

# CIM CRF-PR

## CIM FORMANDO

BOLETIM DO CENTRO DE INFORMAÇÃO SOBRE MEDICAMENTOS

1ª EDIÇÃO/2022

### ANTICOAGULANTES DE USO ORAL

Karin Juliana Bitencourt Zaros

O sangue deve permanecer líquido no interior da vasculatura e, mesmo assim, coagular rapidamente quando exposto a superfícies subendoteliais, em locais de lesão vascular. Em circunstâncias normais ocorre um delicado equilíbrio entre a coagulação e a fibrinólise (degradação do coágulo de fibrina) para impedir tanto trombose quanto hemorragia.<sup>(1)</sup>

Anticoagulação, coagulação, fibrinólise e fibrinogênese (formação de fibrina) interagem em um complexo sistema para exercer hemostasia e manter o fluxo sanguíneo. Doenças próprias desse sistema manifestam-se tanto por hipoatividade e redução da capacidade de estancar sangramentos quanto por hiperatividade e estados protrombóticos.<sup>(2)</sup>

Exemplos de hipocoagulabilidade incluem deficiências de produção de fatores da coagulação (hemofilia, cirrose hepática) e produção anormal ou baixa de plaquetas (púrpuras, hiperesplenismo), enquanto que exemplos de hiperatividade incluem trombose arterial ou venosa.<sup>(2)</sup>

Uma obstrução vascular pode decorrer diretamente da formação de trombo ou de sua liberação, parcial ou total, para outro território, com formação de êmbolos que obstruem vasos. Doenças ocasionadas por

trombose e embolia são denominadas tromboembólicas. Sua repercussão depende da intensidade do fenômeno, acometimento arterial ou venoso, calibre do vaso afetado e função do órgão comprometido.<sup>(2)</sup>

Microtromboses consecutivas ao longo dos anos contribuem também para a evolução de vasculopatia periférica crônica aterosclerótica, sendo o fibrinogênio um constituinte importante da placa aterosclerótica. Trombose aguda sobre essa placa é responsável por manifestações como infarto do miocárdio e angina instável.<sup>(2)</sup>

### FÁRMACOS ANTITROMBÓTICOS

Incluem aqueles que inibem a agregação plaquetária (antiplaquetários), os que inibem a formação de filamentos de fibrina (anticoagulantes) e os que dissolvem coágulos existentes (fibrinolíticos ou trombolíticos). Os antiplaquetários e os anticoagulantes possuem como alvo cada componente da formação de coágulo e podem ser usados para prevenir formação de novos trombos, porém não têm efeito em coágulos já formados. Apenas os trombolíticos podem realmente

## ANTICOAGULANTES DE USO ORAL

dissolver um trombo existente.<sup>(3)</sup>

Os principais fármacos antitrombóticos e seus mecanismos de ação estão representados no Quadro 1.<sup>(2)</sup>

Quadro 1. Classificação e mecanismo de ação dos antitrombóticos.<sup>(2)</sup>

GRUPO	REPRESENTANTES	SÍTIO DA AÇÃO
Antiplaquetários	Ácido acetilsalicílico	Inibição da síntese de tromboxano
	Ticlopidina, clopidogrel, prasugrel e ticagrelor	Inibição de receptores plaquetários de adenosina e outros nucleotídeos, denominados P2Y12
	Dipiridamol	Inibição de fosfodiesterase
Antiplaquetário de uso intravenoso	Tirofibana	Inibição de receptores IIb-IIIa plaquetários
Trombolíticos	Alteplase	É o próprio ativador de plasminogênio
	Tenecteplase	Semelhante à alteplase
Heparina e heparinas de baixo peso molecular (HPBM)*	Heparina e enoxaparina	Ativação de antitrombina III, inativando fatores de coagulação XIIa, XIa, Xa, IXa e trombina (fator II)
Inibidor do fator Xa de uso intravenoso*	Fondaparinux	Inibição do fator Xa
Inibidor dos fatores dependentes de vitamina K*	Varfarina	Antagonismo da regeneração de vitamina K, indispensável para ativação dos fatores de coagulação II, VII, IX e X
Antagonista da trombina*	Dabigatrana	Inibição do fator II
Inibidores do fator Xa de uso oral*	Rivaroxabana, apixabana e edoxabana	Inibição do fator Xa

