



Tratamento com Terapia Anticoagulante

Kit de Slides Educativos

Sociedade Americana de Hematologia – ASH | 2021

Autores:

Mario Luis Tejerina Valle, MD, Caja Petrolera de Salud - Bolívia

Juan Carlos Serrano Casas, MD, Universidad Central de Venezuela



Diretrizes de Prática Clínica sobre Tromboembolismo Venoso (TEV) para a América Latina, 2021.

Ignacio Neumann, Ariel Izcovich, Ricardo Aguilar, Guillermo León Basantes, Patricia Casais, Cecilia Colorio, Cecilia Guillermo, Pedro Garcia Lazaro, Jaime Pereira, Luis Meillon, Suely Meireles Rezende, Juan Carlos Serrano, Mario Luis Tejerina Valle, Felipe Vera, Lorena Karzulovic, Gabriel Rada, Holger Schunemann.

Neumann I, Izcovich A, Aguilar R, et al. ASH, ABHH, ACHO, Grupo CAHT, Grupo CLAHT, SAH, SBHH, SHU, SOCHIHEM, SOMETH, Sociedad Panameña de Hematología, SPH, and SVH 2021 guidelines for management of venous thromboembolism in Latin America. *Blood Adv.* 2021;5(15):3032-3046.

ASH, ABHH, ACHO, Grupo CAHT, Grupo CLAHT, SAH, SBHH, SHU, SOCHIHEM, SOMETH, Sociedad Panameña de Hematología, SPH, and SVH 2021 guidelines for management of venous thromboembolism in Latin America

Ignacio Neumann,¹ Ariel Izcovich,² Ricardo Aguilar,³ Guillermo León Basantes,⁴ Patricia Casais,^{5,6} Cecilia C. Colorio,⁷ María Cecilia Guillermo Exposito,⁸ Pedro P. García Lázaro,^{9,10} Luis A. Meillon-García,¹¹ Jaime Pereira,¹² Suely Meireles Rezende,¹³ Juan Carlos Serrano,¹⁴ Mario L. Tejerina Valle,¹⁵ Felipe Vera,¹⁶ Lorena Karzulovic,¹⁷ Gabriel Rada,¹ and Holger Schünemann¹⁸

¹Department of Internal Medicine, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile; ²Hospital Alemán, Buenos Aires, Argentina; ³Servicio de Hematología, Complejo Hospitalario Dr. Amalio Arias Madrid, Panama City, Panama; ⁴Clínica Universitaria Colombia, Bogotá, Colombia; ⁵Epidemiología Clínica y Evidencia, Instituto de Investigaciones en Salud Pública, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina; ⁶Centro de Hematología Pavlovsky, Buenos Aires, Argentina; ⁷Fundación Favaroni, Buenos Aires, Argentina; ⁸Hospital de Clínica Dr. Manuel Quintela, Montevideo, Uruguay; ⁹Faculty of Medicine, Universidad Privada Antenor Oregón, Trujillo, Peru; ¹⁰Hospital Especializado Víctor Lázaro Echevarry, Trujillo, Peru; ¹¹The ASC Medical Center, Mexico City, Mexico; ¹²Department of Hematology and Oncology, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile; ¹³Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil; ¹⁴Unidad Hematológica Especializada IPS, Cúcuta, Colombia; ¹⁵Caja Costanera de Salud, La Paz, Bolivia; ¹⁶School of Health and Related Research, University of Sheffield, Sheffield, United Kingdom; ¹⁷Department of Pediatrics, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile; and ¹⁸Department of Health Research Methods, Evidence and Impact, McMaster University, Hamilton, ON, Canada

Background: Venous thromboembolism (VTE) is a common disease in Latin American settings. Implementing international guidelines in Latin American settings requires additional considerations.

Objective: The purpose of our study was to provide evidence-based guidelines about managing VTE for Latin American patients, clinicians, and decision makers.

Methods: We used the Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE)-ADOLPMENT method to adapt recommendations from 2 American Society of Hematology (ASH) VTE guidelines (Treatment of VTE and Anticoagulation Therapy). ASH and local hematology societies formed a guideline panel comprised of medical professionals from 10 countries in Latin America. Panelists prioritized 18 questions relevant for the Latin American context. A knowledge synthesis team updated evidence reviews of health effects conducted for the original ASH guidelines and summarized information about factors specific to the Latin American context (ie, values and preferences, resources, accessibility, feasibility, and impact on health equity).

Results: The panel agreed on 17 recommendations. Compared with the original guideline, 4 recommendations changed direction and 1 changed strength.

Conclusions: This guideline adolpment project highlighted the importance of contextualization of recommendations suggested by the changes to the original recommendations. The panel also identified 2 implementation priorities for the region: expanding the availability of home treatment and increasing the availability of direct oral anticoagulants (DOACs). The guideline panel made a conditional recommendation in favor of home treatment for individuals with deep venous thrombosis and a conditional recommendation for either home or hospital treatment for individuals with pulmonary embolism. In addition, a conditional recommendation was made in favor of DOACs over vitamin K antagonists for several populations.

