

# Os novos anticoagulantes orais na prática clínica

## *The new oral anticoagulants in clinical practice*

Tereza Augusta Grillo<sup>1</sup>, Reynaldo de Castro Miranda<sup>1</sup>

DOI: 10.5935/2238-3182.20140132

### RESUMO

Na tradição mitológica grega, Cila e Caribdis eram dois monstros marinhos que moravam nos lados opostos do estreito de Messina, entre a Calábria e a Sicília na Itália. Navegar nesse mar tornava-se extremamente difícil, desde que esses monstros estavam muito próximos, e tentar se afastar de Cila implicava passar muito próximo de Caribdis, e vice-versa. Esse cenário imaginário bem retrata a dificuldade que se encontra na prática clínica quando, no complexo cenário do mundo real, pesando entre o benefício e o risco, deve-se indicar a anticoagulação aos pacientes.<sup>1</sup> Os antagonistas da vitamina K foram a única classe de anticoagulantes orais disponíveis para os médicos por décadas. No entanto, com a recente entrada no mercado nacional de novos anticoagulantes orais, como dabigatran, rivaroxaban e apixaban, os clínicos têm agora uma escolha mais ampla. Este artigo busca fornecer uma revisão concisa desses novos medicamentos e uma abordagem prática para o seu uso clínico.

**Palavras-chave:** Fármacos Hematológicos; Anticoagulantes.

<sup>1</sup> Médica(o) Eletrofisiologista. Hospital Universitário São José. Belo Horizonte, MG – Brasil.

### ABSTRACT

*In the tradition Greek mythological, Scylla and Charybdis were two sea monsters placed on opposite sides of the strait of Messina, between Calabria and Sicily in Italy. To navigate at this sea was extremely difficult since these monsters were very close to each other and attempts to avoid Scylla implied passing very closed to Charybdis and vice versa. This imaginary scenario well depicts the difficulties that a practicing physician may encounter when, in the complex setting of "real-world" assessing between benefits and risks, should recommend the anticoagulation for ours patients.<sup>1</sup> Vitamin K antagonists were the only class of oral anticoagulants available to clinicians for decades. However, given the recent approval and availability of new oral anticoagulants, such as dabigatran, rivaroxaban and apixaban, clinicians now have a broader choice. This article provides a concise review of these medications and a practical approach to their clinical use.*

**Key words:** Hematologic Agents; Anticoagulants.

## INTRODUÇÃO

O tromboembolismo venoso e a fibrilação atrial são duas doenças bastante prevalentes no mundo contemporâneo e que partilham entre si a necessidade a longo prazo da anticoagulação.

Por mais de meio século, os antagonistas da vitamina K (varfarina e acenocumamol) eram os únicos anticoagulantes disponíveis na apresentação oral. No entanto, grandes dificuldades para a obtenção de anticoagulação ideal sempre existiram

*Instituição:*  
Hospital Universitário São José  
Belo Horizonte, MG – Brasil

*Endereço para correspondência:*  
Tereza Augusta Grillo  
E-mail: tagrillo@hotmail.com

com esses medicamentos e essas dificuldades são atribuídas a uma farmacocinética e farmacodinâmica pouco previsíveis, um início de ação lento, uma janela terapêutica estreita, múltiplas interações com outros fármacos e alimentos e considerável variabilidade inter e intraindividual em relação à dose administrada e ao respectivo efeito anticoagulante.<sup>2</sup> Portanto, torna-se necessária constante monitorização laboratorial da coagulação e o consequente ajuste contínuo da dose, de forma a evitar os riscos hemorrágicos e trombóticos associados à anticoagulação inadequada. Metanálise revelou que 44% de complicações hemorrágicas com a varfarina foram associadas à razão de normalização internacional (RNI) supratrapêutica e que 48% dos eventos tromboembólicos ocorreram com leituras subtrapêuticas.<sup>3</sup>

Diante de tantos obstáculos, o que se observava e se observa na prática clínica é a subutilização desses medicamentos, mesmo nas situações em que estão formalmente indicadas. Assim, a necessidade de anticoagulantes orais igualmente eficazes, mas com melhor perfil de segurança e mais facilidade de utilização, conduziu ao desenvolvimento dos novos anticoagulantes orais (NACO), que têm como alvo os fatores de coagulação-chave, tais como Xa e IIa (trombina) (Figura 1).

## DABIGATRANA

Etexilatode dabigatrana é um pró-fármaco que é rapidamente convertido no seu composto ativo, dabigatran-