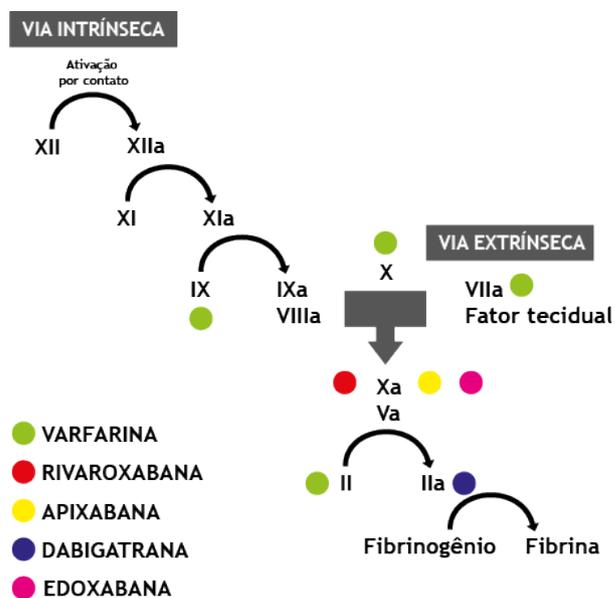
\*fármacos anticoagulantes

## FÁRMACOS ANTICOAGULANTES

Anticoagulantes podem ser divididos em anticoagulantes diretos como heparinas, HBPM, inibidores diretos da trombina (dabigatrana) e inibidores do fator Xa de uso oral (rivaroxabana, apixabana e edoxabana); fondaparinux também inibe esse fator, porém é de uso parenteral. Anticoagulantes indiretos incluem os agentes cumarínicos (como varfarina).<sup>(4)</sup>

A Figura 1 mostra o local de ação dos anticoagulantes de uso oral (dabigatrana, rivaroxabana, apixabana, edoxabana e varfarina).

Figura 1. Local de ação dos anticoagulantes de uso oral.



O fator Xa tem um papel central na cascata de coagulação pois atua como ponto de convergência para as vias intrínseca e extrínseca. A inibição desse fator de coagulação previne a conversão de protrombina em trombina, resultando em menor geração de trombina e de desenvolvimento de trombos.<sup>(5)</sup>

## ABREVIações

AVC: acidente vascular cerebral  
EP: embolismo pulmonar  
ES: embolismo sistêmico  
FANV: fibrilação atrial não valvar  
INR: razão normalizada internacional  
TEV: tromboembolismo venoso  
TVP: trombose venosa profunda

**NESTE BOLETIM SERÃO ABORDADOS APENAS OS ANTICOAGULANTES UTILIZADOS PELA VIA ORAL.**

## ANTICOAGULANTES DE USO ORAL

### AÇÃO INDIRETA:

### VARFARINA

Mecanismo de ação	Inibição do complexo enzimático vitamina K epóxi-redutase (VKOR), bloqueando a regeneração de vitamina K e inibindo, assim, a síntese de fatores de coagulação que dependem dessa vitamina (fatores II, VII, IX e X) e das proteínas anticoagulantes C e S. <sup>(6)</sup> Uma vez que atua de forma indireta, não exerce efeito em coágulos existentes. <sup>(4)</sup>
Indicações	Prevenir a progressão ou a recidiva da TVP aguda ou do EP <sup>(1,5)</sup> após um ciclo inicial de heparina, de HBPM ou de fondaparinux. <sup>(1)</sup> Também previne AVC ou ES em pacientes com fibrilação atrial, válvulas cardíacas mecânicas ou dispositivos de assistência ventricular. <sup>(1,5)</sup>
Posologia	A dosagem deve ser determinada de forma individual. <sup>(4)</sup> A dose habitual de varfarina para pacientes adultos é de 2 a 5 mg ao dia durante dois a quatro dias, seguida de 1 a 10 mg ao dia, conforme indicado pelas medidas da INR. <sup>(1)</sup>  Como os fatores de coagulação envolvidos possuem tempos de meia-vida que variam de 6 a 60 horas, são necessárias várias horas para que seu efeito seja observado. Um efeito terapêutico geralmente é aparente em 24 horas, mas o pico do efeito pode não ser atingido até 2 a 3 dias após a dose. <sup>(4)</sup>  O tratamento com varfarina deve ser monitorado para garantir que a dose esteja fornecendo o efeito necessário nos fatores de coagulação dependentes de vitamina K. <sup>(4)</sup>
Interações	Um dos principais problemas do uso da varfarina são as inúmeras interações medicamentosas e alimentares, sendo que mais de 200 fármacos (incluindo fitoterápicos) podem interferir com o anticoagulante. <sup>(7)</sup>  <b>Aumentam o efeito da varfarina:</b> amiodarona, propranolol, ezetimiba, sinvastatina, omeprazol, ciprofloxacino, fluconazol e metronidazol. <sup>(5,7)</sup> Ácido acetilsalicílico <sup>(7)</sup> (e outros agentes antiplaquetários e anticoagulantes) <sup>(5)</sup> e anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) aumentam o risco de sangramento. <sup>(5,7)</sup> Ingestão alcoólica aguda diminui o metabolismo da varfarina e aumenta seu efeito. <sup>(5,7)</sup>  <b>Diminuem o efeito da varfarina:</b> carbamazepina, barbitúricos, rifampicina, <sup>(5,7)</sup> contraceptivos orais contendo estrogênio. <sup>(5)</sup> Alimentos ricos em vitamina K (vegetais, chá-verde, bife de fígado). <sup>(7)</sup>
Reações adversas	Sangramento em qualquer sítio <sup>(1,5,7)</sup> (muito influenciado pela sensibilidade do paciente e por fatores de risco). <sup>(7)</sup> Necrose, gangrena cutânea. <sup>(1,5,7)</sup> Hepatite, icterícia e colestase. <sup>(5,7)</sup>
Gravidez e lactação	Segundo a bula do medicamento de referência no Brasil para varfarina, Marevan® (Farmoquímica), sua categoria de risco na gravidez é X e não deve ser utilizada por mulheres grávidas ou que possam engravidar. <sup>(6)</sup> De acordo com a literatura, seu uso durante a gestação deve ser evitado e deve ser prescrita outra alternativa. <sup>(6)</sup> Os riscos potenciais para o feto incluem sangramento e teratogenicidade. <sup>(1,5)</sup>  Baseado em dados limitados disponíveis, não é provável que a terapia com varfarina seja um risco à saúde de lactentes. A decisão sobre amamentar deve ser feita de forma cuidadosa e após levar em consideração outras alternativas disponíveis. <sup>(5)</sup>