Introduction

Aim of these guidelines and specific objectives

The purpose of these guidelines is to provide evidence-based recommendations about the treatment of deep venous thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE) for the Latin American context. The



Latin American ADOLOPMENT project

O Projeto Latino-Americano de ADOLOPMENT é um esforço piloto e colaborativo das seguintes instituições:

- Sociedad Argentina de Hematología (SAH) - Cecilia Colorio, MD
- Sociedad Boliviana de Hematología y Hemoterapia (SBHH) - Mario Luis Tejerina Valle, MD
- Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular (ABHH) - Suely Meireles Rezende, MD PhD
- Sociedad Chilena de Hematología - Jaime Pereira, MD
- Sociedad Peruana de Hematología (SPH) - Pedro García Lázaro, MD
- Sociedad de Hematología del Uruguay (SHU) - Cecilia Guillermo, MD
- Sociedad Venezolana de Hematología (SVH) - Juan Carlos Serrano, MD
- Grupo Cooperativo Latinoamericano de Hemostasis y Trombosis (CLAHT) - Patricia Casais, MD
- Asociación Mexicana de Hematología - Luis Meillon MD
- Asociación Colombiana de Hematología y Oncología - Guillermo Basantes MD
- American Society of Hematology
- MacGRADE Center



GRADE-ADOLOPMENT é um método sistemático para adotar, adaptar e desenvolver recomendações baseadas em evidências, por meio de recomendações já existentes, desenvolvidas com a estrutura de GRADE.

Guias de prática clínica da ASH sobre TEV

1. Prevenção do TEV em pacientes cirúrgicos hospitalizados
2. Prevenção do TEV em pacientes médicos hospitalizados
3. Tratamento do TEV agudo (TVP e EP)
4. Tratamento com Terapia Anticoagulante
5. Prevenção e tratamento do TEV em pacientes com câncer
6. Trombocitopenia induzida por heparina (HIT)
7. Trombofilia
8. TEV pediátrico
9. TEV no contexto da gravidez
10. Diagnóstico de TEV

Como foram desenvolvidas as guias da ASH?

FORMAÇÃO DO PAINEL

Cada painel foi formado seguindo critérios-chave:

- Experiência (incluindo disciplinas que transcendem hematologia e pacientes)
- Atenção à minimização e gestão de COI

PERGUNTAS CLÍNICAS

10 a 20 perguntas clinicamente relevantes geradas em formato PICO

- P: população
- I: intervenção
- C: comparação
- O: *outcome*/resultado

EXEMPLO DE PERGUNTA PICO

Deve ser utilizada a administração antitrombótica precoce ou tardia em pacientes submetidos a cirurgia?

SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS

Análise da evidência de cada pergunta PICO x revisão sistemática de efeitos:

- Efeitos desejáveis e indesejáveis
- Uso de recursos
- Viabilidade
- Aceitabilidade
- Acessibilidade
- Valores e preferências do paciente

REDAÇÃO DE RECOMENDAÇÕES

Recomendações feitas por membros do painel, baseadas em evidência de todos os fatores

As diretrizes da ASH são revisadas anualmente por grupos de trabalho convidados pela ASH. Recursos derivados de diretrizes que requerem atualização são removidos do website da ASH.

Como os pacientes e os médicos devem usar essas guias?

	Recomendação FORTE ("O painel recomenda...")	Recomendação CONDICIONAL ("O painel sugere ...")
Para pacientes	A maioria dos indivíduos irão querer a intervenção	Alguns indivíduos, em minoria, não vão querer a intervenção.
Para clínicos	A maioria dos indivíduos devem receber a intervenção.	Diferentes alternativas podem ser sugeridas aos pacientes, dependendo de seus valores e preferências. Utilize a tomada de decisões compartilhada.

Objetivos

No final desta sessão, você deve estar capacitado a:

1. Definir o nível de atenção e tipo de anticoagulação de pacientes com TEV'
2. Estabelecer o período de anticoagulação de acordo com o evento de TEV, tanto para os provocados como para os não provocados, com ou sem recorrência, com novos eventos de TEV sob anticoagulação
3. Determinar o papel das pontuações de recorrência e D-dímero em eventos não provocados.
4. Tratamento das complicações por anticoagulação

Do que trata este capítulo?

Os anticoagulantes proporcionam benefícios (redução da extensão do trombo, EP mortal) e riscos (hemorragia potencialmente fatal)

Reconhecer e mitigar o risco de dano dos anticoagulantes exige uma abordagem de tratamento baseada em evidência

Este capítulo é centrado em terapias com anticoagulantes para prevenir e tratar o TEV (depois de selecionado o anticoagulante).