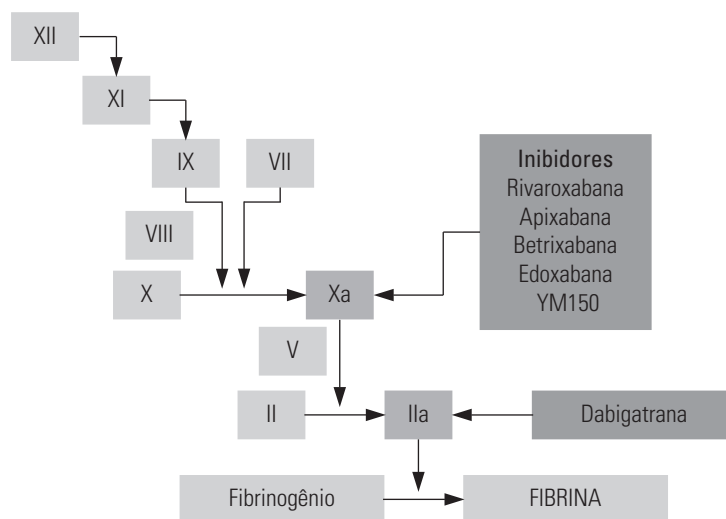
na, primariamente por esterases plasmáticas e pequena proporção sendo convertida no fígado. Esse composto ativo, de forma competitiva e reversível, se liga ao sítio ativo da trombina (fator IIa) livre e ligada ao coágulo, impedindo, assim, a sua atividade pró-coagulante.<sup>4</sup>

Perfil farmacocinético e farmacodinâmico é detalhado na Tabela 1.

Possui pouca interação com as drogas que envolvem o citocromo P450. Deve-se evitar seu emprego em conjunto com a quinidina, verapamil e claritromicina, que aumentam seus níveis séricos, ou indutores da p-glicoproteínas (p-gP), como a rifampicina, que diminuem seus efeitos.

Em todos os ensaios clínicos, aproximadamente 10% dos pacientes apresentaram dispepsia grave em comparação com 5,8% do grupo com a varfarina, levando à interrupção da droga em 21% dos pacientes. Isso é possivelmente devido ao núcleo de ácido tartárico da dabigatrana, necessário para criar pH baixo para a sua absorção.

No estudo RE-LY, aproximadamente 0,8% dos pacientes do grupo da dabigatrana tiveram infarto do miocárdio em comparação com 0,64% do grupo da varfarina (p=0,09 para 110 mg e p=0,12 para 150 mg); patogênese não é clara. Em metanálise, a terapia com a dabigatrana aumentou o risco de infarto do miocárdio, morte cardíaca ou angina instável em comparação com o grupo-controle, porém a magnitude do aumento foi pequena em comparação com o benefício de prevenção do acidente vascular cerebral isquêmico (AVC).<sup>5</sup>



**Figura 1** - Cascata da Coagulação: do ponto de vista didático a representação esquemática das vias intrínseca e extrínseca, e o mecanismo de ação dos novos anticoagulantes

É aprovada para o uso na prevenção de AVC e embolia sistêmica em pacientes adultos com fibrilação atrial não valvular e na prevenção primária de tromboembolismo venoso em pacientes adultos que foram submetidos à cirurgia ortopédica de grande porte.

Ensaio clínico que avaliaram a sua segurança e eficácia:

- prevenção de AVC e embolia sistêmica em FA não valvular:

RE-LY<sup>6</sup> foi um ensaio de não inferioridade que avaliou a dabigatrana em 110 ou 150 mg duas vezes por dia em comparação com a varfarina em dose ajustada, visando ao RNI de dois a três em 18.113 pacientes com FA não valvular e risco intermediário de tromboembolismo.

O AVC (incluindo AVC hemorrágico) ou taxa de embolia sistêmica por ano foi menor com a dose de 150 mg de dabigatrana (1,11%;  $p < 0,001$  para a superioridade) e equivalente com a dose de 110 mg (1,53%;  $p < 0,001$  para não inferioridade) em comparação com a varfarina (1,69%). A superioridade da dose de 150 mg foi vista apenas quando comparados com pacientes em uso da varfarina e com controle inadequado de sua anticoagulação (definido como RNI no intervalo-alvo  $< 65\%$  do tempo de controle).

A taxa anual de sangramento maior, definido como a redução de pelo menos 2 g/dL da hemoglobina, transfusão de pelo menos duas unidades de sangue ou sangramento sintomático em uma área ou órgão crítico, com a dose de 150 mg, não foi diferente daquela com a varfarina (3,11% vs 3,36%,  $p = 0,31$ ), mas foi menor com a dose de 100 mg (2,71%,  $p = 0,003$ ).

As taxas de AVC hemorrágico com doses de 110 e 150 mg da dabigatrana foram significativamente menores do que com a varfarina (0,12% e 0,10% vs 0,38%;  $p < 0,001$ ), assim como os índices de hemorragia intracraniana (0,23% e 0,30% vs 0,74%;  $p < 0,001$ ).

- tratamento de tromboembolismo venoso agudo:

O estudo RE-COVER<sup>7</sup> avaliou pacientes com TEV agudo comparando seis meses de tratamento com a dabigatrana 150 mg duas vezes ao dia ou varfarina dose ajustada após heparina não fracionada (HNF) inicial ou heparina de baixo peso molecular (HbPM). A incidência de TEV sintomático recorrente e mortes foi de 2,4% (2,3% para TEV e 0,1% de mortes) em pacientes tratados com a dabigatrana vs 2,1% (1,9% TVE e 0,2% de mortes) em pacientes tratados com a varfarina ( $p < 0,001$  para não inferioridade). A incidência de todos os eventos de sangramento foi menor no grupo da dabigatrana (16,1% vs 21,9%),

no entanto, as taxas de sangramento grave foram semelhantes nos grupos da dabigatrana e varfarina (1,6% vs 1,9%). Estão em andamento dois estudos fase III (RE-SOLVE e RE-MEDY) para o tratamento a longo prazo e prevenção secundária de TEV.<sup>8</sup>

