



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CAMPUS TRINDADE
DEPARTAMENTO DE ANÁLISES CLÍNICAS
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

Maria Helena Marcanssoni

**Monitorização e manejo de pacientes em uso de novos anticoagulantes orais no contexto
da emergência**

Florianópolis

2021

Maria Helena Marcanssoni

Monitorização e manejo de pacientes em uso de novos anticoagulantes orais no contexto da emergência

Trabalho Conclusão do Curso de Graduação em Farmácia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito para a obtenção do título de farmacêutico.
Orientadora: Profa. Dra. Ana Carolina Rabello de Moraes.

Florianópolis

2021

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Marcanssoni, Maria Helena

Monitorização e manejo de pacientes em uso de novos
anticoagulantes orais no contexto da emergência / Maria
Helena Marcanssoni ; orientadora, Ana Carolina Rabello de
Moraes, 2021.

76 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) -
Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências
da Saúde, Graduação em Farmácia, Florianópolis, 2021.

Inclui referências.

1. Farmácia. 2. Manejo e reversão de DOACs. 3.
Monitorização de DOACs. 4. Características farmacocinéticas
e farmacodinâmicas de DOACs. I. Moraes, Ana Carolina
Rabello de . II. Universidade Federal de Santa Catarina.
Graduação em Farmácia. III. Título.

Maria Helena Marcanssoni

Monitorização e manejo de pacientes em uso de novos anticoagulantes orais no contexto da emergência

Este Trabalho Conclusão de Curso foi julgado adequado para obtenção do Título de “farmacêutico” e aprovado em sua forma final pelo Curso de Graduação em Farmácia da Universidade Federal de Santa Catarina

Florianópolis, 14 de maio de 2021.

Profa. Mareni Rocha Farias, Dra.
Coordenador do Curso

Banca Examinadora:

Profa. Ana Carolina Rabello de Moraes, Dra.
Orientadora
ACL/UFSC

Profa. Maria Cláudia Santos da Silva, Dra.
Avaliadora
ACL/UFSC

Profa. Miriam de Barcellos Falkenberg, Dra.
Avaliadora
CIF/UFSC

Este trabalho é dedicado aos meus pais e a todos aqueles a quem
essa revisão possa ajudar de alguma forma.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, quero agradecer aos meus pais, Rose e Evandro, que sempre estiveram ao meu lado e desde pequena me disseram o quanto a educação é importante. Eles me deram força, conselhos, paciência, apoio e compreensão em cada decisão tomada por mim durante essa jornada chamada graduação. Sem eles uma menina de dezessete anos, recém saída do ensino médio, não teria enfrentado todos os desafios e responsabilidades de uma universidade com maturidade para tal.

Durante essa jornada, tive o prazer de conhecer os meus colegas de graduação, Francieli, Franthesco, Isabelle, Jaqueline, Jéssica, Luany e Suzana e só tenho a agradecer por isso. Eles são pessoas tão diferentes de mim, mas que ao mesmo tempo me deixam confortáveis em sua companhia. Em nossa relação construída durante esses cinco anos, o respeito, o companheirismo, o humor e o apoio sempre estiveram presentes (mesmo quando as fases do curso foram nos separando nos horários de aula). Além deles, quero agradecer também professores e outros profissionais que, de alguma forma, fizeram parte desse caminho e contribuíram para o meu conhecimento.

Por fim, quero agradecer a minha orientadora, a Profa. Dra. Ana Carolina Rabello de Moraes, que me mostrou que a realização de um TCC não precisa ser uma experiência traumática para o aluno e sim a busca de um conhecimento mais aprofundado sobre um assunto de interesse. A sua dedicação, paciência, parceria e o seu comprometimento me deixaram segura e tranquila durante todas as etapas de construção do meu trabalho. A cada leitura do meu TCC, sou tomada por orgulho, gratidão e plena certeza de que eu não poderia ter escolhido alguém melhor para me guiar nessa etapa final.

“A ciência consiste em substituir o saber que parecia seguro por uma teoria, ou seja, por algo problemático”. (GASSET, 1949)

RESUMO

Os anticoagulantes são adotados como terapia de primeira linha para o tratamento e, profilaxia de algumas doenças cardiovasculares (DCVs) e de eventos tromboembólicos, pois são medicamentos capazes de prevenir a formação de trombos sanguíneos. Com o advento dos anticoagulantes orais diretos (DOACs), esperava-se que eles trouxessem consigo uma farmacocinética mais previsível, poucas interações medicamentosas e alimentares e poucos efeitos adversos graves, problemas frequentemente relacionados com os anticoagulantes clássicos como as heparinas e os antagonistas de vitamina K. No entanto, percebeu-se que, pacientes em uso de DOACs também podem apresentar certa variabilidade na concentração plasmática dos DOACs e essa, por sua vez, pode ser responsável pelo surgimento de hemorragias espontâneas ou trombose. Adicionalmente, espera-se que, em algum momento da vida, esses indivíduos desenvolvam sangramentos por trauma ou alguma outra doença. Por esses motivos, a avaliação do status da hemostasia se faz necessária tanto para o acompanhamento quanto em situações emergenciais. Em relação aos ensaios laboratoriais rotineiros, tem-se como um dos grandes desafios a confiabilidade desses, pois, em sua maioria, não apresentam uma relação linear com a concentração plasmática do fármaco e podem fornecer resultados normais em concentrações plasmáticas terapêuticas ou acima da terapêutica. Além dos ensaios rotineiros, os ensaios específicos, que envolvem o tempo de trombina diluído (TdT), o tempo de coagulação da ecarina (ECT), o ensaio cromogênico da ecarina (ECA) para dabigatrana e a atividade anti-FXa para os inibidores diretos do FXa (IDFXa), estão se mostrando promissores para o monitoramento dos DOACs. Os agentes de reversão são extremamente úteis em pacientes críticos, no entanto, somente o agente reversor de dabigatrana (idarucizumabe) está atualmente aprovado para uso no Brasil. Diante do exposto, o objetivo do presente estudo foi realizar uma revisão narrativa sobre os exames laboratoriais utilizados na avaliação do status da coagulação e no monitoramento das concentrações de DOACs, bem como sobre os agentes de reversão disponíveis para DOACs que possam ser úteis em contextos emergenciais. Para tanto, a fim de levantar questões relevantes sobre DOACs, tais como características farmacodinâmicas e farmacocinéticas, estratégias de manejo, agentes de reversão disponíveis e desafios laboratoriais da monitorização terapêutica durante o tratamento, foi realizada uma busca de informações com palavras-chaves em inglês e português, em livros, artigos em revistas datados de 2010-2021, e em *sites* nacionais e internacionais. Com a realização da presente revisão narrativa, sugere-se, a atividade anti-FXa, o ECA, o ECT e o TdT para o monitoramento dos DOACs pois, apresentam linearidade em uma ampla faixa de concentração plasmática e, se necessário o idarucizumab e hemodiálise para a reversão da dabigatrana e, até que o andexanet alfa ou o ciraparantag estejam disponíveis, o concentrado de complexo protrombínico ativado (CCPa) para a reversão dos IDFXa.

