hipertensão pulmonar**. Pulmão R.J, 24(2): 3-8. 2015.
- 3-McLaughlin, V.V; Archer, S.L; Badesch, D.B; Barst, R.J; Farber, H.W; Lindner, J.R; et al. **ACCF/AHA expert consensus document on pulmonary hypertension a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on expert consensus documents and the American Heart Association developed in collaboration with the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc.; and the Pulmonary Hypertension Association**. J. Am. Coll. Cardiol. 2009, 53 (17):573-619. 2009.
- 4-Corrêa, R.A.; Silva, L.C.S.; Rezende, C.J.; Bernardes, R.C.; Prata, T.A.; Silva, H.L. **Dissecação da artéria pulmonar e h Hipertensão pulmonar**. J. Bras. Pneumol. 39(2): 238-241. 2013.
- 5- Prandoni, P. **Anticoagulant tretment of pulmonar embolism: impact and implications of the EINSTEIN PE study**. European Journal of Haematology 89, 281-287. 2012.
- 6- Meyer, G.M.B.; Spilimbergo, F.B. **Hipertensão pulmonar devido à doença cardíaca esquerda**. Pulmão RJ, 24(2): 35-42. 2015.
- 7-Hoette, S.; Jardim, C.; Souza, R. **Diagnóstico e tratamento da hipertensão pulmonar: uma atualização**. J. Bras. Pneumol, 36(6): 795-811. 2010.

8-Corrêa, R.A.; Campos, F.T.A.F.; Mancuzo, E.V. **Hipertensão tromboembólica crônica: tratamento medicamentoso em pacientes não cirúrgicos**. Pulmão RJ, 24(2): 55-60, 2015.

9-Cohen, A.T.; Dobromirski, M. **The use of rivaroxaban for short and long-term treatment of venous thromboembolism**. Trombosis and haemostases, 107(6): 1035-1043. 2012.

10-Volpe, G.J.; Joaquim, L.F.; Dias, L.B.A.; Menezes, M.B.; Moriguti, J.C.; **Tromboembolismo pulmonar**. Medicina, 43(3): 258-271. 2010.

11-ANVISA. **Bulário eletrônico**. Xarelto Disponível em http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=11301362014&pIdAne xo=2370899. Acesso em 14/05/2015.

12-Micromedex Healthcare Series [internet]. Disponível em: http://www.micromedexsolutions.com.ez52.periodicos.capes.gov.br/micromedex2/librarian/CS/BDCA3B/ND_PR/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/D... 2/137 Acesso em 10/05/2015.

13-Caldeira D, Loureiro MJ, Costa J, Pinto FJ, Ferreira JJ. **Anticoagulation for pulmonary arterial hypertension: systematic review and meta-analysis**. Can J Cardiol. 2014 Aug;30(8):879-87. doi: 10.1016/j.cjca.2014.04.016. Epub 2014 Apr 25. Review.

14-Ezedunukwe IR, Enuh H, Nfonoyim J, Enuh CU. **Anticoagulation therapy versus placebo for pulmonary hypertension**. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 6. Art. No.: CD010695. DOI: 10.1002/14651858.CD010695.pub2. Disponível em: www.cochranelibrary.com

15-Johnson SR, Mehta S, Granton JT. **Anticoagulation in pulmonary arterial hypertension: a qualitative systematic review**. Eur Respir J. 2006 Nov;28(5):999-1004. Review. PubMed PMID: 17074918.

16-Guofeng Ma, Ruifeng Zhang, Xiaohong Wu, DanWang, Kejing Ying. **Direct factor Xa inhibitors (rivaroxaban and apixaban) versus enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: A meta-analysis of 6 randomized clinical trials**. Thromb Res. 2015 May;135(5):816-22. doi: 10.1016/j.thromres.2015.02.008. Epub 2015 Feb 12. PubMed PMID: 25728496.

17-Robertson L, Kesteven P, McCaslin JE. **Oral direct thrombin inhibitors or oral factor Xa inhibitors for the treatment of pulmonary embolism**. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Dec 4;12:CD010957. doi: 10.1002/14651858.CD010957.pub2. Review. PubMed PMID: 26636644.