- profilaxia de TEV no pós-operatório de artroplastia total de joelho:

Foi comparada a dabigatrana na dose de 150 ou 220 mg/dia, iniciando-se com a metade da dose uma a quatro horas no pós-operatório, com a enoxaparina. No estudo europeu RE-MODEL<sup>9</sup> foram dados 40 mg de enoxaparina/dia durante seis a 10 dias, sendo a primeira dose dada na noite anterior à cirurgia e no estudo norte-americano RE-MOBILIZE<sup>10</sup> a enoxaparina foi dada na dose de 30 mg duas vezes ao dia, iniciando na manhã após a cirurgia e mantida por 12-15 dias. Os dados entre os estudos foram conflitantes, sendo demonstrado que a dabigatrana foi estatisticamente não inferior à enoxaparina no estudo europeu (TEV ou morte foi 37,7-37,5% TEV e 0,2% morte no grupo da enoxaparina e 36,4% grupo de 220 mg/dia da dabigatrana – TEV 36,2% e morte 0,2%;  $p = 0,0003$  para não inferioridade), porém no estudo americano não foi estabelecida a não inferioridade (TVE sem mortes na enoxaparina 25,3% vs 31,1% no grupo da dabigatrana 220 mg/dia com  $p = 0,02$  para inferioridade). As diferenças na eficácia entre os dois estudos podem ser devidas aos diferentes esquemas de dosagem de enoxaparina, sendo o americano com dose mais alta e duração mais longa. Pode ser que nesse cenário a dabigatrana não seja uma opção profilática igualmente eficaz, sendo autorizado nessa situação pela Agência Europeia de Medicamentos, Produtos de Saúde do Canadá, pela ANVISA Brasil e não nos EUA. Em relação ao sangramento maior, a incidência não foi estatisticamente diferente entre os comparadores dos dois estudos.

- profilaxia de TEV no pós-operatório de artroplastia total de quadril:

Os estudos RE-NOVATE III<sup>11</sup> e RE-NOVATE III<sup>12</sup> compararam a dabigatrana nas doses de 150 ou 220 mg/dia (dose de 150 mg apenas no primeiro), sendo iniciado com ½ dose após 1-4 horas da cirurgia, com a enoxaparina 40 mg/dia iniciando na noite anterior à cirurgia, para tratamento de 28 a 35 dias. Os resultados entre os comparadores pra TEV e mortes foram de não inferioridade para a dabigatrana e em ambos os estudos não houve diferença nas principais taxas de sangramento.

**Tabela 1** - Propriedades comparativas da varfarina, dabigatrana, rivaroxabana e apixabana

Característica	Varfarina	Dabigatrana	Rivaroxabana	Apixabana
Alvo	Vitamina K	Fator IIa	Fator Xa	Fator Xa
Biodisponibilidade	> 95%	6,5%	>80%	50%
Ligação proteínas plasmáticas	97%	34-35%	92-95%	87%
Meia-Vida (h)	40	14-17	5-9 9-13 (idosos)	10-14
Eliminação	92% renal	80% renal 20% hepática	66% hepática 33% renal	27% renal 63% hepática
Monitorização	RNI	não precisa	não precisa	não precisa
Efeito pico (h)	72-96	2	2-4	3-4
Antídoto	Vitamina K	nenhum	nenhum	nenhum
Reversão hemodíalise	não	sim	não	não

## RIVAROXABANA

É um inibidor direto oral do fator Xa e que tem posologia única diária. Perfil farmacocinético e farmacodinâmico é apresentado na Tabela 1. É aprovado nos EUA, na Europa, no Canadá e no Brasil para uso na prevenção primária de TEV em pacientes adultos que foram submetidos à cirurgia ortopédica de joelho e quadril, na prevenção de AVC e embolia sistêmica em pacientes com FA não valvular, para o tratamento da trombose venosa profunda (TVP) e embolismo pulmonar (EP) e para reduzir o risco de TVP recorrente e EP após o tratamento inicial.

Ensaios clínicos que avaliaram sua segurança e eficácia:

- profilaxia de TEV nos pós-operatório de artroplastia total de quadril:

Estudos clínicos comparando a rivaroxabana com a enoxaparina para a prevenção da trombose venosa profunda e embolia pulmonar (RECORD) encontraram superioridade da rivaroxabana.