Palavras-chave: DOAC. Reversão de DOACs. Monitorização de DOACs. Emergências em uso de DOACs.

MONITORING AND MANAGEMENT OF PATIENTS USING NEW ORAL ANTICOAGULANT IN THE CONTEXT OF THE EMERGENCY

Anticoagulants are adopted as first-line therapy for the treatment and prophylaxis of some cardiovascular diseases (CVDs) and thromboembolic events, as they are drugs capable of preventing the formation of blood clots. With the advent of direct oral anticoagulants (DOACs), they were expected to bring with them a more predictable pharmacokinetics, few drug and food interactions and few serious adverse effects, problems often related to classic anticoagulants such as heparins and vitamin K antagonists. However, it was realized that patients using DOACs may also present some variability in the plasma concentration of DOACs and this, in turn, may be responsible for the appearance of spontaneous hemorrhages or thrombosis. Additionally, it is expected that, at some point in life, these individuals will develop bleeding from trauma or some other disease. For these reasons, the assessment of the status of hemostasis is necessary both for monitoring and in emergency situations. In relation to routine laboratory tests, one of the greatest challenges is their reliability, as most of them do not have a linear relationship with the plasma concentration of the drug and can provide normal results in therapeutic plasma concentrations or above therapeutic. In addition to the routine tests, the specific tests, which involve the diluted thrombin time (dTT), the ecarin coagulation time (ECT), the ecarin chromogenic test (ECA) for dabigatran and the anti-FXa activity for direct inhibitors FXa (DIFXa), are showing promise for monitoring DOACs. Reversal agents are extremely useful in critically ill patients, however, only the dabigatran reversing agent (idarucizumab) is currently approved for use in Brazil. In view of the above, the objective of the present study was to carry out a narrative review of the laboratory tests used in the evaluation of the coagulation status and in the monitoring of DOACs concentrations, as well as about the reversion agents available for DOACs that may be useful in emergency contexts. Therefore, in order to raise relevant questions about DOACs, such as pharmacodynamic and pharmacokinetic characteristics, management strategies, available reversion agents and laboratory challenges of therapeutic monitoring during treatment, a search for information with keywords in english and portuguese was carried out, in books, articles in journals dated 2010-2021, and on national and international websites. With this narrative review, it could be suggested the use of anti-FXa activity, ECA, ECT and dTT for the monitoring of DOACs because they have linearity in a wide range of plasma concentration and, if necessary, idarucizumab and hemodialysis for the reversion of dabigatran's effect and, until andexanet alfa or ciraparantag are available, the activated prothrombin complex concentrate (aPCC) for the reversion of DIFXa.

Keywords: DOAC. Reversion of DOACs. DOACs monitoring. Emergencies in use of DOACs.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Alteração do fluxo sanguíneo pela formação de um trombo no interior de um vaso sanguíneo	16
Figura 2 - Cascata de coagulação com o mecanismo de ação dos principais anticoagulantes .	17
Figura 3 - Ligação das heparinas aos fatores Xa e IIa (trombina).....	19
Figura 4 - Ciclo da vitamina K com o mecanismo de ação e sinalização de vias de metabolismo da varfarina.	21
Figura 5 - Razões para monitorar a terapia com anticoagulantes orais diretos (DOACs)	24
Figura 6 - Vias da cascata de coagulação com os ensaios coagulométricos	32
Figura 7 - Cálculo do RNI	34
Figura 8 - Princípio do método cromogênico da ecarina para inibidores diretos da trombina.	36
Figura 9 - Princípio do método cromogênico anti-FXa para inibidores diretos do FXa.....	37
Figura 10 - Estrutura química da dabigatrana	39
Figura 11 - Mecanismo de ação dos inibidores diretos do FXa	41
Figura 12 - Estrutura química da rivaroxabana	42
Figura 13 - Estrutura química da apixabana.....	44
Figura 14 - Estrutura química da edoxabana	46
Figura 15 - Estrutura química da betrixabana	48
Figura 16 - Mecanismo de ação do idarucizumabe	52
Figura 17 - Modelo da estrutura do andexanet alfa em comparação com o FXa endógeno	53
Figura 18 - Estrutura química do ciraparantag	54

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E ACRÔNIMOS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AT	Antitrombina
AVC	Acidente vascular cerebral
CCP	Concentrado de complexo protrombínico
CCPa	Concentrado de complexo protrombínico ativado
CLSI	<i>Clinical & Laboratory Standards Institute</i>
DCV	Doença cardiovascular
DOAC	Anticoagulante oral direto
ECA	Ensaio cromogênico da ecarina
ECT	Tempo de coagulação da ecarina
ELISA	Imunoabsorção enzimática
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EP	Embolia pulmonar
EUA	Estados Unidos da América
FA	Fibrilação atrial
FDA	<i>Food & Drug Administration</i>
HBPM	Heparina de baixo peso molecular
HNF	Heparina não fracionada
IAM	Infarto agudo do miocárdio
IDFIIa	Inibidores diretos do FIIa
IDFXa	Inibidores diretos do FXa
ISI	Índice de sensibilidade internacional
HPLC-MS	Cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas
PC	Proteína C
PDF	Produto de degradação de fibrina
pNA	p-nitroanilina
PPP	Plasma pobre em plaquetas
PS	Proteína S
RNI	Razão normalizada internacional
TdT	Tempo de trombina diluído
TEP	Tromboembolismo pulmonar
TEV	Tromboembolismo venoso

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E ACRÔNIMOS

TPPI	Inibidor da via do fator tecidual
TGI	Trato gastrointestinal
TIH	Trombocitopenia induzida pela heparina
TP	Tempo de protrombina
TT	Tempo de trombina
TTPa	Tempo de tromboplastina parcial ativada
TVP	Trombose venosa profunda
UE	União Europeia
VR	Valor de referência