#### Orientações ao paciente

Deve ser administrada no mesmo horário todos os dias, com ou sem alimentos,<sup>(5)</sup> porém a presença de alimento no trato gastrointestinal diminui sua taxa de absorção.<sup>(1)</sup>

Caso esqueça de tomar uma dose, esta deve ser administrada assim que possível no mesmo dia; uma dose dupla de varfarina não deve ser administrada no dia seguinte para compensar a dose esquecida.<sup>(5)</sup>

Monitoramento laboratorial de fatores de coagulação do paciente permitem acompanhar a extensão da anticoagulação e sua adesão ao tratamento.<sup>(1)</sup>

Variações nos genes responsáveis pelo metabolismo de varfarina ou por sua resposta farmacodinâmica (CYP2C9 e VKORC1) podem afetar a dosagem necessária do fármaco.<sup>(5)</sup>

Em pacientes com variantes comuns no gene CYP2C9 (definidas como CYP2C9\*2 e CYP2C9\*3), há risco aumentado de anticoagulação excessiva e sangramento.<sup>(5)</sup> Essas variantes codificam uma enzima com atividade reduzida e, por isso, estão associadas a concentrações maiores do fármaco e redução das exigências de dose de varfarina.<sup>(1)</sup>

As variantes VKORC1 são mais prevalentes, principalmente em pacientes asiáticos, seguidos de norte-americanos brancos e negros; nesses pacientes, a exigência posológica de varfarina é diminuída.<sup>(1)</sup>

#### Legenda:

**CYP2C9** = isoenzima 2C9 do citocromo P450 (CYP), a principal responsável pelo metabolismo da varfarina.

**VKORC1** = subunidade 1 do complexo vitamina k epóxi-redutase enzima que participa do ciclo da vitamina k.

## AÇÃO DIRETA:

### Inibidor direto da trombina

#### DABIGATRANA

Mecanismo de ação	Bloqueio de modo competitivo e reversível do local ativo da trombina livre ou ligada a coágulo. <sup>(1,7)</sup> Isso bloqueia a conversão mediada pela trombina do fibrinogênio em fibrina, a ativação da coagulação por retroalimentação e a ativação plaquetária. <sup>(1)</sup>
Indicações	Profilaxia de TEV em pacientes submetidos a cirurgia ortopédica eletiva e prevenção de AVC e ES em pacientes com FANV. <sup>(1,4,5,6)</sup> Tratamento de TVP e EP após tratamento inicial com anticoagulante parenteral por cinco <sup>(1,4)</sup> a 10 dias. <sup>(4)</sup>
Posologia	<b>Pacientes ortopédicos:</b> dose inicial de 110 mg uma a quatro horas após o término da cirurgia, seguida de 220 mg uma vez ao dia por 10 dias após cirurgia de joelho e 28 a 35 dias após cirurgia de quadril. <sup>(4,5,6)</sup> <b>Fibrilação atrial e tromboembolismo venoso:</b> dose usual de 150 mg duas vezes ao dia. <sup>(4,5,6)</sup>
Interações	Não deve ser administrado com outros fármacos que afetam a coagulação (anticoagulantes e trombolíticos). Deve ser usado com cautela com antiplaquetários, AINES e inibidores da recaptção de serotonina e noradrenalina, uma vez que o risco de sangramento pode ser aumentado. Como dabigatran é substrato da glicoproteína P, podem ocorrer interações com fármacos que afetam sua função, como rifampicina, amiodarona, cetoconazol, claritromicina. <sup>(4,5)</sup>
Reações adversas	Sangramento, <sup>(1,4,5,7)</sup> distúrbios gastrointestinais. <sup>(4,5,7)</sup>
Gravidez e lactação	Categoria C. <sup>(5, 9)</sup> Deve ser evitado em mulheres grávidas e lactantes por conta da falta de dados e experiência clínica. <sup>(5,6,9)</sup>
Orientações ao paciente	Tomar as cápsulas com um copo cheio de água com ou sem alimentos. As cápsulas devem ser ingeridas inteiras, não devem ser quebradas, mastigadas ou abertas. Se uma dose for esquecida, tomar assim que possível no mesmo dia. “Pular” a dose esquecida se ela não for tomada pelo menos seis horas antes da próxima dose. Não dobrar a dose quando uma for esquecida. <sup>(5,6)</sup>