Caso 1: Nova trombose venosa profunda e embolia pulmonar aguda paciente masculino de 58 anos

- **Antecedentes Patológicos Prévios:** Pós-operatório mediato de artroplastia de joelho direito (RTR), HTA, cardiopatia isquêmica crônica, sobrepeso (IMC 29)
- **Medicação:** Losartana, Carvedilol, ASA 100 mg/dia
- **Quadro Clínico:** Dor torácica de 24 horas associada a dispneia leve moderada. Com dor na perna direita, TA 110/77 mm Hg, pulso 96/min, FR 24/min SO₂ 92%. Aumento de volume e dor em todo o membro inferior direito desde 72, laboratório: D-dímero elevado, função renal e hepática normais, Scan Duplex mostrou extensa TVP de veia femoral e poplítea direita, TVP Femoral em Scan dúplex. AngioTAC: Embolismo pulmonar subsegmentar sem disfunção do Ventrículo Direito no Ecocardiograma.
- **Diagnóstico:** Trombose Venosa Profunda proximal complicada com embolia pulmonar de padrão provocado

Considerando a condição clínica de baixo risco e estabilidade hemodinâmica, como você sugere realizar seu tratamento?

- a) Terapia fibrinolítica, hospitalizado
 - b) Tratamento hospitalar com uso de heparina não fracionada e a seguir varfarina
 - c) Tratamento ambulatorial com uso de ACOD, exclusivamente
 - d) Breve hospitalização com HBPM, com tratamento ambulatorial seguido de ACOD ou varfarina, conforme disponibilidade
- C e D são corretas

Recomendações

Em pacientes com EP e baixo risco de complicações, o Painel Latino-Americano sugere **o tratamento em casa ou o tratamento hospitalar** (*recomendação condicional, baseada em uma certeza muito baixa da evidência sobre os efeitos*).

Resultados (Qualidade da Evidência)	Risco Relativo (95% CI)	Efeitos absolutos previstos (95% CI)	
		Risco com tratamento Hospitalizado	Risco com tratamento Ambulatorial
● Mortalidade	RR 0.33 (0.01 - 7.98)	6 por 1.000	4 menos por 1.000 (6 menos a 42 mais)
● EP	RR 2.95 (0.12-71.85)	0 por 1.000	0 por 1.000
● TVP sintomática Proximal	Não Estimável	0 x 1.000	0 x 1.000 (0 x 1.000)
● Grande Sangramento	RR 6.88 (0.36. - 134,1)	0 por 1.000	0 x 1.000

Evidência de baixa qualidade, e por essa razão a relação dano/ benefício é incerta. O painel também considerou:

- Esta recomendação não se aplica a pacientes com outras condições de maior risco, que exigem hospitalização, pacientes com apoio limitado ou nenhum tipo de apoio em sua residência, pacientes que não possam arcar com medicamentos ou tenham antecedentes de aderência insuficiente.
- Alto risco de sangramento também pode tornar necessário iniciar o tratamento no hospital.
- O tratamento em casa pode não ser viável em alguns contextos, devido a limitações do sistema de saúde ou restrições da apólice de seguro;



Escore Pesi para classificação de severidade em EP

Tabela 1: Índice de Severidade de Embolia Pulmonar Original e Simplificado [Original and simplified Pulmonary Embolism Severity Index] (PESI).

Variável	Escore PESI (a) Original	Escore PESI (b) Simplificado
Idade > 80 anos	Idade em anos	1
Sexo masculino	+10	-
Histórico de Câncer	+30	1
Histórico de Falha Cardíaca	+10	1 (c)
Histórico de Doença Pulmonar Crônica	+10	
Pulso \geq 110 batimentos/ minuto	+20	1
Pressão Arterial Sistólica < 100 mm Hg	+30	1
Frequência Respiratória \geq 30 x min	+20	-
Temperatura < 36°C	+20	-
Estado mental alterado*	+60	-
Saturação arterial de Oxigênio < 90%*	+20	1

Fibrinólise em Embolismo Pulmonar agudo
Em casos com instabilidade hemodinâmica franca

PACIENTE DE CLASSE I
Baixo Risco

A pontuação total de um paciente é obtida somando a idade do paciente em anos e os pontos de cada preditor, quando houver. A pontuação corresponde às seguintes classes de risco: Classe I (\leq 65 pontos), Classe II (66-85 pontos), Classe III (86-105 pontos), Classe IV (106-125 pontos) e Classe V (> 125 pontos). Os pacientes nas classes de risco I e II são definidos como de baixo risco. (b) A pontuação total para um determinado paciente é obtida somando os pontos. A pontuação corresponde às seguintes classes de risco: 0 risco baixo, 1 ou mais risco alto. As células vazias S indicam que as variáveis não foram incluídas. (c) As variáveis foram combinadas em uma única categoria de doença cardiopulmonar crônica.

Recomendação

Em pacientes com TVP ou EP, o Painel Latino-Americano da ASH sugere **o uso de DOAC sobre AVK** (*recomendação condicional, baseada em certeza moderada na evidência sobre os efeitos*).