No RECORD-113 e no RECORD-214 comparou-se a rivaroxabana 10 mg/dia iniciada seis a oito horas após o término da cirurgia, mantida por 31-39 dias, com a enoxaparina 40 mg/dia administrada 12 horas antes da cirurgia e reiniciada 6-8 horas após, mantida por 10-14 dias. O resultado primário de eficácia de TEV e mortalidade no RECORD-1 foi de 1,1% (1% TEV e 0,1% morte) no grupo da rivaroxabana e de 3,7% (3,5% de TEV e 0,2% morte) no grupo da enoxaparina ( $p < 0,001$ ). No RECORD-2 as taxas foram de 2% (1,8% TVE e 0,2% morte) no grupo da rivaroxabana e 9,3% (TVE 8,6% e morte 0,7%) no grupo da enoxaparina ( $p < 0,0001$ ). Quanto à segurança, não houve diferença significativa na incidência

de sangramento maior entre os grupos da rivaroxabana e da enoxaparina (RECORD-1: 0,3% vs 0,1%,  $p=0,18$  e no RECORD-2: <0,1% em ambos os grupos de tratamento).

- profilaxia de TEV nos pós-operatório de artroplastia total de joelho:

Os estudos RECORD-315 foram comparados à rivaroxabana 10 mg/dia iniciada 6-8 horas após a cirurgia, mantida por 10-14 dias, com a enoxaparina 40 mg/dia iniciada 12 horas antes da cirurgia. No RECORD-416 a dose testada da enoxaparina foi de 30 mg a cada 12 horas, iniciada 12 a 24 horas após a cirurgia. O resultado de eficácia primária da TEV e morte no prazo de 17 dias após a cirurgia foi no grupo da rivaroxabana de 9,6% (TEV todos, nenhuma morte) e 18,9% (18,7% TEV e 0,2% morte) no grupo da enoxaparina ( $p < 0,001$ ). No RECORD-4 encontraram-se 6,9% (6,7% TEV e 0,2% morte) no grupo da rivaroxabana e 10,1% (9,8% TEV e 0,3% morte) no grupo da enoxaparina ( $p=0,0118$ ). Quanto à segurança, não houve diferença na incidência de sangramento maior entre os grupos (RECORD-3: 0,6% vs 0,5% e RECORD-4: 0,7% vs 0,3%,  $p=0,11$ ).

- no tratamento da TEV aguda: trombose venosa profunda e embolia pulmonar:

O estudo EINSTEIN17 e o estudo EINSTEIN-PE18 foram semelhantes e avaliaram a mesma dose de rivaroxabana vs enoxaparina/AVK, com a diferença de que no segundo foram avaliados pacientes com embolia pulmonar aguda sintomática, com ou sem trombose venosa profunda. No grupo da rivaroxabana a dose foi de 15 mg duas vezes ao dia durante três semanas, seguida por 20 mg/dia por três a seis meses, podendo ser usada por seis a 12 meses como redução adicional do risco de recorrência, compa-

rado com o esquema enoxaparina seguido do AVK por três, seis e 12 meses. Os resultados de eficácia em relação ao TEV recorrente foram não inferiores para a terapia com a rivaroxabana. EINSTEIN 2,1% vs 3,0%;  $p < 0,001$  e no EINSTEIN-PE 2,1% vs 1,8%;  $p = 0,003$  para não inferioridade. Quanto à segurança, as taxas de sangramento maior ou clinicamente relevantes foram similares em ambos os grupos.

- na prevenção do AVC e embolia sistêmica em pacientes com FA não valvular:

O estudo ROCKET AF (Rivaroxaban once daily oral direct Factor X a inhibition compared with vitamin K antagonist for the prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation)<sup>19,20</sup> – clínico de não inferioridade – comparou a rivaroxabana 20 mg/dia (15 mg/dia para pacientes com clearance da creatinina de 30-49 mL/min por 1,73 m<sup>2</sup>) com a varfarina (RNI alvo de 2-3) em mais de 14.000 pacientes com FA não valvular. Comparando com o RE-LY, em que 2/3 dos pacientes tinham escore de CHADS<sub>2</sub> < 2, no Rocket AF os pacientes para inclusão deveriam ter história de AVC, AIT ou embolismo sistêmico ou pelo menos dois fatores de risco independentes para o AVC (escore de CHADS<sub>2</sub>: fatores ICC ou FEVE < 40%, HAS, diabetes ou história de AVC ou AIT). Os resultados de eficácia primária para a ocorrência de AVC e embolia sistêmica demonstraram que a rivaroxabana foi não inferior à varfarina (2,1% vs 2,4% ao ano;  $p < 0,001$ ). Em relação à segurança, não houve diferença entre os pacientes que tomaram a rivaroxabana e aqueles que receberam a varfarina (14,9% vs 14,5% por 100 pacientes/ano;  $p = 0,44$ ) ou para os eventos hemorrágicos maiores (3,6% vs 3,4% por 100 pacientes/ano;  $p = 0,58$ ). Além disso, as taxas de hemorragia intracraniana e hemorragia fatal foram mais baixas no grupo da rivaroxabana (0,4% vs 0,8%,  $p = 0,003$  e 0,5% vs 0,7%,  $p = 0,02$ , respectivamente).