### Inibidores diretos do fator Xa

Seu mecanismo de ação envolve a inibição direta, reversível e seletiva do fator Xa.<sup>(5,6,7)</sup> Com essa inibição, a geração de trombina e o desenvolvimento de trombos são diminuídos, levando à inibição indireta da agregação plaquetária.<sup>(6)</sup>

A rivaroxabana, a apixabana e a edoxabana são licenciadas para a prevenção de AVC em pacientes com fibrilação atrial, bem como para tratamento de TVP aguda ou de EP. Para essa última indicação, a edoxabana só é indicada depois de um ciclo mínimo de tratamento de cinco dias com anticoagulante parenteral (heparina, HBPM ou fondaparinux). Em contrapartida, a rivaroxabana e a apixabana podem ser administradas imediatamente.<sup>(1,4,5,6)</sup>

A rivaroxabana e a apixabana também são licenciadas para trombotprofilaxia pós-operatória em pacientes submetidos a artroplastia de quadril ou de joelho.<sup>(1,4, 5,6)</sup>

Os três fármacos são contraindicados em pacientes com válvulas cardíacas mecânicas.<sup>(1)</sup>

#### APIXABANA

Posologia	<b>Tratamento inicial de TVP ou EP:</b> 10 mg duas vezes ao dia por sete dias, seguido de 5 mg duas vezes ao dia. Após seis meses de tratamento anticoagulante, pode ser usada uma dose de 2,5 mg duas vezes ao dia para prevenir recorrência. <sup>(4,5,6)</sup> <b>Pacientes ortopédicos:</b> 2,5 mg duas vezes ao dia. A dose inicial deve ser administrada 12 a 24 horas após a cirurgia e a duração recomendada é de 10 a 14 dias após cirurgia de joelho e 32 a 38 dias após cirurgia de quadril. <sup>(4,5,6)</sup> <b>Prevenção de AVC e ES em pacientes com FANV:</b> 5 mg duas vezes ao dia. <sup>(4,5,6)</sup> Em pacientes com idade acima de 80 anos ou com peso abaixo de 60 kg é recomendada a dose de 2,5 mg duas vezes ao dia. <sup>(1,4,5,6)</sup>
Interações	O fármaco é metabolizado principalmente pela isoenzima CYP3A4 e é substrato da glicoproteína P, <sup>(1,5)</sup> então deve ser usado com cautela com fortes inibidores ou indutores tanto da enzima como da glicoproteína, <sup>(1,4)</sup> como diltiazem, cetoconazol, rifampicina. Há risco aumentado do uso concomitante do fármaco com outros que afetam a hemostasia, como antiplaquetários, anticoagulantes, AINES, entre outros. <sup>(5)</sup>
Reações adversas	Sangramento foi a reação adversa mais comum relatada. <sup>(1,4,5)</sup>
Gravidez e lactação	Categoria B. <sup>(5, 10)</sup> O fármaco deve ser usado durante a gravidez somente nos casos em que os benefícios superem os riscos para a mãe e o feto. <sup>(5)</sup> Não é conhecido se o fármaco é distribuído no leite materno, <sup>(5,10)</sup> portanto, a amamentação não é recomendada. <sup>(6)</sup>
Orientações ao paciente	Pode ser administrada com ou sem alimento. <sup>(5,6,7)</sup> Em pacientes com dificuldade de deglutição, os comprimidos podem ser triturados e suspensos em água, solução de glicose 5% ou suco de maçã, ou misturados em purê de maçã e administrados imediatamente. <sup>(6)</sup> Se uma dose for esquecida, deve ser administrada assim que possível no mesmo dia, seguindo o esquema de duas doses ao dia. A dose esquecida não pode ser duplicada. <sup>(5,6)</sup>