Evidência de pesquisa

- Não existem estudos de comparação direta entre DOAC e HBPM nesta indicação
- Evidência indireta: DOAC versus HBPM foram comparados somente em estudos de profilaxia de TEV em artroplastia de quadril e joelho, em que DOAC reduz o risco de TVP e não aumenta o sangramento.
- Na profilaxia em pacientes médicos hospitalizados, o uso de DOAC aumenta o sangramento em comparação a HBPM

Qualidade da Evidência Moderada.

O Painel também considera:

- Os pacientes que estão bem controlados e sem complicações com AVK podem ser mantidos.
- Pacientes novos podem preferir DOAC pela facilidade do tratamento, pela segurança e por não necessitar de INR.
- Deve ser informado os riscos de tratamento DOAC, especialmente quando não há acompanhamento próximo constante.

Continuação Caso 1:

- O paciente iniciou com Rivaroxabana 15 mg via oral a cada 12 horas por 21 dias. Posteriormente, dos 3 aos 6 meses seguintes, recebeu 20 mg/dia.
- No segundo dia de tratamento há notável melhora do quadro respiratório, mas desenvolve muita dor e impotência funcional, e nota-se em seus exames uma TVP muito extensa em toda a veia femoral.
- É avaliado por cirurgia vascular para decidir a conduta.

O paciente é avaliado por Cirurgia Vascular e, em reunião da equipe clínica, são discutidas algumas propostas. Com qual delas você concorda?

- A. Realizar trombectomia cirúrgica imediata
- B. Manter somente anticoagulação com Rivaroxabana por 3 a 6 meses, individualizando seu risco de recorrência
- C. Realizar trombólise EV
- D. Realizar trombólise EV guiada por cateter

Recomendação

Em pacientes com TVP proximal extensa, o Painel Latino-Americano da ASH é **contrário à trombólise juntamente com a anticoagulação** (recomendação condicional, baseada em baixa certeza na evidência sobre os efeitos).

Resultados (Qualidade da Evidência)	Risco Relativo (95% CI)	Efeitos absolutos previstos (95% CI)	
		Risco com anticoagulante	Risco com anticoagulante + trombólise
● Mortalidade Tardia	RR 0.89 (0.46 - 1,69)	Alto 67 por 1.000	7 menos por 1.000 (7 menos a 36 mais)
● EP	RR 1.33 (0.71 a 2.46)	0 por 1.000	0 por 1.000
● TVP sintomática Proximal	RR 0.99 (0.56 a 1.76)	Alto 130 x 1.000	1 menos x 1.000 (57 menos a 99 mais)
● Síndrome Pós Flebítica	RR 0.71 (0.60 a 0.85)	Alto 563 por 1.000	163 menos x 1.000 (225 menos a 84 mais)
● Ulceração da perna	RR 0.75 (0.39 a 1.42)	Alto 30 por 1.000	8 menos x 1.000 (18 menos a 13 mais)

Evidência de baixa qualidade, e por essa razão, a relação risco/ benefício é incerta. O painel também considerou:

- A trombólise seria razoável somente em casos de TVP que ameace as extremidades, com sintomas graves que não melhoram apenas com a anticoagulação e/ou com possibilidade de síndrome pós-flebítica devastadora.
- Considerar riscos basais, preferência do paciente e acesso a atenção experiente.

Caso 1: Resumo

Em pacientes com EP e baixo risco de complicações é sugerido o tratamento em casa ou o tratamento hospitalar, de acordo com a disponibilidade de recursos.

No caso de TVP ou EP de baixo risco, planeja-se o uso de DOAC em lugar de AVK, embora um paciente com bom controle por AVK possa ser mantido, em ambos os casos, com vigilância do risco de sangramento.

Não é recomendado o uso de trombólise para trombose venosa profunda proximal extensa, para prevenção de síndrome pós-flebítica.

Caso 2: Trombose venosa profunda não provocada com alto risco de sangramento, em mulher de 40 anos

- **Antecedentes Patológicos:** Doença ulcerosa péptica gástrica recorrente
- **Medicação:** Esomeprazol 40 mg por dia.
- **Quadro Clínico:** Ao se levantar de manhã, notou desenvolvimento de edema e dor no membro inferior esquerdo, com dificuldade para caminhar. D-dímero em 1550 ug/L Scan Duplex mostrou TVP de veia ileofemoral esquerda. Foi iniciado um tratamento com Enoxaparina por 5 dias e a seguir foi interrompido o uso de varfarina.
- Perfil de trombofilias negativo.
- **Diagnóstico:** Trombose Venosa Profunda proximal não provocada.

Considerando sua condição clínica atual, quanto tempo você consideraria administrar a anticoagulação com varfarina?

- A. Administraria anticoagulação por 2 meses
- B. Administraria anticoagulação entre 3 e 6 meses
- C. Administraria anticoagulação estendida por mais de 3-6 meses e avaliaria o risco de recorrência trombótica e sangramento
- D. Administraria anticoagulação indefinida

Recomendação

Em pacientes com TVP ou EP não provocados, o Painel Latino-Americano da ASH sugere **manter a anticoagulação indefinida ao invés de interrompê-la após um período de 3 a 6 meses** (recomendação condicional baseada na certeza moderada da evidência sobre os efeitos).