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	15
1.1	ANTICOAGULANTES DO SÉCULO XX	17
1.2	ANTICOAGULANTES ORAIS DO SÉCULO XXI.....	22
2	JUSTIFICATIVA	25
3	OBJETIVOS	29
3.1	OBJETIVO GERAL.....	29
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	29
4	METODOLOGIA	30
5	REVISÃO NARRATIVA	31
5.1	ENSAIOS LABORATORIAIS DE MONITORAMENTO DA COAGULAÇÃO	31
5.1.1	Tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa)	32
5.1.2	Tempo de protrombina (TP)	33
5.1.3	Tempo de trombina (TT)	34
5.1.4	Ensaio baseado em ecarina	35
5.1.5	Ensaio cromogênicos anti-FXa	36
5.2	MONITORAMENTO LABORATORIAL DOS ANTICOAGULANTES ORAIS DIRETOS (DOACs).....	38
5.2.1	Inibidores diretos da trombina (IDFIIa)	38
5.2.1.1	<i>Dabigatрана</i>	38
5.2.2	Inibidores diretos do FXa (IDFXa)	41
5.2.2.1	<i>Rivaroxabana</i>	42
5.2.2.2	<i>Apixabana</i>	44
5.2.2.3	<i>Edoxabana</i>	46
5.2.2.4	<i>Betrixabana</i>	48
5.3	TERAPIAS REVERSORAS	49
5.3.1	Carvão ativado	50

5.3.2	Hemodiálise	50
5.3.3	Idarucizumab	51
5.3.4	Andexanet alfa	52
5.3.5	Ciraparantag ou PER977	54
5.3.6	Agentes de <i>by-pass</i>	54
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS	56
	REFERÊNCIAS	57
	APÊNDICE A – Farmacocinética dos inibidores diretos do fator II ativado (IDFIIa)	71
	APÊNDICE B - Farmacocinética dos inibidores diretos do fator X ativado (IDFXa)	72
	APÊNDICE C - Parâmetros farmacodinâmicos dos anticoagulantes orais diretos (DOACs)	73
	APÊNDICE D - Terapias reversoras para anticoagulantes orais diretos (DOACs)	75

1 INTRODUÇÃO

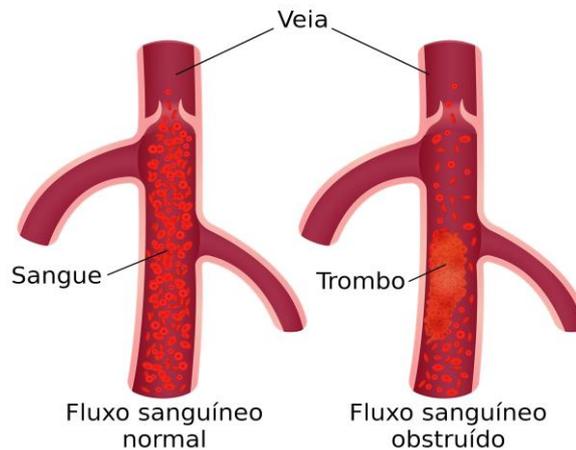
A manutenção da integridade da circulação sanguínea depende do sistema hemostático e da interação entre os componentes de suas três fases: hemostasia primária, hemostasia secundária e fibrinólise (FRANCO, 2001). Quando há uma lesão em um vaso sanguíneo, o sistema hemostático tenta controlar a perda sanguínea por meio de três principais mecanismos: a vasoconstrição, a formação do tampão plaquetário e a formação do coágulo de fibrina. A vasoconstrição, juntamente com a formação do tampão plaquetário, fazem parte da hemostasia primária, enquanto que a ativação dos fatores de coagulação com posterior formação do coágulo de fibrina é chamada de hemostasia secundária (COLMAM et al., 2001). Em condições normais, existem mecanismos internos que são capazes de inibir a formação do coágulo, evitando que o processo saia do controle e cause vaso-oclusão indevida. Dentre esses mecanismos, estão inclusos os anticoagulantes naturais, sendo o inibidor da via do fator tecidual (TPPI), a proteína C (PC), a proteína S (PS) e a antitrombina (AT) os mais conhecidos (FRANCO, 2001).

Normalmente, após os componentes da hemostasia primária e secundária terem exercido sua função de estancar o sangramento e a lesão do vaso ter sido corrigida, o coágulo formado é dissolvido por meio de um processo chamado de fibrinólise e o fluxo sanguíneo dentro do vaso é restaurado (COLLEN, 1999). No entanto, há situações que propiciam a formação de coágulos patológicos (trombos) dentro dos vasos sanguíneos pela ativação inapropriada dos processos hemostáticos normais ou por deficiência nos mecanismos de inibição desses processos. A oclusão dos vasos sanguíneos pela formação de trombos indevidos é designada de trombose (GOLAN *et al.*, 2009; RANG *et al.*, 2016).

Situações como, imobilidade por internações hospitalares, cirurgias, terapia de reposição hormonal, uso de anticoncepcionais, predisposição genética e tabagismo resultam em anomalias na parede vascular, alterações do fluxo sanguíneo e alterações dos componentes do sangue, propiciando a trombose. O trombo formado é constituído por camadas de células sanguíneas e rede de fibrina, e sua composição majoritária depende, em parte, do vaso em que ele se origina. Quando o trombo é formado nas artérias (trombo arterial), ele é composto majoritariamente por plaquetas e é responsável pela ocorrência de diversas doenças cardiovasculares (DCVs) como infarto agudo do miocárdio (IAM) e acidente vascular cerebral (AVC). O trombo venoso se forma nas veias, em locais de fluxo sanguíneo turbulento e de estase venosa (Figura 1), ele é composto principalmente por fibrina e eritrócitos, e é o principal

responsável pela ocorrência da trombose venosa profunda (TVP) e do tromboembolismo pulmonar (TEP) (GOLDHABER, 2010; HOFFMAN, 2001).

Figura 1- Alteração do fluxo sanguíneo pela formação de um trombo no interior de um vaso sanguíneo.