RIVAROXABANA

<b>Posologia</b>	<p><b>Tratamento de TVP aguda ou EP:</b> 15 mg duas vezes ao dia pelas três primeiras semanas, seguido de 20 mg uma vez ao dia.<sup>(4,5,6)</sup></p> <p><b>Pacientes ortopédicos:</b> 10 mg uma vez ao dia. A dose inicial deve ser administrada seis a 10 horas após a cirurgia e o tratamento deve ser continuado por 12 a 14 dias após cirurgia de joelho e cinco semanas após cirurgia de quadril.<sup>(4,5,6)</sup></p> <p><b>Prevenção de AVC em fibrilação atrial:</b> 20 mg uma vez ao dia com a refeição noturna.<sup>(4,5,6)</sup></p> <p><b>Prevenção de eventos aterotrombóticos em pacientes após síndrome coronária aguda:</b> 2,5 mg duas vezes ao dia (junto com ácido acetilsalicílico ou com ácido acetilsalicílico mais clopidogrel ou ticlopidina).<sup>(4,6)</sup></p>
<b>Interações</b>	Mesmas que apixabana.
<b>Reações adversas</b>	A mais comum é sangramento. <sup>(4,5)</sup> Podem ocorrer náusea e aumento nos valores de enzimas hepáticas. Há relato de reações gastrointestinais, prurido, exantemas e insuficiência renal, porém são incomuns. <sup>(4)</sup>
<b>Gravidez e lactação</b>	<p>Segundo a literatura, sua categoria é C, sendo recomendado evitar seu uso durante a gravidez.<sup>(5)</sup> Por outro lado, a bula do medicamento de referência para rivaroxabana no Brasil, Xarelto® (Bayer), descreve que seu uso é contraindicado na gravidez.<sup>(11)</sup></p> <p>É recomendado que outro anticoagulante seja usado no lugar de rivaroxabana em lactantes.<sup>(5)</sup></p>
<b>Orientações ao paciente</b>	<p>Os comprimidos devem ser tomados aproximadamente no mesmo horário todos os dias.<sup>(6)</sup></p> <p>Comprimidos de 15 e 20 mg devem ser administrados com alimentos, já os comprimidos de 2,5 e 10 mg, com ou sem alimentos.<sup>(5,6,11)</sup></p> <p>Em pacientes com dificuldade de deglutição, os comprimidos podem ser triturados e misturados com purê de maçã imediatamente antes do uso.<sup>(5,6)</sup></p> <p>No caso de esquecimento da dose:<sup>(6)</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-pacientes recebendo 2,5 mg duas vezes ao dia: pular a dose perdida e administrar uma dose única de 2,5 mg na próxima tomada;</li> <li>-pacientes recebendo uma dose ao dia de 10 mg, 15 mg ou 20 mg devem receber a dose imediatamente e não duplicar a dose para compensar a perda;</li> <li>-pacientes recebendo a dose de 15 mg duas vezes ao dia: administrar a dose imediatamente para garantir a ingestão de 30 mg; dois comprimidos de 15 mg podem ser tomados de uma vez se necessário.<sup>(5,6)</sup></li> </ul>

EDOxabANA

<b>Posologia</b>	<p><b>Profilaxia de AVC e ES em pacientes com FANV:</b> a dosagem usual é 60 mg uma vez ao dia.<sup>(1,4,5,6)</sup></p> <p><b>TVP e EP:</b> a dosagem usual é 60 mg uma vez ao dia começando cinco a 10 dias após terapia com anticoagulante parenteral.<sup>(1,4,5,6)</sup></p> <p>A exposição à edoxabana é aumentada em pacientes com baixo peso corporal (menos que 60 kg), o que pode aumentar o risco de sangramento. Quando usado para TEV nesses pacientes, a dosagem deve ser reduzida para 30 mg uma vez ao dia.<sup>(5)</sup></p>
<b>Interações</b>	<p>Como o fármaco é pouco metabolizado pela CYP3A4,<sup>(1,5)</sup> as interações com inibidores e indutores dessa enzima são pouco prováveis.<sup>(5)</sup></p> <p>Pelo fato do fármaco ser substrato da glicoproteína P, deve ser usado com cautela com fortes inibidores (por exemplo, cetoconazol, verapamil, eritromicina) ou indutores (rifampicina) da glicoproteína.<sup>(5)</sup></p> <p>Há risco aumentado do uso concomitante do fármaco com outros que afetam a homeostasia, como antiplaquetários, anticoagulantes, AINs, entre outros.<sup>(5)</sup></p>
<b>Reações adversas</b>	Sangramento <sup>(1,5)</sup> e anemia, entre outras. <sup>(5)</sup>
<b>Gravidez e lactação</b>	<p>A literatura cita que sua categoria é C e deve ser usado na gravidez somente se os benefícios superarem os riscos para o feto.<sup>(5)</sup> Já a bula do medicamento de referência para edoxabana no Brasil, Lixiana® (Daiichi Sankyo), descreve que sua categoria é D e que não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem a orientação médica.<sup>(12)</sup></p> <p>Não se sabe se o medicamento é distribuído para o leite materno.<sup>(5,12)</sup> Não é recomendado seu uso durante a amamentação.<sup>(6)</sup></p>
<b>Orientações ao paciente</b>	<p>Pode ser administrada com ou sem alimentos.<sup>(5,6)</sup></p> <p>Se uma dose for perdida, deve ser tomada assim que possível no mesmo dia. Não deve-se duplicar a dose para compensar a perda.<sup>(5,6)</sup></p> <p>Em pacientes com dificuldade de deglutição, os comprimidos podem ser triturados e misturados com água ou purê de maçã imediatamente antes do uso.<sup>(6)</sup></p> <p>Antes do início da terapia com edoxabana, a função renal do paciente deve ser analisada.<sup>(5)</sup></p>