## APIXABANA

É um potente inibidor oral direto, reversível do fator Xa. Perfil farmacocinético e farmacodinâmico é apresentado na Tabela 1. É aprovado na Europa, no Canadá e no Brasil para uso na prevenção primária de TEV em pacientes adultos que foram submetidos à cirurgia ortopédica de joelho e quadril e na prevenção de AVC e embolia sistêmica em pacientes com FA não valvular. Nos EUA é aprovado apenas para esta última indicação.<sup>21</sup>

Ensaio clínico que avaliaram sua segurança e eficácia:

- profilaxia de TEV no pós-operatório de artroplastia total de joelho:

A apixabana na dose de 2,5 mg duas vezes ao dia, iniciada 12 a 24 horas após a cirurgia, foi comparada com a enoxaparina em dois estudos: ADVANCE-122 30 mg duas vezes ao dia, iniciada igual à apixabana e ADVANCE-223 40 mg/dia, iniciada 12 horas antes da cirurgia. Todos os tratamentos foram continuados por 10-14 dias. O resultado primário de eficácia para TEV e mortalidade no ADVANCE-1 foi de 9% (8,8% TVE e 0,2% morte) no grupo apixabana e de 8,8% (8,6% TEV e 0,2% morte) com a terapia com a enoxaparina ( $p = 0,06$  para não inferioridade). Observaram-se resultados diferentes no ADVANCE-2, talvez relacionados à diferença na dosagem da enoxaparina dos dois estudos, encontrando incidência de TEV e mortalidade em 15% (14,9% TEV e 0,1%) no grupo do apixabana e 24% (todos TEV, sem morte) no grupo da enoxaparina ( $p < 0,0001$ ). Em relação à segurança a incidência combinada de hemorragia grave e sangramento maior clinicamente relevante no ADVANCE-1 foi menor no grupo da apixabana (2,9% vs 4,3% grupo da enoxaparina,  $p = 0,03$ ), mas equivalente no ADVANCE-2 (3,5% vs 4,8%;  $p = 0,09$ ).

- profilaxia de TEV no pós-operatório de artroplastia total de quadril:

No ADVANCE-3<sup>24</sup> comparou-se apixabana 2,5 mg duas vezes ao dia, iniciada 12 a 24 horas após a cirurgia, com a enoxaparina 40 mg/dia, iniciada 12 horas antes da cirurgia. Ambos os grupos foram continuados por 35 dias após a cirurgia. O desfecho primário de eficácia de TEV e mortalidade por todas as causas foi de 1,4% no grupo da apixabana e 3,9% no grupo da enoxaparina ( $p < 0,001$ ), sem diferenças na incidência de hemorragia importante (4,8% vs 5,0%;  $p = 0,72$ ).

- na prevenção de AVC e embolia sistêmica em pacientes com FA não valvular:

A avaliação foi feita em dois grandes estudos: AVERROES<sup>25</sup>, que comparou a apixabana 5 mg duas vezes ao dia com o ácido acetilsalicílico (AAS) na dose de 81-324 mg/dia em pacientes com contraindicação para o uso do AVK e ARISTOTLE<sup>26</sup>, comparando apixabana 5 mg duas vezes ao dia com a varfarina (objetivo de RNI de 2-3). A média do CHADS<sub>2</sub> foi de 2,1 e no grupo da varfarina o percentual médio do tempo na faixa terapêutica foi de 66%. O primeiro estudo foi interrompido antes do previsto, devido à superioridade da apixabana em comparação ao AAS, quanto ao desfecho



primário de eficácia de qualquer tipo de AVC ou embolia sistêmica (1,6% vs 3,7% ao ano;  $p < 0,001$ ). Igualmente no segundo estudo, a apixabana mostrou-se superior em comparação à varfarina (1,27% vs 1,60% ao ano;  $p = 0,01$ ). No estudo AVERROES não houve diferença entre a taxa de sangramento maior por ano (apixabana 1,4% vs 1,2% com o AAS;  $p = 0,57$ ), tendo sido menor no grupo da apixabana no estudo ARISTOTLE (2,1% vs 3,1% grupo da varfarina;  $p < 0,001$ ).

## POSOLOGIA E DOSES PARA PREVENÇÃO DE AVC NOS PACIENTES COM FA NÃO VALVULAR – INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

### Dabigatrana

Recomenda-se a dose de 150 mg duas vezes ao dia. Para pacientes com risco potencial maior de sangramento: idade  $\geq 75$  anos, pontuação no CHADS<sub>2</sub>  $\geq 3$ , comprometimento moderado da função renal (Clcr 30-50 mL/min), sangramento prévio gastrointestinal ou uso concomitante com inibidores de P-gp (transportador de efluxo glicoproteína P), a dose recomendada é de 110 mg duas vezes ao dia.

Sua concentração plasmática aumenta com fortes inibidores de P-gp: amiodarona, verapamil, quinidina, claritromicina e cetoconazol e reduz com indutores potentes: rifampicina, carbamazepina, fenitoína. Também lembrar que inibidores da bomba de prótons aumentam o pH gástrico e reduz a absorção da droga em 12,5%, fenômeno este que não se demonstrou afetar a sua eficácia.

Paciente em uso da dabigatrana para mudar de AC: no caso de AC parenteral devem-se aguardar 12 horas da última tomada para iniciar com o AC parenteral e se quiser mudar do parenteral para o oral deve-se administrar a dose da dabigatrana 0-2 horas antes do horário que receberia a dose parenteral. Na troca da varfarina para o dabigatrana deve-se interromper o AVK e iniciar a dabigatrana logo que o RNI  $< 2,0$ .<sup>27,28</sup> Ao converter pacientes com os NACOs para a varfarina, deve-se manter o uso concomitante das duas drogas por 48 horas, para alcançar-se o RNI terapêutico.