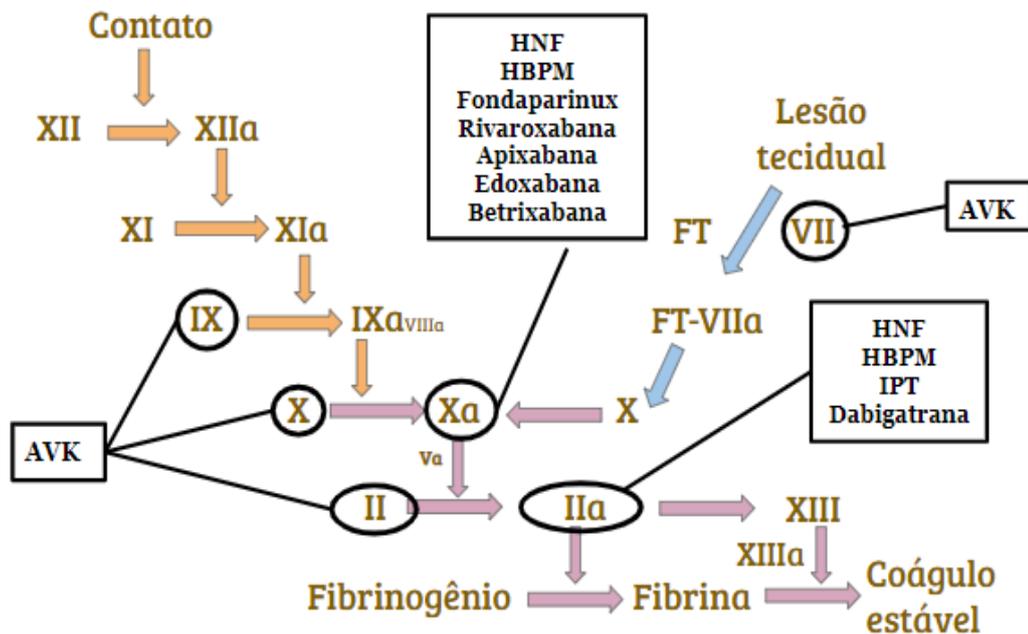
Fonte: BIOSOM, 2017.

Para evitar ou tratar os eventos tromboembólicos, tanto no paciente ambulatorial quanto no hospitalizado, a terapia anticoagulante é fundamental (BRUNTON *et al.*, 2011). Os anticoagulantes são fármacos capazes de prevenir ou conter a formação de trombos sanguíneos ao alterarem o mecanismo normal da cascata de coagulação e, conseqüentemente, levarem à menor geração de trombina. Outra forma de ação desses fármacos é pela inibição direta da trombina (CONNORS, 2018).

Na prática clínica, as classes de anticoagulantes (Figura 2) mais usadas são os anticoagulantes parenterais e os anticoagulantes orais (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012; WOLOWACZ *et al.*, 2009):

- Parenterais
 - Heparinas e seus derivados: heparinas não fracionadas (HNF), heparinas de baixo peso molecular (HBPM) e fondaparinux.
 - Inibidores diretos da trombina: argatrobana, bivalirudina, desirudina e lepirudina.
- Orais
 - Antagonistas de vitamina K: varfarina.
 - Inibidor direto da trombina: dabigatrana.
 - Inibidores diretos do FXa: apixabana, betrixabana, edoxabana e rivaroxabana.

Figura 2 - Cascata de coagulação com o mecanismo de ação dos principais anticoagulantes.



AVK, antagonista de vitamina K; FT, fator tecidual; HBPM, heparina de baixo peso molecular; HNF, heparina não fracionada; IPT, inibidor parenteral da trombina.
Fonte: Adaptado de LIPPI; FAVALORO, 2015.

1.1 ANTICOAGULANTES DO SÉCULO XX

A heparina foi o primeiro anticoagulante a ser descoberto. Há mais de 100 anos, McLean, um estudante no hospital Johns Hopkins, percebeu que um extrato de tecido hepático canino era capaz de prolongar o tempo de coagulação do plasma. Posteriormente, Howell e Holt denominaram essa substância de heparina, sendo ela usada a partir da década de 1950 para o tratamento e profilaxia de fenômenos trombóticos (BICK; FAREED; HOPPENSTEADT, 2000).

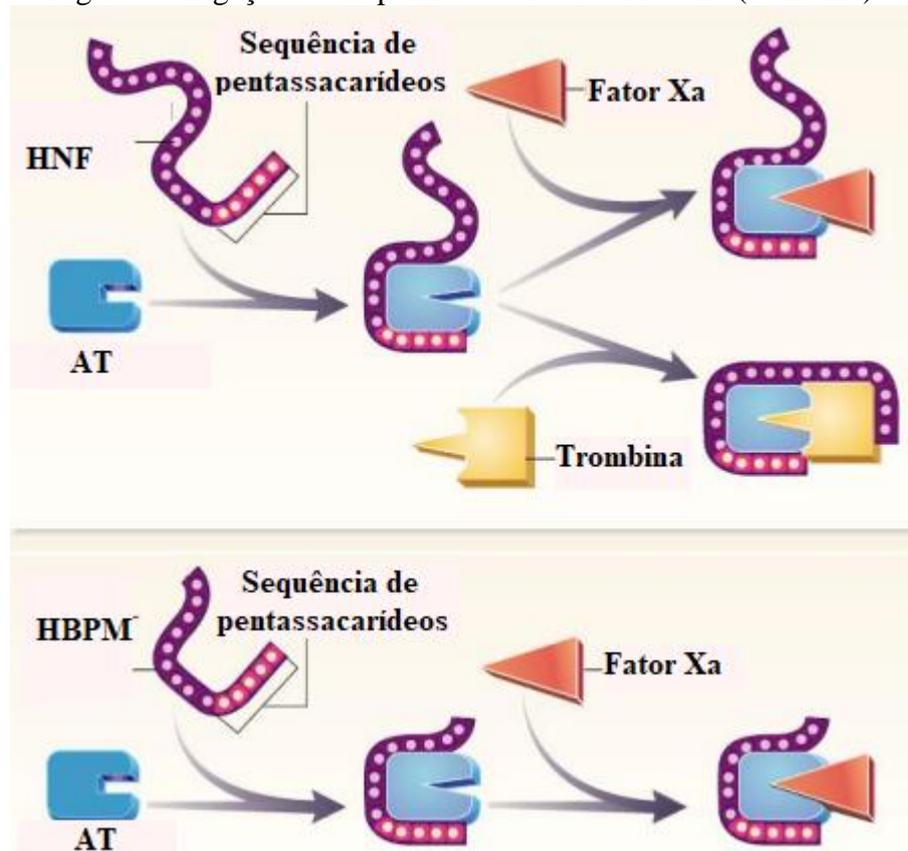
A HNF não tem atividade anticoagulante intrínseca, dessa forma, para que ela exerça a sua ação, é necessário que ela se ligue à AT e acelere a taxa na qual essa inibe algumas proteases da cascata de coagulação. A AT é um inibidor lento sem a heparina, após a formação do complexo HNF-AT, ocorre uma alteração conformacional em sua estrutura, o que aumenta a sua atividade em 1000 vezes, convertendo-a de um inibidor lento para um muito rápido. O complexo HNF-AT inibe os fatores IIa, IXa, Xa, XIa, e XIIa, porém os FXa e FIIa são os mais susceptíveis à inibição (HIRSH *et al.*, 2008). A HNF é composta por uma mistura de polissacarídeos com peso molecular entre 3-30 KDa (peso molecular médio de 20 KDa). A ação da HNF é dependente da formação do complexo AT com uma sequência de pentassacarídeos,

que compreendem um terço das moléculas de heparina presentes na mistura, os outros dois terços de polissacarídeos têm mínima atividade anticoagulante (HIRSH *et al.*, 2001).

