



Inibidores diretos da trombina orais ou inibidores do fator Xa orais versus anticoagulantes convencionais no tratamento da embolia pulmonar

Meixuan Li, Jing Li, Xiaoqin Wang, Xu Hui, Qi Wang, Shitong Xie, Peijing Yan, Jinhui Tian, Jianfeng Li, Ping Xie, Kehu Yang, Liang Yao

Version published: 14 April 2023

<https://doi.org/10.1002/14651858.CD010957.pub3>

RESUMO

Introdução

A embolia pulmonar (EP) é uma condição potencialmente fatal na qual um coágulo pode migrar das veias profundas, geralmente das pernas, para os pulmões. O tratamento convencional da EP utiliza heparina não fracionada (HNF), heparina de baixo peso molecular (HBPM), fondaparinux e antagonistas da vitamina K (AVK). Recentemente, duas formas de anticoagulantes orais diretos (AOD) foram desenvolvidas: inibidores diretos da trombina (IDT) orais e os inibidores do fator Xa. Os AOD tem características que podem ser favoráveis ao tratamento convencional, incluindo administração oral, efeito previsível, não necessita de monitoramento frequente ou novas administrações, além disso, poucas interações medicamentosas são conhecidas. Esta revisão relata a eficácia e segurança desses medicamentos no tratamento prolongado da EP (duração mínima de três meses). Esta é uma atualização de uma revisão Cochrane publicada pela primeira vez em 2015.

Objetivos

Avaliar a eficácia e segurança dos IDTs orais e inibidores do fator Xa orais versus anticoagulantes convencionais para o tratamento a longo prazo da EP.

Métodos de busca

O especialista em informação da Cochrane Vascular pesquisou os registros especializados da Cochrane Vascular (Cochrane Vascular Specialised Register), CENTRAL, MEDLINE, Embase e CINAHL, a World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform e os registros de ensaios no ClinicalTrials.gov até 2 de março de 2022. Verificamos as listas de referências de artigos relevantes para estudos adicionais.

Critério de seleção

Incluimos ensaios clínicos randomizados (ECR) nos quais pessoas com EP confirmada por exames de imagem padrão foram alocadas para receber um IDT oral ou um inibidor do fator Xa oral em comparação com um anticoagulante convencional ou comparados entre si para o tratamento a longo prazo da EP (duração mínima três meses).

Coleta dos dados e análises

As recomendações metodológicas da Cochrane foram utilizadas. Os desfechos primários foram EP recorrente, tromboembolismo venoso recorrente (TEV) e trombose venosa profunda (TVP). Os desfechos secundários foram mortalidade por todas as causas, hemorragia grave e qualidade de



vida relacionada com a saúde. Avaliamos a certeza da evidência de cada desfecho utilizando o sistema GRADE.

Principais resultados

Identificamos cinco ECRs adicionais com 1.484 participantes para esta atualização. Juntamente com os ensaios incluídos anteriormente, incluímos 10 ECRs com um total de 13.073 participantes. Dois estudos investigaram um IDT oral (dabigatran) e 8 estudos investigaram inibidores do fator Xa orais (3 rivaroxabana, 3 apixabana e 2 edoxabana). Em geral, os estudos eram de boa qualidade metodológica.

A meta-análise não demonstrou diferença clara na eficácia e segurança do IDT oral em comparação com a anticoagulação convencional na prevenção de EP recorrente (Odds ratio (OR) 1,02, intervalo de confiança (IC) de 95% 0,50 a 2,04; 2 estudos, 1.602 participantes; moderada certeza da evidência), TEV recorrente (OR 0,93, IC 95% 0,52 a 1,66; 2 estudos, 1.602 participantes; moderada certeza da evidência), TVP (OR 0,79, IC 95% 0,29 a 2,13; 2 estudos, 1.602 participantes; moderada certeza da evidência) e hemorragia grave (OR 0,50, IC 95% 0,15 a 1,68; 2 estudos, 1.527 participantes; moderada certeza da evidência). Rebaixamos a certeza da evidência em um nível por imprecisão devido ao baixo número de eventos.

Também não houve diferença clara entre os inibidores do fator Xa orais e a anticoagulação convencional na prevenção de EP recorrente (OR 0,92, IC 95% 0,66 a 1,29; 3 estudos, 8.186 participantes; moderada certeza da evidência), TEV recorrente (OR 0,83, IC 95% 0,66 a 1,03; 8 estudos, 11.416 participantes; moderada certeza da evidência), TVP (OR 0,77, IC 95% 0,48 a 1,25; 2 estudos, 8.151 participantes; moderada certeza da evidência), mortalidade por todas as causas (OR 1,16, IC 95% 0,79 a 1,70; 1 estudo, 4.817 participantes; moderada certeza da evidência) e hemorragia grave (OR 0,71, IC 95% 0,36 a 1,41; 8 estudos, 11.447 participantes; baixa certeza da evidência);

a heterogeneidade para hemorragia grave foi significativa ($I^2 = 79\%$). Rebaixamos a certeza das evidências para moderada a baixa devido à imprecisão gerada pelo baixo número de eventos e à inconsistência devido à heterogeneidade clínica. Nenhum dos estudos incluídos avaliou a qualidade de vida relacionada com a saúde.