18-Mantha S, Ansell J. **Indirect comparison of dabigatran, rivaroxaban, apixaban and edoxaban for the treatment of acute venous thromboembolism.** J Thromb Thrombolysis. 2015 Feb;39(2):155-65. doi: 10.1007/s11239-014-1102-5. PubMed PMID: 24989022.

19-ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension 2015. European Heart Journal (2016) 37, 67–119 doi:10.1093/eurheartj/ehv317.

20-Up to date. Pulmonary hypertension: treatment in adults. Disponível em: http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-pulmonary-hypertension-in-adults?source=search_result&search=hypertensao+pulmonar&selectedTitle=2~150

21-Hao Q, Dong BR, Yue J, Wu T, Liu GJ. **Thrombolytic therapy for pulmonar embolism.** Cochrane Database Syst Rev. 2015 Sep 30;9

22-Gómez-Outes A, Suárez-Gea ML, Lecumberri R, Terleira-Fernández AI, Vargas-Castrillón E. **Direct oral anticoagulants in the treatment of venous thromboembolism, with a focus on patients with pulmonary embolism: na evidence-based review.** Vasc Health Risk Manag. 2014 Nov 7;10:627-39

23-Hen H, Ren C, Chen H. **Thrombolysis versus anticoagulation for the initial treatment of moderate pulmonary embolism: a meta-analysis of randomized controlled trials.** Respir Care. 2014 Dec;59(12):1880-7

24-Mumoli N, Cei M, Pesavento R, Campanini M, Dentali F. Are direct oral anticoagulants equally effective in reducing deep vein thrombosis and pulmonary embolism? Int J ardiol. 2015;187:645-7

25-Lorenço et. al. **Avaliação de pacientes em uso de anticoagulantes orais.** Arq Bras Cardiol, volume 68 (nº 5), 353-356, 1997. Disponível em: http://www.prograd.uff.br/farmacoclinica/sites/default/files/v_-_Avaliacao_Clinica_e_Laboratorial_de_Pacientes_em_Uso_de_ACO.pdf

26-Labtest. Guia Técnico - Coagulação. 2009. Disponível em: file:///C:/Users/kellinakata/Downloads/Guia_Tecnico_Coagulacao.10.2009.pdf

27-Leiria et. al. **Controle do tempo de protrombina em sangue capilar e venoso em pacientes com anticoagulação oral: correlação e concordância.** Arq. Bras. Cardiol. vol.89 no.1 São Paulo July 2007. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2007001300001

Anexo I

Base	Descritores	Número de estudos encontrados
Pubmed	("Rivaroxaban"[Mesh]) AND "Hypertension, Pulmonary"[Mesh]	03
Pubmed	Rivaroxaban AND Hypertension, Pulmonary	20 Sendo: 02 revisões sistemáticas
Centre for Reviews and Dissemination Copyright © 2016 University of York	Rivaroxaban AND Hypertension, Pulmonary	01
Pubmed	hypertension thromboembolic pulmonary and rivaroxaban	14
Pubmed	("Hypertension, Pulmonary"[Mesh]) AND "Anticoagulants"[Mesh]	332 Sendo: 03 Metanálises 20 Revisões sistemáticas
Pubmed	Hypertension, Pulmonary AND Anticoagulants	978. sendo: 04 Metanálise 20 Revisões sistemáticas
Pubmed	("Hypertension, Pulmonary/etiology"[Mesh] OR "Hypertension, Pulmonary/pathology"[Mesh] OR "Hypertension, Pulmonary/physiology"[Mesh] OR "Hypertension, Pulmonary/physiopathology"[Mesh])	32 Metanálises
Pubmed	("Pulmonary Embolism"[Mesh]) AND "Pulmonary Embolism/drug therapy"[Mesh]	15 Metanálises nos últimos cinco anos.
Pubmed	("Pulmonary Embolism"[Mesh]) AND "Anticoagulants"[Mesh]	34 Metanálises nos últimos cinco anos
As buscas foram realizadas entre os dias 05 e 14/05/2016.		