As características farmacocinéticas das HNF resultam na necessidade de uma minuciosa monitorização laboratorial dos indivíduos que fazem o seu uso (HIRSH *et al.*, 2001). Ela é administrada por via parenteral (subcutânea e intravenosa), leva de 1-2 horas para exercer a sua ação e seu tempo de meia-vida é de 1-5 horas, porém, pode variar de acordo com a dose administrada. Ela é eliminada principalmente por via renal e apresenta biodisponibilidade de 30%, pois se liga a proteínas plasmáticas e células endoteliais, o que reduz seu efeito anticoagulante, intensifica o processo de osteoporose e pode gerar complicações como trombocitopenia induzida pela heparina (TIH) (HUSSEY *et al.*, 1979).

Na década de 1990, por meio da despolimerização enzimática ou química da HNF, surgiram as HBPM. Seu desenvolvimento tinha como intuito melhorar as características farmacocinéticas da HNF, facilitar a administração, diminuir o risco de TIH e outros efeitos adversos como hemorragia. Assim como a HNF, a HBPM não apresenta atividade anticoagulante intrínseca, necessitando da ligação com a AT. Para a inibição da trombina de modo eficiente por parte da HBPM, é necessário que a trombina se ligue simultaneamente a AT e a heparina e forme o complexo ternário heparina-AT-FIIa, isso implica na necessidade da presença de moléculas maiores de HBPM, com pelo menos 18 sacárides (o pentassacarídeo necessário para se ligar e ativar a AT e mais 13 unidades adicionais de sacarídeos para a ligação com a trombina) (Figura 3). No entanto, a maioria das moléculas de HBPM possuem peso molecular de 3-4 KDa e menos de 18 sacárides. Dessa forma, as HBPM catalisam de modo menos eficiente a inativação da trombina pela AT, portanto, elas proporcionam um menor risco de efeitos adversos como hemorragia, uma vez que as ações exercidas na AT são apenas suficientes para catalisar a inibição do FXa de modo eficiente. As HBPM são administradas pela via subcutânea, com meia-vida de 3-6 horas, biodisponibilidade de 90% e eliminadas pela via renal, apresentam menor taxa de ligação a proteínas plasmáticas, menor taxa de ligação a plaquetas (redução da TIH), menor influência sobre os osteoblastos (redução do risco de osteopenia) do que a HNF e, portanto, essas melhorias tornam sua farmacocinética mais previsível fazendo com que a monitorização laboratorial não seja tão necessária (GOLAN *et al.*, 2014; HIRSH *et al.*, 2001; MACIEL, 2002).

Figura 3 - Ligação das heparinas aos fatores Xa e IIa (trombina).



AT, antitrombina; FXa, fator X ativado; HBPM, heparina de baixo peso molecular; HNF, heparina não fracionada.

Fonte: WEINZ, 1997.

Em contraste com a HNF e HBPM, que são derivados biológicos de tecidos animais, o fondaparinux é um análogo sintético da sequência natural de pentassacarídeos encontrada nas HNF e HBPM. Seu efeito anticoagulante é indireto, ou seja, também necessita da AT para a sua atividade. Ele é específico para o FXa e não afeta a atividade da trombina e outros fatores de coagulação. Como resultado, ele tem um efeito anticoagulante mais previsível e reprodutível e pode ser administrado em dose fixa uma vez ao dia devido sua meia-vida de 17 horas, não requerendo monitoramento do efeito anticoagulante (HIRSH *et al.*, 2001). Apesar da sua melhor reprodutibilidade dose-resposta, este fármaco apresenta como desvantagem sua via de uso, ele é administrado pela via subcutânea e sua eliminação é renal, o que limita sua utilização em indivíduos com insuficiência renal (GEROTZIAFAS; SAMAMA, 2003). O fondaparinux foi aprovado para uso em humanos nos Estados Unidos da América (EUA) pelo *Food & Drug Administration* (FDA) em 2001 e em 2002 pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) (ANVISA, 2021; DONAT *et al.*, 2002).

A hirudina é isolada a partir de glândulas salivares de sanguessugas, *Hiruda medicinalis*, e, para o seu uso clínico de inibidor parenteral da trombina, ela e seus derivados

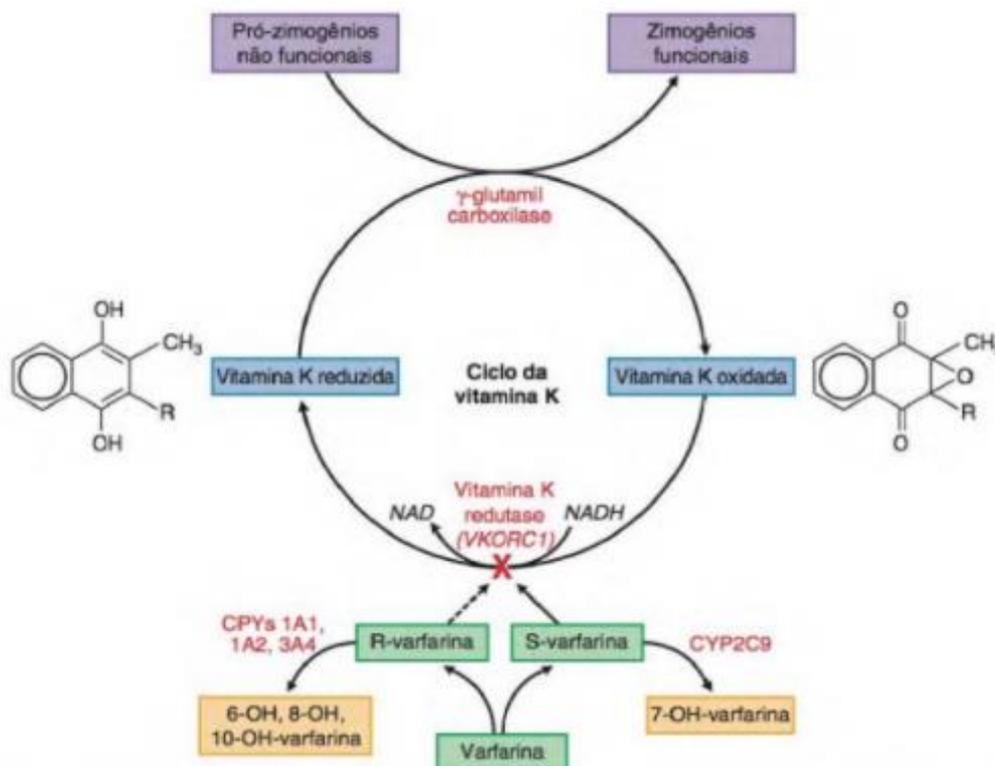
(lepirudina e desirudina) são desenvolvidos por tecnologia recombinante. A desirudina é administrada por via endovenosa e subcutânea, tem meia-vida de 60-120 minutos e sua excreção é por via renal. A lepirudina também é administrada por via endovenosa ou subcutânea, tem meia-vida de 80 minutos e sua excreção é por via renal. A bivalirudina é um polipéptido sintético análogo à hirudina. Sua via de administração é endovenosa, tem meia-vida de 25 minutos, sofre metabolismo hepático e 20% é excretada por via renal. Tanto os derivados da hirudina, quanto os seus análogos são inibidores diretos da trombina que se ligam no sítio catalítico e ao local de reconhecimento de substrato ampliado (exossítio 1), o que proporciona a elas uma elevada especificidade (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012). Em contraste com os derivados da hirudina e bivalirudina, a argatrobana liga-se somente ao sítio ativo da trombina e foi aprovada para o tratamento de pacientes com TIH. Sua administração é endovenosa, tem meia-vida de 40-50 minutos e é excretada por secreção biliar (GOLAN *et al.*, 2014). Os fármacos oriundos da hirudina apresentam algumas desvantagens o que limita o seu uso como aumento de eventos hemorrágicos, formação de anticorpos anti-hirudina e a inexistência de um antídoto para reverter os seus efeitos. A argatrobana também não possui um reversor específico (ANSELL; LEE, 2011).