Conclusão dos autores

As evidências disponíveis mostram que provavelmente há pouca ou nenhuma diferença entre os AODs e a anticoagulação convencional na prevenção de EP recorrente, TEV recorrente, TVP, mortalidade por todas as causas e hemorragia grave. A certeza da evidência foi moderada ou baixa. São necessários ensaios clínicos futuros com grande tamanho amostral para identificar se os medicamentos individuais diferem em eficácia e risco de hemorragia, e para explorar diferenças de efeito em subgrupos, incluindo pessoas com câncer e obesidade.

RESUMO PARA LEIGOS

Os anticoagulantes diretos orais (um tipo de “afinador de sangue”) são melhores do que os anticoagulantes tradicionais para tratar uma embolia pulmonar (um coágulo sanguíneo no pulmão)?

O que é uma embolia pulmonar?

A embolia pulmonar ocorre quando um pedaço de coágulo sanguíneo se desprende de outro coágulo em algum outro lugar do corpo e se desloca pelo sangue até os pulmões. Isso pode ser fatal e ocorre em aproximadamente 4 a 12 pessoas a 10.000. As chances de ter uma embolia pulmonar podem aumentar com fatores de risco como: coágulos anteriores, períodos prolongados de imobilidade (como viagens aéreas ou repouso na cama), câncer, exposição a estrogênios (gravidez, anticoncepcionais orais ou terapia de reposição hormonal), doenças no sangue (trombofilia) e trauma.

Como é tratada uma embolia pulmonar?

Até recentemente, o tratamento padrão para uma embolia pulmonar era um anticoagulante: um

medicamento que trata ou previne coágulos sanguíneos, muitas vezes chamado de “remédios para afinar o sangue”. Os anticoagulantes convencionais incluem heparina, fondaparinux e antagonistas da vitamina K. No entanto, esses medicamentos podem causar efeitos adversos e apresentarem limitações.

Dois tipos de anticoagulantes foram desenvolvidos: inibidores diretos da trombina (IDTs) e inibidores do fator Xa. Esses anticoagulantes são administrados por via oral (ou seja, pela boca, em forma de comprimidos), tem efeito previsível, não requerem monitoramento frequente ou re-doses (tomada de múltiplas doses), e apresentam poucas interações conhecidas com outros medicamentos. Por essas razões, os anticoagulantes de ação direta orais tornaram-se os medicamentos de escolha para o tratamento da trombose venosa profunda (TVP).

O que queríamos descobrir?

Queríamos descobrir se os anticoagulantes orais diretos são úteis e seguros no tratamento de pessoas com embolia pulmonar, em comparação com os anticoagulantes convencionais. Analisamos se o tratamento de 3 meses ou mais preveniu novos coágulos sanguíneos (TVP recorrente, quando um coágulo se forma em uma veia profunda, geralmente na perna ou pélvis), embolia pulmonar recorrente e embolias pulmonares. Os principais desfechos de segurança incluíram morte e eventos adversos indesejados e danosos, como hemorragias graves.

O que nós fizemos?

Procuramos estudos nos quais pessoas com embolia pulmonar confirmada por exames de imagem padrão foram aleatoriamente designadas para um dos dois grupos de tratamento. Esse tipo de estudo fornece as evidências mais confiáveis para avaliar os efeitos de um tratamento. As pessoas nos grupos experimentais receberam um IDT oral ou um inibidor do fator Xa oral, e seus resultados foram comparados com os das pessoas que receberam anticoagulação convencional. Todos os participantes

receberam tratamento de longo prazo para embolia pulmonar (duração mínima de 3 meses).

O que foi encontrado?

Após a busca por estudos relevantes, incluímos 10 estudos com um total combinado de 13.073 participantes. Os estudos compararam IDTs orais e inibidores do fator Xa orais com anticoagulação convencional. Nós combinamos os dados dos estudos e ao analisá-los, descobrimos que não houve diferença clara na incidência de:

- embolia pulmonar recorrente;
- TVP recorrente;
- tromboembolismo venoso recorrente (quando TVP e embolia pulmonar ocorrem juntas);
- morte;
- hemorragia grave

Esta revisão mostrou que não houve diferença clara entre os anticoagulantes diretos orais e o tratamento convencional na prevenção de EP recorrente, TEV recorrente, TVP, mortalidade e hemorragia grave. Nenhum estudo avaliou a qualidade de vida relacionada com a saúde.

Quais são as limitações das evidências?

A certeza da evidência variou de moderada a baixa. Isso ocorreu devido o pequeno número de eventos e as diferenças na forma como os estudos individuais foram realizados.

Até que ponto estas evidências estão atualizadas?

Esta revisão atualiza uma revisão anterior da Cochrane. As evidências são atuais até março de 2022.

Mensagens principais

As evidências atuais demonstram que provavelmente há pouca ou nenhuma diferença entre os anticoagulantes diretos orais e a anticoagulação convencional na prevenção de embolia pulmonar recorrente, tromboembolismo venoso recorrente, TVP, mortalidade por todas as causas e hemorragia grave em pessoas em tratamento da embolia pulmonar.