Resultados (Qualidade da Evidência)	Risco Relativo (95% CI)	Efeitos absolutos previstos (95% CI)	
		Risco com duração definida de antitrombótico (12 meses ou menos)	Risco com duração indefinida de antitrombótico
● Mortalidade	RR 0.75 (0.49 -1.13)	18 por 1.000	5 menos por 1.000 (9 menos a 2 mais)
● EP	RR 0.29 (0.15 -0.56)	29 por 1.000	21 menos por 1.000 (25 menos a 13 menos)
● TVP sintomática Proximal	RR 0.20 (0.12 to0.34)	63 por 1.000	50 menos por 1.000 (56 menos a 42 menos)
● Grande Sangramento	RR 2.24 (1.49 to 3.35)	5 por 1.000	6 mais por 1.000 (2 mais a 12 mais)

Evidência de qualidade moderada, e por essa razão, o painel também sugere:

- Deve-se considerar o risco individual de recorrência de TEV, o risco de sangramento, custos, acesso ao acompanhamento e monitoramento, além de valores e preferências dos pacientes.
- Esta recomendação é aplicável a pacientes com risco médio de sangramento.
- Risco de sangramento pode mudar com o tempo, o benefício em relação ao risco da anticoagulação deve ser reavaliado periodicamente.



TEV - Risco de Recorrência

TEV não provocado
(incidencia TEV/anos)

17,5% depois de 2 anos

24.6% depois de 5 anos

30.3% depois de 8 anos

Risco de Recorrência
depois de interrompida
a anticoagulação

- 1) Episódio agudo TEV efetivamente tratado.
- 2) Risco intrínseco de cada caso em TEV

Estratificação do risco de recorrência de TEV

Alto Risco	Risco Moderado	Baixo Risco
<ul style="list-style-type: none">• TEV nos últimos 3 meses• Deficiência de proteína C, proteína S ou antitrombina• Síndrome antifosfolípide• Múltiplas anomalias trombofílicas	<ul style="list-style-type: none">• TEV nos últimos 3-12 meses• Fator heterozigoto V Leiden• Mutação de protrombina 20210• TEV recorrente• Câncer ativo	<ul style="list-style-type: none">• TEV > 12 meses antes• Sem outros fatores de risco

A equipe médica que trata a paciente discute a possibilidade de utilizar o D-dímero ou as pontuações clínicas de recorrência para orientar o uso da anticoagulação.

Você acredita que esta abordagem seja válida?

SIM

NÃO



Recomendação

Em pacientes com TVP ou EP não provocadas, o Painel Latino-Americano faz sugestão **contra** o uso do D-dímero ou das pontuações prognósticas para guiar a duração da anticoagulação (*recomendação condicional baseada na baixa certeza em relação aos testes sobre os efeitos*)

Resultados (Qualidade da Evidência)	Risco Relativo (95% CI)	Efeitos absolutos previstos (95% CI)	
		Risco com anticoagulação não guiada	Risco com anticoagulação guiada por D-dímero e escores
● Mortalidade	RR 1.06 (0.07 to 18.30)	1 por 1.000	1 mais por 1.000 (9 menos a 168 mais)
● EP	RR 0.16 (0.02 a 1.33)	10 por 1.000	8 menos por 1.000 (10 menos a 3 mais)
● TVP sintomática Proximal	HR 2.59 (1.90 a 3.52)	11 por 1.000	17 mais por 1.000 (9 mais a 26 mais)
● Grande Sangramento	RR 3.49 (0.14 a 84.76)	10 por 1.000	24 mais por 1.000 (8 menos a 813 mais)

Evidência de baixa qualidade, benefícios incertos

- Deve-se orientar no sentido da recomendação 8, na qual é mantida a anticoagulação indefinida com avaliação de risco de recorrência vs sangramento no tempo.
- D-dímero somente ou como parte de um modelo prognóstico pode ser útil para determinar se houver muita indecisão ou se a situação clínica for difícil;

Continuação Caso 2:

Continuação Caso 2:

A paciente manteve anticoagulação à base de varfarina com INR em faixa terapêutica, mas depois do 7º mês apresentou recorrência trombótica enquanto se encontrava em tratamento.

Qual seria sua estratégia de anticoagulação e por quanto tempo você a administraria?

- A. Aumentaria a dose de varfarina (INR 3 a 4) com anticoagulação indefinida
- B. Mudaria a DOAC para anticoagulação indefinida
- C. Mudaria a DOAC para período definido por um ano, avaliando o risco de recorrência
- D. Indicaria anticoagulação com HBPM, com reavaliação das causas da trombose, definindo qual seria o agente oral mais apropriado para uso indefinido.