O potencial anticoagulante dos derivados da cumarina foi descoberto no início do século XX, quando agricultores que cultivavam Trevo-de-cheiro (*Melilotus officinalis*) e o usavam como ração animal perceberam que os animais desenvolviam rigidez e hemorragias espontâneas que os levavam a óbito. Sabia-se que essa planta possuía cumarina em elevada concentração como metabólito secundário, mas foi Karl Paul Link e colaboradores em 1940 que descobriram que, ao ser oxidada, a cumarina reage com formaldeído formando o dicumarol, um composto com efeito anticoagulante que começou a ser usado terapeuticamente apenas em 1941. O dicumarol foi aperfeiçoado como hidroxycumarina na década de 50 e foi então denominado de varfarina. Esta foi primeiramente utilizada como um potente raticida, posteriormente, descobriu-se que seu efeito anticoagulante era superior ao do dicumarol e ela começou a ser usada clinicamente em 1951 (KEELING; WARDROP, 2008).

A varfarina é um antagonista de vitamina K formado pela mistura racêmica de dois isômeros (R e S) em proporções iguais, no entanto, o isômero S é o mais potente (Figura 4). Ela atua diminuindo indiretamente a produção hepática de fatores de coagulação (FII, FVII, FIX e FX) e anticoagulantes naturais (PC e PS) dependentes de vitamina K. Ao serem sintetizados, esses fatores e proteínas são biologicamente inativos, necessitando de uma carboxilação em seus resíduos de ácido glutâmico específicos da região N-terminal, convertendo-os de prózimo-gênios em zimogênios. Essa reação necessita de vitamina K em sua

forma reduzida (hidroquinona). Após a carboxilação dos fatores e dos anticoagulantes, forma-se um epóxido de vitamina K e esse, por sua vez, é convertido novamente em vitamina K reduzida (hidroquinona) pela vitamina K epóxido-redutase, permitindo que o ciclo de carboxilação continue. A varfarina e outros derivados cumarínicos atuam inibindo a vitamina K epóxido-redutase (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012; MILLING; ZIEBELL, 2019)

Figura 4 - Ciclo da vitamina K com o mecanismo de ação e sinalização de vias de metabolismo da varfarina.



NAD, nicotinamida adenina dinucleotídeo.

Fonte: KATZUNG; TREVOR, 2017.

Características farmacocinéticas indesejáveis são atribuídas aos antagonistas de vitamina K na prevenção de fenômenos trombóticos. O início do efeito anticoagulante é visto dentro de 24 a 72 horas após a sua administração, sendo de 2-5 dias a sua duração, apresenta meia-vida de 25-60 horas e 99% das moléculas do fármaco ligam-se a proteínas plasmáticas. Eles apresentam índice terapêutico estreito, um risco pequeno, porém grave de hemorragia intracraniana e importantes interações alimentares e medicamentosas, pois são metabolizados pelas enzimas do complexo CYP450. Mutações e polimorfismos das enzimas CYP450, juntamente com polimorfismo da vitamina K epóxido-redutase, resultam na variabilidade interindividual na resposta à dose do medicamento, o que faz com que usuários de antagonistas

de vitamina K necessitem ser frequentemente monitorados por testes laboratoriais (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012; YAO *et al.*, 2016).

1.2 ANTICOAGULANTES ORAIS DO SÉCULO XXI

Por mais de meio século, os antagonistas de vitamina K foram a base da anticoagulação oral. Contudo, devido às suas dificuldades e complicações de uso, houve a necessidade de desenvolver anticoagulantes com outros mecanismos de ação e que fossem administrados pela via oral. Apenas a partir de 2010, foram aprovados para uso os novos anticoagulantes orais diretos (DOACs), cujas ações são direcionadas a fatores de coagulação específicos, principalmente os fatores IIa e Xa. Esses medicamentos são tão eficazes e seguros quanto os antagonistas de vitamina K, porém apresentam um esquema de dose mais simples, não necessitam de verificação laboratorial de razão normalizada internacional do tempo de protrombina (TPRNI), têm tempo de meia-vida curto, ampla janela terapêutica e estão associados a um menor risco de hemorragia intracraniana (CONNORS, 2018).

A dabigatrana, um inibidor direto do FIIa (IDFIIa), foi o primeiro DOAC aprovado para uso, em outubro de 2010 nos EUA (BENDEL; BONA; BAKER, 2011) e em 2011 no Brasil (MARTINS *et al.*, 2017). O primeiro inibidor direto do FXa (IDFXa) aprovado para uso em humanos foi a rivaroxabana em julho de 2011, seguida da apixabana em dezembro de 2012, da edoxabana em janeiro de 2015 e da betrixabana em junho de 2017. Dentre todos os IDFXa citados, somente a betrixabana ainda não possui registro no Brasil (DRUGBANK, 2020, 2021).