No geral, não é necessário o monitoramento laboratorial rotineiro da coagulação em pacientes recebendo edoxabana,<sup>(1,5)</sup> dabigatran, apixabana e rivaroxabana,<sup>(1,5,7)</sup> por conta dos seus efeitos farmacocinéticos e farmacodinâmicos previsíveis,<sup>(5)</sup> o que facilita o uso contínuo desses fármacos.<sup>(2)</sup> Dependendo da depuração de creatinina a dosagem de alguns dos anticoagulantes deve ser diminuída.<sup>(5)</sup>

## USO EM PEDIATRIA

A segurança e eficácia dos medicamentos citados não foram estabelecidas em pacientes menores de 18 anos,<sup>(5)</sup> portanto, as posologias citadas se referem para uso em pacientes adultos. No entanto, a bula do medicamento Xarelto® (Bayer) (15 e 20 mg) cita que é indicado para o tratamento de TEV e prevenção de TEV recorrente em crianças e adolescentes com menos de 18 anos com peso igual ou superior a 30 kg após o início do tratamento padrão de anticoagulação.<sup>(11)</sup>

## ANTAGONISTAS DA VITAMINA K VERSUS ANTICOAGULANTES ORAIS DE AÇÃO DIRETA

Os antagonistas da vitamina K, como varfarina, foram os anticoagulantes de escolha por muitos anos para pacientes com condições trombóticas. A introdução dos anticoagulantes orais de ação direta como formas alternativas representa um grande avanço na anticoagulação. Estudos clínicos randomizados e controlados demonstraram que eles são tão seguros e eficazes quanto os antagonistas da vitamina K para a prevenção de AVC e tratamento de TEV e oferecem vantagens que incluem doses fixas, um número menor de interações medicamentosas e alimentares, rápido início de ação e meias-vidas curtas, além de não necessitar de monitoramento.<sup>(13)</sup>

Algumas desvantagens dos anticoagulantes orais de ação direta incluem a falta de um agente de reversão específico (exceto idarucizumabe para dabigatrana), necessidade de ajuste de dose em casos de insuficiência renal e necessidade de adesão estrita (o paciente não pode perder doses do medicamento) por conta de suas meias-vidas curtas, que reduzem a atividade anticoagulante.<sup>(13)</sup>

## COMPARAÇÃO ENTRE OS ANTICOAGULANTES ORAIS DE AÇÃO DIRETA

A Tabela 1 apresenta a comparação farmacocinética dos anticoagulantes orais de ação direta.<sup>(6,14)</sup>

Tabela 1. Comparação farmacocinética dos anticoagulantes orais de ação direta.<sup>(6,14)</sup>

Fármaco	T <sub>máx</sub>	Enzimas metabolizadoras e transportadores envolvidos	t <sub>1/2</sub> (horas)	Excreção
Dabigatrana	1 hora em jejum	P-gp	12 a 17	principalmente renal
Apixabana	3 a 4 horas	CYP3A4 e P-gp	12	27% renal; maior parte fecal
Rivaroxabana	2 a 4 horas	CYP3A4/5, CYP2J2, P-gp e BCRP	5 a 9	66% renal; 28% fecal
Edoxabana	1 a 2 horas	P-gp	10 a 14	50% renal; menos que 50% biliar

Legenda:

T<sub>máx</sub> - tempo necessário para se atingir a concentração máxima do fármaco.

t<sub>1/2</sub> (meia-vida) - tempo necessário para que a concentração plasmática do fármaco seja reduzida em 50%.

P-gp (glicoproteína P) e BCRP (proteína de resistência do câncer de mama) - proteínas transportadoras de membrana.