Recomendação

Em pacientes com TVP ou EP durante o tratamento com VKA, o Painel Latino-Americano da ASH **sugere o uso de LMWH sobre DOAC** (*recomendação condicional, baseada em certeza muito baixa na evidência sobre os efeitos*).

Evidência de pesquisa

- Não existem estudos de comparação direta entre DOAC e HBPM nesta indicação
- Evidência indireta: DOAC vs. HBPM foram comparados somente em estudos de profilaxia de TEV em artroplastia de quadril e joelho, em que DOAC reduz o risco de TVP e não aumenta o sangramento.
- Mas na profilaxia em pacientes médicos hospitalizados, o uso de DOAC aumenta o sangramento em comparação com a HBPM.

Evidência de baixa qualidade, e por essa razão o painel também considerou :

- É avaliada a ampla experiência em HBPM para condições protrombóticas.
- Quando demonstrado AVK em faixa abaixo do ideal, deve-se garantir um melhor ajuste da dose.
- Devem ser exploradas as causas subjacentes da recorrência sob AVK.
- A seleção final baseia-se em causa subjacente, nos valores e nas preferências do paciente, custo, e na viabilidade de cada alternativa.

Recomendação

Em pacientes com TVP ou EP recorrentes não provocados, o Painel Latino-Americano da ASH recomenda manter a anticoagulação indefinida em vez de interrompê-la após um período de 3 a 6 meses (recomendação forte, baseada na certeza moderada da evidência sobre os efeitos).

Resultados (Qualidade da Evidência)	Risco Relativo (95% CI)	Efeitos absolutos previstos (95% CI)	
		Risco com anticoagulação de duração definida (12 meses ou menos)	Risco com anticoagulação de duração indefinida
● Mortalidade	RR 0.75 (0.49 a 1.13)	16 por 1.000	4 menos por 1.000 (8 menos a 2 mais)
● EP	RR 0.29 (0.15 to 0.56)	29 por 1.000	21 menos por 1.000 (25 menos a 13 menos)
● TVP sintomática Proximal	RR 0.20 (0.12 a 0.34)	63 por 1.000	50 menos por 1.000 (56 menos a 42 menos)
● Grande Sangramento	RR 2.17 (1.40 to 3.35)	5 por 1.000	6 mais por 1.000 (2 mais a 12 mais)

Evidência forte de boa qualidade, com moderada certeza, o benefício é mais claro:

- Esta recomendação assume um risco médio de sangramento, não pode ser aplicada em casos com alta probabilidade de hemorragia.
- O risco de sangramento pode mudar com o tempo, e por esta razão o equilíbrio entre as consequências desejáveis e indesejáveis da anticoagulação indefinida deve ser reavaliada periodicamente.

Risco de recorrência depois de suspender a anticoagulação

Dados de estudos observacionais

Evento provocado por um fator de risco transitório

- TEV recorrente = 4,2 por 100 pacientes/ano
- EP recorrente = 1,9 por 100 pacientes/ano
- TVP recorrente = 2,3 por 100 pacientes/ano

Evento não provocado

- TEV recorrente = 7,4 por 100 pacientes/ano
- EP recorrente = 3,3 por 100 pacientes/ano
- TVP recorrente = 4,1 por 100 pacientes/ano

Evento provocado por um fator de risco crônico (excluindo o câncer)

- TEV recorrente = 9,7 por 100 pacientes/ano
- EP recorrente = 4,4 por 100 pacientes/ano
- TVP recorrente = 5,3 por 100 pacientes/ano

Evento não provocado recorrente

- TEV recorrente = 12 por 100 pacientes/ano
- EP recorrente = 5,4 por 100 pacientes/ano
- TVP recorrente = 6,6 por 100 pacientes/ano

* As taxas de TVP e EP foram calculadas considerando que 45% dos TEV recorrentes são EP.

1. Heit, John A., Spencer, Frederick A., White, Richard H.. The epidemiology of venous thromboembolism. Journal of Thrombosis and Thrombolysis; 01/16 2016.

2. Nordstrom, M., Lindblad, B., Bergqvist, D., Kjellstrom, T.. Um estudo prospectivo da incidência de trombose venal profunda dentro de uma população urbana definida. J Intern Med; Agosto de 1992.

3. Oger, E.. Incidência de tromboembolismo venoso: um estudo baseado na comunidade na França Ocidental. EPI-GETBP Study Group. Groupe d'Etude de la Thrombose de Bretagne Occidentale. Thromb Haemost; Maio de 2000.

Resumo Caso 2:

Em pacientes com TVP ou EP não provocados ou recorrentes não provocados, sugere-se manter a anticoagulação indefinida em lugar de interrompê-la depois de um período de 3 a 6 meses.

Em casos com TVP ou EP não provocados, a sugestão é contrária ao uso de D-dímero ou das pontuações prognósticas para guiar a duração da anticoagulação, salvo em algumas situações de muita complexidade.

Em pacientes com TVP ou EP durante o tratamento com VKA, é indicado, inicialmente, o uso de LMWH ao invés de DOAC, enquanto se reavalia a anticoagulação mais eficiente.