O efeito anticoagulante estável dos DOACs é resultado de um perfil farmacocinético altamente previsível em condições controladas. Apesar dos DOACs apresentarem inúmeras vantagens em relação aos outros anticoagulantes, sendo uma das principais o fato de que não requerem monitoramento laboratorial, esse conceito, antes tomado como uma regra pela literatura científica, está sendo questionado pela realidade da prática clínica (LIPPI; FAVALORO, 2014, 2015).

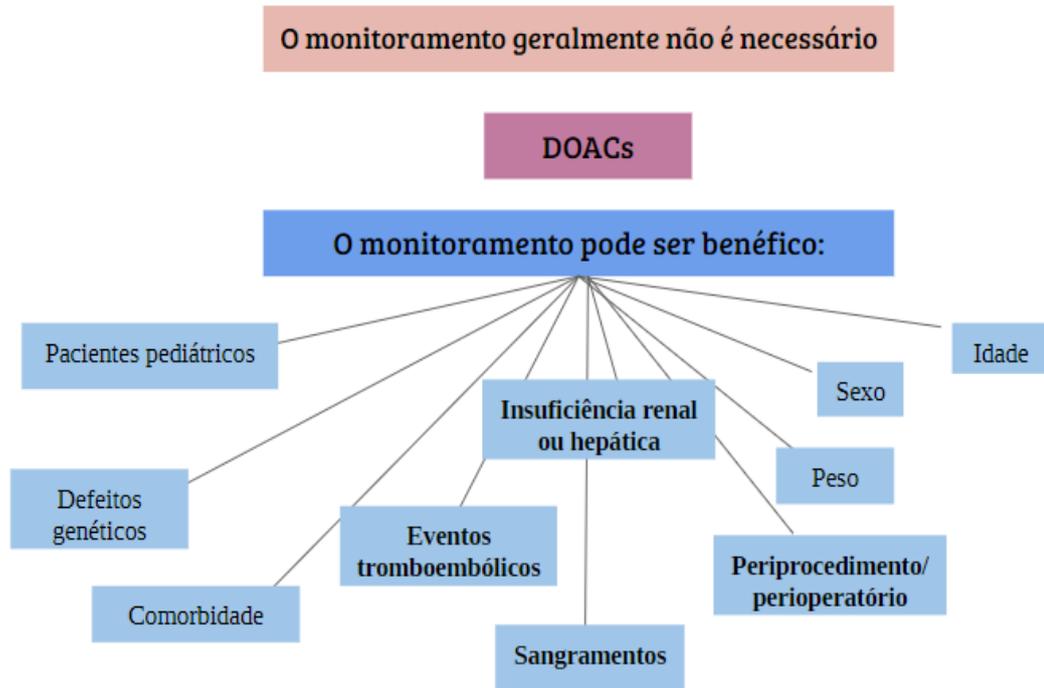
Um dos fatos ao qual isso pode estar relacionado é que os DOACs apresentam um complexo metabolismo, o qual envolve adsorção entérica e depuração renal ou hepática. Por exemplo: i) medicamentos que competem com os DOACs pela glicoproteína P (P-gp) e enzimas do sistema CYP450, tais como antibióticos (ciprofloxacino, eritromicina), antifúngicos (cetoconazol, fluconazol), anticonvulsivantes (carbamazepina, fenobarbital) e anti-hipertensivos (losartana, captopril) podem aumentar ou diminuir as concentrações séricas desses anticoagulantes; ii) a dabigatrana é um pró-fármaco e requer hidrólise no fígado para se

converter em sua forma ativa, esse processo pode ser influenciado por doenças hepáticas; iii) os DOACs em diferentes porcentagens são eliminados na urina ou até mesmo pela bile e, portanto, a insuficiência renal ou hepática também pode alterar as concentrações séricas desses fármacos (LYNCH; PRICE, 2007; LIPPI; FAVALORO, 2014, 2015).

Estudos populacionais demonstraram que, apesar das características de perfis farmacocinéticos altamente previsíveis dos DOACs, existe uma ampla faixa de variação entre as concentrações plasmáticas (variando de 20 a ≥ 400 ng/mL) dos DOACs em distintos momentos após a administração. Com base nesses achados, sugere-se que alguns pacientes podem precisar de ajustes de dose personalizados para evitar trombose ou sangramentos (BESSELLAAR; TRIPODI, 2009; FAVALORO; LIPPI, 2015; LAPORTE; MISMETTI, 2010).

Atualmente, as principais indicações para a avaliação laboratorial de DOACs estão divididas em duas situações: avaliação obrigatória e avaliação opcional (Figura 5). Dentro da avaliação obrigatória, tem-se como exemplo: início de eventos trombóticos ou hemorrágicos na vigência do tratamento; triagem pré-cirúrgica em pacientes que tomaram recentemente o medicamento (1-3 h); insuficiência renal aguda; insuficiência hepática aguda e suspeita de sobredosagem e intoxicação. Na avaliação opcional, tem-se como exemplo as seguintes situações: suspeita de gravidez; avaliação da adesão à terapia; administração simultânea de indutores ou inibidores da P-gp e do sistema CYP450; pacientes com IMC ≥ 40 kg/m²; insuficiência renal crônica e insuficiência hepática crônica (KRAEMER *et al.*, 2013; LIPPI; FAVALORO, 2015).

Figura 5 - Razões para monitorar a terapia com anticoagulantes orais diretos (DOACs).



Negrito: exemplos de situações de avaliação obrigatória; Sem negrito: exemplos de situações de avaliação opcional.

Fonte: Adaptado de MANI; KASPER; LINDHOFF-LAST, 2013.

2 JUSTIFICATIVA

A necessidade de desenvolver novos e diferentes medicamentos anticoagulantes se deve, principalmente, pelo aumento da prevalência e incidência de DCVs na população mundial. Segundo o Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS), entre os anos de 2009-2019, as DCVs e suas complicações levaram a óbito mais de 3,7 milhões de pessoas (DATASUS, 2021). Atualmente, a hipertensão é uma das complicações cardíacas mais prevalentes na população brasileira, com pouco mais de 45 milhões de indivíduos afetados, seguida por insuficiência cardíaca, com 3 milhões de afetados, fibrilação atrial (FA), com 1,4 milhões de pessoas, e IAM, com 343 mil pessoas (OLIVEIRA *et al.*, 2020).