O Quadro 2 mostra as indicações aprovadas em bula dos anticoagulantes orais de ação direta.<sup>(9,10,11,12,14)</sup>

Quadro 2. Comparação das indicações aprovadas em bula dos anticoagulantes orais de ação direta.<sup>(9,10,11,12,14)</sup>

Fármaco	Tratamento		Redução no risco				Profilaxia		
	TVP	EP	Recorrência de TVP e EP	AVC e ES em FANV	Eventos CV graves em DAC	Eventos trombóticos graves em DAP	TVP e EP após artroplastia de quadril	TVP após artroplastia de quadril e joelho	TEV em pacientes em risco de complicações por TEV
Apixabana	✓	✓	✓	✓	✗	✗	✗	✓	✗
Dabigatrana	✓	✓	✓	✓	✗	✗	✓	✗	✗
Edoxabana	✓	✓	✗ <sup>(14)</sup> ✓ <sup>(12)</sup>	✓	✗	✗	✗	✗	✗
Rivaroxabana	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✗	✓	✓

Legenda:

AVC: acidente vascular-cerebral; CV: cardiovascular; DAC: doença arterial coronariana; DAP: doença arterial pulmonar; EP: embolismo pulmonar; ES: embolismo sistêmico; FANV: fibrilação atrial não valvar; TVP: trombose venosa profunda; TEV: tromboembolismo venoso

## CONVERSÃO DE ANTICOAGULANTES

Os Quadros 3 e 4 apresentam a forma de conversão de anticoagulantes.<sup>(14)</sup>

Quadro 3. Forma de conversão de varfarina para outro anticoagulante e de outro anticoagulante para varfarina.<sup>(14)</sup>

Fármaco	De varfarina	Para varfarina
Apixabana	Descontinuar varfarina e iniciar apixabana quando INR < 2.0	Descontinuar apixabana e iniciar o anticoagulante parenteral junto com varfarina no tempo da próxima dose de apixabana. Descontinuar o anticoagulante parenteral quando INR atingir um nível aceitável
Dabigatrana	Descontinuar varfarina e iniciar dabigatrana quando INR < 2.0	CrCl ≥ 50 mL/min: Iniciar varfarina 3 dias antes de descontinuar dabigatrana CrCl 30 a 50 mL/min: Iniciar varfarina 2 dias antes de descontinuar dabigatrana CrCl 15 a 30 mL/min: Iniciar varfarina 1 dia antes de descontinuar dabigatrana
Edoxabana	Descontinuar varfarina e iniciar edoxabana quando INR ≤ 2.5	Reduzir edoxabana de 60 mg para 30 mg (ou de 30 mg para 15 mg) e iniciar varfarina ao mesmo tempo. Descontinuar edoxabana uma vez que o valor de INR ≥ 2.0 seja atingido
Rivaroxabana	Descontinuar varfarina e iniciar rivaroxabana quando INR < 3.0	Descontinuar rivaroxabana e iniciar anticoagulante parenteral e varfarina juntos no mesmo horário da próxima dose de rivaroxabana

Legenda:

INR (internacional normalized ratio - razão normalizada internacional): razão do tempo de protrombina

CrCl: depuração (clearance) de creatinina

Quadro 4. Forma de conversão de ou para um anticoagulante diferente de varfarina.<sup>(14)</sup>

Fármaco	De um anticoagulante diferente de varfarina	Para um anticoagulante diferente de varfarina
Apixabana	Descontinuar o anticoagulante e iniciar apixabana no horário usual da próxima dose do anticoagulante	Descontinuar apixabana e iniciar um anticoagulante no horário usual da próxima dose de apixabana
Dabigatrana	Iniciar dabigatrana 0 a 2 horas antes da administração parenteral ou descontinuar a infusão do anticoagulante e iniciar dabigatrana	Descontinuar dabigatrana e aguardar 12 horas (CrCl ≥ 30 mL/min) ou 24 horas (CrCl < 30 mL/min) antes de iniciar anticoagulante parenteral
Edoxabana	Descontinuar o anticoagulante e iniciar edoxabana no horário usual da próxima dose do anticoagulante Descontinuar heparina não-fractionada e iniciar edoxabana 4 horas depois	Descontinuar edoxabana e iniciar um anticoagulante no horário usual da próxima dose de edoxabana
Rivaroxabana	Iniciar rivaroxabana 0 a 2 horas antes da administração noturna do anticoagulante e descontinuar o anticoagulante ou cessar a infusão de anticoagulante e iniciar rivaroxabana	Descontinuar rivaroxabana e iniciar um anticoagulante no horário usual da próxima dose de rivaroxabana

Legenda:

CrCl: depuração (clearance) de creatinina

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Para um bom desempenho da terapia anticoagulante é necessário o conhecimento das características farmacológicas e farmacocinéticas dos fármacos a fim de reduzir os riscos de sangramento e falha terapêutica.<sup>(15)</sup>

Como os anticoagulantes de uso oral podem diferir em características como posologia, indicações, necessidade de monitoramento laboratorial, potencial de interações medicamentosas ou reação adversa, a terapia deve ser individualizada a fim de que possa prover o maior benefício possível para cada paciente.