### Rivaroxabana

É metabolizada pelo citocromo (CYP) P-450, predominantemente realizado pela enzima CYP3A4 (CYP3A4,

CYP3A5 e CYP2J2). A coadministração de fármacos que utilizam essa via de metabolização, como o ketaconazol, fluconazol, itraconazol, posaconazol, triazolicos e inibidores de proteases (ritonavir), pode aumentar sua biodisponibilidade e favorecer sangramentos. Os indutores fortes do CYP3A4 e glicoproteína-P como fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, rifampicina e erva de são João reduzem a concentração da droga e seu efeito anticoagulante; no caso de necessidade de um anticonvulsivante, preferencialmente utilizar o topiramato. A biodisponibilidade da droga diminui com a ingesta sem alimentos (66%). A dose recomendada é de 20 mg/dia para pacientes com Clcr  $\geq 50$  mL/minuto. A mudança de terapia com anticoagulantes segue a orientação anteriormente descrita.<sup>29,30</sup>

### Apixabana

Metabolização pelo citocromo P-450 e gp-P segue as mesmas orientações de interações da rivaroxabana. Deve-se lembrar, em razão do aumento de risco de hemorragia para qualquer NACO, de não se recomendar o uso concomitante de drogas AC. É necessário muito cuidado com o uso associado com anti-inflamatórios não esteroides e inibidores de agregação plaquetária, dado o aumento de risco de hemorragia maior. A dose recomendada é de 5 mg duas vezes ao dia; em situações com pelo menos duas características presentes (idade  $\geq 80$  anos ou peso  $\leq 60$  kg ou creatinina sérica  $> 1,5$  mg/dL) a dose recomendada é de 2,5 mg duas vezes ao dia. A mudança de terapia AC segue as orientações gerais anteriormente apresentadas.<sup>31,32</sup>

## ABORDAGEM DOS PACIENTES EM USO DOS NOVOS ANTICOAGULANTES ORAIS NO PERÍODO PERIOPERATÓRIO OU NA VIGÊNCIA DE SANGRAMENTO

### Cirurgia eletiva

É importante interromper temporariamente a droga, avaliar o risco de hemorragia em relação ao procedimento cirúrgico e avaliar a função renal.<sup>33</sup>

Procedimentos com risco de sangramento padrão incluindo colonoscopia, procedimentos laparoscópicos sem complicações e quaisquer aspirações que não envolvam o canal medular, orienta-se:

- **Clcr > 50 mL/minuto:** dabigatrana deve ser interrompida pelo menos 48 horas antes do procedimento. Rivaroxabana e apixabana, interromper pelo menos 24 horas antes do procedimento;
- **Clcr < 50 mL/minuto:** dabigatrana interrompida pelo menos 72 horas e a rivaroxabana e apixabana 48 horas antes do procedimento.

Procedimentos com alto risco de sangramento incluem cirurgia cardíaca, implante de marca-passo ou desfibriladores, neurocirurgia, cirurgia de grande porte oncológica/urológica/vascular, punção lombar, etc.

- **Clcr > 50 mL/minuto:** dabigatrana, rivaroxabana e apixabana devem ser suspensas 48 horas antes;
- **Clcr < 50 mL/minuto:** dabigatrana, rivaroxabana e Apixabana devem ser suspensas pelo menos quatro dias antes do procedimento.

## Cirurgia de emergência

Idealmente, a intervenção cirúrgica deve ser adiada para o tempo estimado em que as drogas perdem seu efeito. Nessa situação, pode se fazer necessário o monitoramento da coagulação e, apesar de não se dispor de métodos específicos para determinar o efeito anticoagulante dessas drogas, alguns testes são potencialmente úteis.<sup>34</sup> Em muitos casos (mas não em todos), tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA) normal sugere que a função hemostática não está prejudicada pela dabigatrana. E um tempo de protrombina (TP) normal ou ausência de antifator Xa, de modo semelhante, exclui disfunção hemostática causada pela rivaroxabana ou apixabana.

## Complicações hemorrágicas

A falta de agentes específicos que revertem o efeito anticoagulante dessas novas drogas AC complica a abordagem de eventos hemorrágicos ou a reversão da anticoagulação periprocedimento. Avaliar a gravidade da hemorragia é um ponto crucial para a tomada de conduta.<sup>35</sup>

**Sangramento menor**, como epistaxe e equimoses, pode ser tratado sintomaticamente (cauterização ou tamponamento nasal). A decisão de realizar a próxima dose do medicamento vai depender das comorbidades e avaliação dos riscos de descontinuação da droga. Em pacientes com função renal normal, a

maior parte do efeito anticoagulante deve se dissipar no prazo de 48 horas.

**Sangramento moderado**, como hemorragia digestiva alta ou mais baixa, pode ser controlada com a retirada do AC, monitorização clínica, transfusão de sangue, se necessário, e tratamento dirigido para a etiologia.