Caso 3: Complicações por anticoagulação

Antecedentes pessoais: Hipertensa, falência renal crônica (sem diálise). Há 3 meses não faz acompanhamento médico.

Quadro Clínico: Paciente feminina de 58 anos medicada com varfarina há 1 mês, devido a prevenção de TEP recorrente não provocada. Vai ao hospital sinalizando intensa dor de cabeça, enjoos, vômitos e dificuldade para caminhar, nas 6 horas prévias. É feita uma TAC de crânio. Hemorragia subaracnoidea Fisher 3 e o INR está em 10.

Diagnóstico: Hemorragia subaracnoidea, intoxicação por varfarina, TEP Recorrente

A sua paciente corre risco de vida, com Acidente Vascular Cerebral Hemorrágico (AVCH) e superdose de varfarina. Qual abordagem inicial você recomendaria para tratar essa complicação?

- A. Descontinuar a varfarina
- B. Administrar plasma fresco congelado
- C. Administrar Vitamina K 5 mg EV
- D. Uso de concentrado de complexo protrombínico
- E. B e C estão corretas

Recomendação

Em pacientes com sangramento potencialmente mortal relacionado com AVK durante o tratamento do TEV, o Painel Latino-Americano da ASH **sugere o uso de PCC de 4 fatores ou PFC além da suspensão da AVK, de acordo com a disponibilidade local e as circunstâncias clínicas** (*recomendação condicional, baseada em certeza muito baixa da evidência sobre os efeitos*).

Resultados (Qualidade da Evidência)	Risco Relativo (95% CI)	Efeitos absolutos previstos (95% CI)	
		Risco com Plasma fresco congelado	Risco com CCP
● Mortalidade	RR 0.92 (0.37 a 2.28)	124 por 1.000	10 menos por 1.000 (78 menos a 159 mais)
● TVP (todas)	RR 1.60 (0.70 a 3.62)	68 por 1.000	41 mais por 1.000 (20 menos a 179 mais)
● Grande Sangramento	RR 1.34 (0.78 a 2.29)	91 por 1.000	31 mais por 1.000 (20 menos a 117 mais)

Evidência de baixa qualidade, e por isso o painel também considerou, (baixa certeza na evidência sobre os efeitos) :

- Não existe uma evidência significativa da segurança e eficácia nos resultados entre a administração de CCP e PFC.
- Considerar o uso de CCP em casos com falência cardíaca e sobrecarga de volume também em zonas com alto risco de transmissão de patógenos.
- Deve-se favorecer a opção mais rápida de acordo com a disponibilidade local e os custos na América Latina.

Continuação do Caso 3

A paciente foi tratada cirurgicamente com sucesso, mas considerando o sangramento, o risco de vida que correu e a recorrência da trombose não provocada, qual seria a sua estratégia de tratamento?

- A. Descontinuar o tratamento anticoagulante devido ao risco de novo sangramento
- B. Reiniciar a anticoagulação oral uma vez recuperada clinicamente entre 15 e 90 dias
- C. Indicaria HBPM em uma semana
- D. Indicaria AAS

Recomendação

Nos pacientes que recebem tratamento para TEV e sobrevivem a um episódio de sangramento maior, relacionado com a terapia anticoagulação, o Painel Latino-Americano da ASH sugere **a retomada da terapia de anticoagulação oral em vez da interrupção** (*recomendação condicional baseada em uma certeza muito baixa da evidência sobre os efeitos*).

Retomada vs. interrupção do tratamento anticoagulante para a TEV depois de uma hemorragia maior:

Resultados (Qualidade da Evidência)	Efeito Relativo (95% CI)	Efeitos absolutos previstos (95% CI)	
		Risco com descontinuação	Diferença de risco com reinício de anticoagulação
● Mortalidade	RR 0.59 (0.45 a 0.77)	845 de 2,455 (34.4%)	141 menos mortes por 1.000 (79 menos a 183 mais)
● EP	RR 0.26 (0.08 a 0.82)	12 de 425 (2.8%)	21 menos EP por 1.000 (5 menos a 26 menos)
● TVP proximal Sintomática	RR 0.66 (0.25 a 1.75)	11 de 464 (2.4%)	8 menos TVP por 1.000 (18 menos a 18 mais)
● Grande Sangramento	RR 1.54 (1.18 a 2.02)	230 de 3,304 (7.0%)	38 mais sangramentos por 1.000 (13 mais a 71 mais)

Aumento do risco de hemorragia recorrente compensado por uma melhora na mortalidade por todas as causas

Aplicável a pacientes que requerem anticoagulação de longo prazo ou indefinida

Comentários

- A decisão de reiniciar a anticoagulação pode variar com o risco de TEP recorrente e com o risco e a severidade do sangramento.
- Uma abordagem de tomada de decisões compartilhada que explore os valores que os pacientes atribuem à prevenção do TEP ou do sangramento pode ser uma forma de implementar a recomendação.
- O tempo para reiniciar a anticoagulação permanece desconhecido e é variável dependendo das particularidades de cada paciente. É razoável uma espera de pelo menos 2 semanas, mas não mais de 90 dias após o sangramento. Entretanto, deve-se levar em consideração a possibilidade de reiniciar a anticoagulação o mais breve possível, se a causa do sangramento tiver sido identificada e corrigida.