O farmacêutico pode melhorar a adesão ao esquema terapêutico e também garantir a segurança e eficácia da terapia anticoagulante através da educação adequada e contínua dos seus pacientes. Uma das orientações importantes que pode ser sugerida é que o paciente carregue consigo uma nota citando que está sob terapia anticoagulante para que equipes médicas sejam alertadas em situações de emergência.<sup>(5)</sup>

CENTRO DE INFORMAÇÃO SOBRE MEDICAMENTOS DO CONSELHO REGIONAL DE FARMÁCIA DO ESTADO DO PARANÁ  
CIM FORMANDO - Edição nº 01 - Ano XIX - 2022

Pesquisa e elaboração: Centro de Informação sobre Medicamentos.  
Gerente Técnico-Científico: Jackson Carlos Rapkiewicz - CRF-PR 14.200  
Farmacêuticas: Rafaela Grobe - CRF-PR 16.311  
Karin Juliana Bitencourt Zarus - CRF-PR 15.619  
Diagramação: Michelly M T Lemes Trevisan  
Twitter: twitter.com/cimcrfpr

## REFERÊNCIAS:

1. HOGG, K.; WEITZ, J.I. Coagulação sanguínea e fármacos anticoagulantes, fibrinolíticos e antiplaquetários. In: BRUNTON, L.L.; HILAL-DANDAN, R.; KNOLLMAN, B.C. *As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman*. 13. ed. Porto Alegre: AMGH, 2019. p. 723-747.
2. GUS, M.; FUCHS, F.D. Doença tromboembólica. In: FUCHS, F.D.; WANNMACHER, L. *Farmacologia Clínica e Terapêutica*. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017. p. 580-593.
3. BECKER, D.E. Antithrombotic drugs: pharmacology and implications for dental practice. *Anesth Prog.*, v. 60, n. 2, p. 72-80, 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3683884/>>. Acesso em 10 fev. 2022.
4. SWEETMAN, S.C. (Ed). *Martindale: The Complete Drug Reference*. London: The Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. Electronic version. Disponível em: <<http://www.micromedexsolutions.com>>. Acesso em 05 jan. 2022.
5. McEVOY, G.K. (Ed). *AHFS Drug Information*. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists, 2019.
6. IBM MICROMEDEX. *Drugdex*. Greenwood Village: IBM Watson Health. Disponível em: <<http://www.micromedexsolutions.com>>. Acesso em 05 jan. 2022.
7. SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. Diretrizes brasileiras de antiagregantes plaquetários e anticoagulantes em cardiologia. *Arq Bras Cardiol.*, v. 101, n. 3, supl. 3, p. 1-93, 2013. Disponível em: <[http://publicacoes.cardiol.br/consenso/2013/Diretriz\\_Antiagregantes\\_Anticoagulantes.pdf](http://publicacoes.cardiol.br/consenso/2013/Diretriz_Antiagregantes_Anticoagulantes.pdf)>. Acesso em 29 dez. 2021.
8. MAREVAN: varfarina sódica/comprimido. Responsável técnico: Marcia Weiss I. Campos. Rio de Janeiro: Farmoquímica S.A., 2020. 1 bula para profissionais.
9. PRADAXA: dabigatрана/cápsulas. Responsável técnico: Ana Carolina Scandura Cardillo. Itapeverica da Serra: Boehringer Ingelheim do Brasil Quím. e Farm. Ltda., 2021. 1 bula para profissionais.
10. ELIQUIS: apixabana/comprimidos revestidos. Responsável técnico: Liliana R. S. Bersan. São Paulo: Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda., 2021. 1 bula para profissionais.
11. XARELTO: rivaroxabana/comprimido revestido. Responsável técnico: Circe Eiko Mimura. São Paulo: Bayer S.A., 2021. 1 bula para profissionais.
12. LIXIANA: edoxabana/comprimidos revestidos. Responsável técnico: Pedro de Freitas Fiorante. Barueri: Daiichi Sankyo Brasil Farmacêutica Ltda., 2020. 1 bula para profissionais.
13. JULIA, S.; JAMES, U. Direct oral anticoagulants: a quick guide. *Eur Cardiol.*, v. 12, n. 1, p. 40-45, ago. 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6206466/>>. Acesso em 04 jan. 2022.
14. DRUG CONSULT: Class comparison: Direct-acting oral anticoagulants. In: IBM MICROMEDEX. *Drugdex*. Greenwood Village: IBM Watson Health. Disponível em: <<http://www.micromedexsolutions.com>>. Acesso em 04 jan. 2022.
15. WITT, D.M.; CLARK, N.P.; VAZQUEZ, S.R. Venous thromboembolism. In: DIPIRO, J.T. *et al. Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*. 10. ed. New York: McGraw-Hill, 2017. p. 231-260.