**Sangramentos maiores** com risco de morte exigem tratamento agressivo em unidade de terapia intensiva, retirada do AC, compressão mecânica se acessível, reposição volêmica e transfusão de sangue. Tem sido orientada a transfusão de plasma fresco congelado e transfusão de concentrado de hemácias.<sup>36</sup> Porém, não há qualquer evidência para apoiar o uso do plasma fresco congelado nessa situação. Ele pode ser útil em casos de depleção de fatores da coagulação, mas não efetivamente inverte a inibição dos fatores da coagulação.<sup>37</sup>

A lavagem gástrica ou a administração de carvão ativado por via oral (ou, em alguns casos, ambos) pode reduzir a absorção da droga ingerida se feita dentro de 2-3 horas. Hemodiálise deve ser considerada, especialmente em pacientes com insuficiência renal, no caso da dabigatrana, tendo em conta que apenas 35% estão ligados às proteínas plasmáticas e 60% delas podem ser removidas com essa medida.

Até o momento, nenhum agente específico tem invertido o sangramento excessivo em pacientes usando os NACOs. No entanto, em virtude das suas capacidades pró-coagulantes, agentes hemostáticos inespecíficos têm sido sugeridos para utilização na reversão de hemorragia grave resultante dessas drogas:

- **fator VIIa recombinante:** ativando o fator X ele inicia a formação de trombina. Em modelos animais ele diminui o tempo de sangramento, mas não reverte o efeito anticoagulante na maioria dos outros testes de coagulação. Não existem estudos controlados, aleatórios, que confirmem o seu benefício nessas situações e é preciso ter em mente os seus potenciais efeitos adversos, incluindo a coagulação intravascular disseminada e trombose sistêmica;
- **concentrados de complexo protrombínico (CCP):** existem duas apresentações comerciais que contêm quantidades relativamente grandes de quatro fatores inativos dependentes da vitamina K (fatores pró-coagulantes II, VII, IX e X) que estimulam a formação da trombina. E uma apresentação comercial contendo três fatores inativos (II, IX e X) e o fator VII ativado. Estudo controlado, aleatório, com CCP não ativado mostrou normalização do TP em pacientes com rivaroxabana, mas não conseguiu reverter o TTPA nem o tempo de trombina naqueles pacientes

com dabigatrana.<sup>38</sup> Outro estudo demonstrou que o efeito da dabigatrana foi revertido com o fator VIIa recombinante e com o CCP que tem fator VII ativado.

## CONCLUSÃO

Não há dúvidas de que o advento dos NACOs representa um grande avanço no campo da Medicina. Porém, devem-se ter em mente algumas ponderações ao vislumbrar-se prescrever esse novo grupo de medicamentos. Nem todos os NACOs são superiores em eficácia à varfarina, portanto, em pacientes muito bem controlados com o AVK não haverá benefício com a substituição. Em FA valvular a única droga que pode ser usada é a varfarina. Pacientes com disfunção hepática ou coagulopatias ou insuficiência renal com Clcr <30 mL/m não são bons candidatos aos NACOs. Pela comodidade de tomar 1x dia, a rivaroxabana pode ser melhor escolha. Em pacientes com história de úlcera ou dispepsias, deve-se evitar o uso da dabigatrana, dado a descrição de seus efeitos colaterais gastrintestinais. Em pacientes com história recente de sangramento TGI, a apixabana pode ser melhor escolha, pois tem menor incidência de hemorragia do que as outras duas drogas. Tendo em vista a associação de dabigatrana com tendência a discreto aumento da incidência de infarto do miocárdio, a rivaroxabana ou apixabana deve ser possivelmente considerada nesse subgrupo de pacientes. Por outro lado, em paciente que apresentou AVC em uso da varfarina, uma opção será a dabigatrana ou apixabana, pois são os únicos NACOs com baixa taxa de AVC isquêmico do que a varfarina. Com o passar dos anos teremos mais experiência acumulada com o uso desses novos medicamentos, mas sempre com a visão de que a terapia médica deve ser individualizada.