Continuação do Caso 3

- A paciente e seus familiares, considerando o risco hemorrágico, discutem a possibilidade de usar uma droga antitrombótica com menor risco hemorrágico. Não é candidata a uso de DOAC devido à sua falência renal.
- É discutida a possibilidade de aspirina 100 mg ao dia.

Você está de acordo com essa abordagem?

SIM

NÃO

Recomendação

Deve-se usar aspirina versus a dose padrão de anticoagulação em pacientes para os quais se prefere uma duração indefinida, depois de completar um curso de anticoagulação inicial de duração definida (12 meses ou menos).

(Recomendação condicional, baseada em uma certeza moderada na evidência).

Resultados (Qualidade da Evidência)	Risco Relativo (95% CI)	Efeitos absolutos previstos (95% CI)	
		Risco com anticoagulação padrão	Risco com aspirina
● Mortalidade	RR 0.86 (0.31 a 2.35)	7 por 1.000	1 menos por 1.000 (5 menos a 10 mais)
● EP	RR 3.10 (1.24 a 7.73)	5 por 1.000	11 mais por 1.000 (1 mais a 36 mais)
● TVP sintomática Proximal	RR 3.15 (1.50 a 6.63)	8 por 1.000	17 mais por 1.000 (4 mais a 46 mais)
● Grande Sangramento	RR 0.49 (0.12 a 1.95)	5 por 1.000	3 menos por 1.000 (5 menos a 5 mais)

Evidência com moderada certeza , o benefício é mais claro:

- Em comparação com a anticoagulação de longo prazo, o tratamento com aspirina poderia aumentar o risco de TEV com todas as suas consequências negativas (custos de hospitalização, vs. riscos de doenças etc.)
- O painel assumiu que a rentabilidade provavelmente favorece a anticoagulação de longo prazo.

Resumo Caso 3

Em pacientes com sangramento potencialmente mortal relacionado com AVK durante o tratamento do TEV, considera-se o uso de CCP de 4 fatores ou PFC, juntamente com a suspensão da AVK, de acordo com a disponibilidade local.

Para as pessoas com TEV que precisam de anticoagulação indefinida, considere a possibilidade de retomar a anticoagulação dentro dos 15 a 90 dias seguintes a um episódio hemorrágico maior.

No uso de antitrombóticos de longo prazo, o uso de aspirina não substitui os anticoagulantes.

Outras recomendações das Guias, não abordadas nesta discussão.

- Trombólise em EP submaciço baseada em ecografia ou biomarcadores compatíveis com a disfunção ventricular direita.
- Uso de meias de compressão elástica em pacientes com TVP e alto risco de síndrome pós-trombótica.
- Uso de DOAC em doses padrão *versus* doses mais baixas, em anticoagulação de longo prazo.
- Uso de Aspirina na prevenção primária cardiovascular associada a anticoagulação crônica.
- Definição de anticoagulação em eventos provocados recorrentes e com fatores crônicos persistentes.

Estas primeiras 4 recomendações com certeza baixa ou muito baixa da evidência

Resumo

Retorno aos Objetivos

1. Definir o nível de atenção e tipo de anticoagulação inicial de pacientes com TEV
 - Casos de TVP e EP de baixo risco podem ser controlados de modo ambulatorial; na anticoagulação inicial pode ser empregado ACOD; a trombólise não é indicada em TVP extensa.
2. Estabelecer o período de anticoagulação em eventos de TEV, tanto provocados como não provocados, com ou sem recorrência, com novos TEV sob anticoagulação
 - Em TEV não provocada e recorrente deve-se orientar para anticoagulação indefinida.
3. Determinar o papel das pontuações de recorrência e D-dímero em eventos não provocados.
 - Não é apropriado o uso de D-dímero e Sistema de Pontuações para orientar a anticoagulação de modo rotineiro.
4. Tratamento das complicações por anticoagulação
 - Em reversão de anticoagulação por varfarina pode ser empregado tanto CCP como PFC; depois do evento hemorrágico severo é conveniente reiniciar anticoagulação entre 15 e 90 dias.



Agradecimentos

- Membros da equipe do Painel Latino-Americano de Diretrizes de TEV da ASH
- Membros da equipe da ASH
- Centro GRADE da Universidade McMaster
- Autores do ASH VTE Slide kit:
 - Mario Luis Tejerina Valle, MD, Caja Petrolera de Salud - Bolívia
 - Juan Carlos Serrano Casas, MD, Universidad Central de Venezuela

Maiores informações sobre as Guias da ASH para TEV: www.hematology.org/VTE