## REFERÊNCIAS

1. Boriani G, Diembergerl Bissi M, Martignani C. Balancing the risk of hemorrhage vs thromboembolism in patients with atrial fibrillation. *Chest*. 2010; 138(5):1032-3.
2. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G, American College of Chest Physicians. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists. *Chest*. 2008; 133(6 Suppl):S160-98.
3. Oake N, Fergusson DA, Forster AJ, Van Walraven C. Frequency of adverse events in patients with poor anticoagulation: a meta-analysis. *Can Med Assoc J*. 2007; 176(11):1589-94.
4. Stangier J, Rathgen K, Stähle H, Gansser D, Roth W. The pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatranetexilate, a new oral direct thrombin inhibitor. *Br J Clin Pharmacol*. 2007; 64:292-303.
5. Becattini C, Lignani A, Agnelli G. New anticoagulants for the prevention of venous thromboembolism. *Drugs Devel Ther*. 2010; 4:49-60.
6. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009; 361(12):1139-51.
7. Ansell J. Warfarin versus new agents: interpreting the data. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2010; 2010:221-8.
8. Baetz BE, Spinler SA. Dabigatranetexilate ; an oral direct thrombin inhibitor for prophylaxis and treatment of thromboembolic diseases. *Pharmacotherapy*. 2008; 28:1354-73.
9. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, van Dijk CN, Frostick SP, et al. Oral dabigatranetexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. *J Thromb Haemost*. 2007 Nov; 5(11):2178-85.
10. The Re-Moblize writing committee. Oral thrombin inhibitor dabigatranetexilate vs north american enoxaparin regimen for prevention of venous thromboembolism after knee arthroplasty surgery. *J Arthroplasty*. 2009 Jan; 24(1):1-9.
11. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, van Dijk CN, Frostick SP, et al. Dabigatranetexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet*. 2007; 370:949-56.
12. Gomez-Outes A, Terleira-Fernandez AI, Suarez-Gea ML, Vargascastillone E. Dabigatran, Rivaroxaban or Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total hip or knee replacement : systematic review. *BMJ*. 2012 Jun; 344:e3675.
13. Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, Haas S, Huisman MV, Kakkar AK, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med*. 2008; 358(26):2765-75.
14. Kakkar AK, Brenner B, Dahl OE, Eriksson BI, Mouret P, Muntz J, et al. Extended duration rivaroxaban versus short-time enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty : a double-blind, randomized controlled trial. *Lancet*. 2008 Jul 5; 372(9632):31-9.
15. Lassen MR, Ageno W, Borris LC, Lieberman JR, Rosencher N, Bandel TJ, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med*. 2008 Jun 26; 358(26):2776-86.
16. Turpie AG, Lassen MR, Davidson BL, Bauer KA, Gent M, Kwong LM, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty: a randomized trial. *Lancet*. 2009 May 16; 373(9676):1673-80.
17. The Einstein Investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2010; 363:2499-510.
18. The Einstein Investigators. Oral rivaroxaban to treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2012; 366:1287-97.
19. Rocket AF Study investigators. Rivaroxaban—once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation. *Am Heart J*. 2010; 159(3):340-7.



20. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus Warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011 Sep 8; 365(10):883-91.
21. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, Pineo G, Chen D, Portman RJ. Apixaban or enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement. *N Engl J Med*. 2009 Aug 6; 361(6):594-604.
22. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, Pineo G, Chen D, Hornick P et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement: a randomized double-blind trial. *Lancet*. 2010; 375:807-15.
23. Lassen MR, Gallus A, Raskob GE, Pineo G, Chen D, Ramirez LM, et al. Randomized, double-blind comparison of apixaban and enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement. *N Engl J Med*. 2010; 363(26):2487-98.
24. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, Hart R, Golitsyn S, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011 Mar 3; 364(9):806-17.
25. Lopes RD, Alexander JH, Al-Khatib SM, Ansell J, Diaz R, Easton JD, et al. Apixaban for reduction in stroke and other thromboembolic events in atrial fibrillation. *Am Heart J*. 2010; 159:131-9.
26. Eikelboom J, Weitz J. Update on antithrombotic therapy – new anticoagulants. *Circulation*. 2010; 121:1523-32.
27. Pradaxa (bula) Ridgefield, CT. Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals Inc. [Citado em 2014 ago 15]. Disponível em: <http://www.medicinanet.com.br/bula/7902/pradaxa.htm>.
28. Schulman S, Crowther MA. How I treat with anticoagulants em 2012: new and old anticoagulants, and when and how to switch. *Blood*. 2012; 119:3016-23.
29. Xarelto (bula) Titusville, NJ: Janssen Pharmaceuticals, 2011. [Citado em 2014 ago 15]. Disponível em: <http://www.pharmacistimes.com/publications/issue/2011/December2011/A-Closer-Look-at-New-FDA-Actions>
30. Carreiro J, Ansell J. Apixaban, an oral direct factor Xa inhibitor: awaiting the verdict. *Expert Opin Investing Drugs*. 2008; 17(12):1937-45.
31. Mega JL. A new era for anticoagulation in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011; 365:1052-4.
32. Baron TH, Kamath PS, McBane RD. Management of antithrombotic therapy in patients undergoing invasive procedures. *N Engl J Med*. 2013; 368(22):2113-24.
33. Fawole A, Daw HA, Crowther MA. Practical management of bleeding due to the anticoagulants dabigatran, rivaroxaban and apixaban. *Clevel Clin J Med*. 2013; 80(7):443-51.
34. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al. Focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: Na update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Europace*. 2012; 14:1385-413.
35. Wann LS, Curtis AB, Ellenbogen KA, Ellenbogen KA, Lowe JE, Estes M, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 57:1330-7.
36. Crowther MA, Warkentin TE. Managing bleeding in anticoagulated patients with a focus on novel therapeutic agents. *J Thromb Haemost*. 2009; 7(1):107-10.
37. Van Ryn J, Ruehl D, Pripke H, Huel N, Wiene W. Reversibility of the anticoagulation effect of high doses of the direct thrombin inhibitor dabigatran, by recombinant factor VIIa or activated prothrombin complex concentrate. 13<sup>th</sup> Congress of the European Hematology Association. *Hematologica*. 2008; 93(s1):148 abs.0370