A FA é a arritmia sustentada mais frequente e sua prevalência e incidência, assim como em outras DCVs, aumentam com a idade (BAUGH *et al.*, 2019). A FA origina-se de alterações estruturais cardíacas, resultando em detrimento hemodinâmico e complicações tromboembólicas. Sabe-se que ela está ligada ao aumento do risco de insuficiência cardíaca, tromboembolismo e AVC. Estudos sugerem que episódios de AVC relacionados à FA são mais graves do que episódios não relacionados à FA. Dessa forma, os anticoagulantes orais são usados na prevenção do AVC em pacientes com FA com risco aumentado de tromboembolismo (AGUILAR; HART; PEARCE, 2007). Da mesma forma que para a FA, diversas outras DCVs são manejadas com o uso de anticoagulantes. Como atualmente a expectativa de vida do brasileiro está aumentando, espera-se que haja um aumento concomitante da prevalência de DCVs, o que aumentaria a parcela da população que necessita receber anticoagulação em longo prazo (BAUGH *et al.*, 2019).

Um levantamento realizado pela Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa (Interfarma) sobre os dez medicamentos de prescrição mais vendidos no Brasil reflete a correlação entre o aumento nas vendas de anticoagulantes com as incidências e prevalências atuais de DCVs. O Xarelto[®] - nome comercial do anticoagulante rivaroxabana - aparece em segundo lugar, atrás apenas do Dorflex[®], como medicamento mais vendido no Brasil. Em termos lucrativos, ele está atrás apenas de medicamentos antineoplásicos e do sistema nervoso central, com rendimento de R\$ 286,8 milhões ao ano à indústria farmacêutica. Já no ranking mundial, o Xarelto[®] encontra-se em primeiro lugar entre os mais vendidos (INTERFARMA, 2019).

Segundo Shehab e colaboradores (2014), os agentes anticoagulantes, mais do que qualquer outra classe de medicamentos atualmente, são responsáveis pelo aumento das visitas às salas de urgências. Apesar de complicações hemorrágicas oriundas dos DOACs serem

menores, elas não são inexistentes. Estudos que compararam a taxa de sangramentos gerados por DOAC em relação à varfarina em pacientes com FA durante um ano encontraram os seguintes resultados: i) a dabigatrana com risco de 2,71% vs 3,36% (CONNOLLY *et al.*, 2009); ii) a rivaroxabana com risco de 0,4% vs 0,8% (PATEL *et al.*, 2011); e iii) a apixabana com risco de 2,1% vs 3,1% (EASTON *et al.*, 2012). Dessa forma, por menor que seja o risco de sangramentos espontâneos, deve-se dar a devida importância para esse aspecto do uso de DOACs, principalmente ao considerar-se que há um aumento crescente no número de pacientes tratados com anticoagulantes (BAUGH *et al.*, 2019). Além disso, deve-se considerar que outros motivos que não sangramentos espontâneos possam levar essas pessoas a buscar uma sala de emergência. Estima-se que de 8-10% dos pacientes em uso de anticoagulantes podem precisar de cirurgia em caráter de emergência, desenvolver sangramentos por trauma ou alguma outra doença em algum momento da vida (BEYER-WESTENDORF *et al.*, 2014).

Para um paciente em terapia anticoagulante e que necessita passar por uma cirurgia eletiva, há estratégias de manejo e monitoramento muito bem estabelecidas, no qual a principal ação é a interrupção da terapia com o objetivo de excretar totalmente o medicamento do organismo revertendo a anticoagulação. O tempo de interrupção da terapia baseia-se no risco de sangramento do procedimento, função renal do paciente e no fármaco em si (BOMBELI; SPAHN, 2004). No entanto, se esses mesmos pacientes necessitarem de cirurgia de emergência, essas estratégias são mais escassas e sem consenso bem estabelecido. Adicionalmente, não existem estudos voltados especificamente para essas situações, dessa forma, as estratégias atuais baseiam-se em dados de trabalhos que avaliaram o uso de DOACs em outras situações e contextos (PALAIODIMOS *et al.*, 2018).

Diante dos desafios de tratar pacientes em uso de DOAC nas salas de emergência, começou-se a dar atenção para metodologias que estipulam as concentrações plasmáticas de DOACs em pacientes que necessitam de procedimentos invasivos imediatos, pois, ter uma concentração plasmática elevada do anticoagulante no organismo inviabiliza a realização da cirurgia (VERMA *et al.*, 2018). A detecção de DOACs pode ser realizada por testes rápidos, ensaios cromogênicos, ensaios coagulométricos e detecção molecular (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).

A detecção molecular é o método considerado padrão ouro, pois é capaz de quantificar concentrações de todos os DOACs na amostra. Ele é realizado por cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas (HPLC-MS) que requer equipamentos de alto custo, equipe bem treinada, além de possuir limitado rendimento, sendo apenas acessível para laboratórios de referência (CONNORS, 2018).

Os testes rápidos seriam uma ótima alternativa para laboratórios clínicos de rotina, pois além de serem específicos, eles conseguem detectar a atividade de DOACs na circulação. Porém, três grandes empecilhos tornam esses testes inviáveis atualmente: i) a confiabilidade; ii) o desempenho; e iii) o custo. Até o momento, nenhum teste rápido é aprovado para uso na Europa, nos EUA ou no Brasil. Eles são usados apenas em estudos clínicos com posterior confirmação dos seus resultados pelo método de detecção molecular. Como alternativa, a medição da mudança na atividade endógena do FX, em vez da concentração do medicamento, está sendo uma abordagem explorada aos poucos para DOACs, pois já eram usados em pacientes anticoagulados com heparinas (CONNORS, 2018).

Os ensaios coagulométricos são baseados na formação do coágulo de fibrina e também têm sido investigados como uma forma de avaliar a anticoagulação por DOACs. Dentre esses ensaios estão: o tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa), o tempo de protrombina (TP) e o tempo de trombina (TT) (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).

Assim como um monitoramento confiável da hemostasia para DOACs é o alvo de pesquisas, a busca por agentes reversores específicos vêm ganhando espaço entre estudos de desenvolvimento de novos fármacos. Atualmente, três agentes específicos foram desenvolvidos: i) o fragmento de anticorpo monoclonal que se liga à dabigatрана, chamado idarucizumabe, que foi aprovado para uso em outubro de 2015 nos EUA e em abril de 2017 no Brasil; ii) o andexanet alfa; e iii) o ciraparantag, que se encontra em fase III de desenvolvimento. Anteriormente, os agentes disponíveis para a reversão incluíam o concentrado de complexo protrombínico ativado (CCPa), concentrado de complexo protrombínico (CCP), FVIIa recombinante e o plasma fresco congelado (GGMED, 2017; PALAIODIMOS *et al.*, 2018; POLLACK *et al.*, 2017).

Há três questionamentos que são usados como base para o gerenciamento de pacientes que estão sangrando e recebem terapia anticoagulante: a vida é ameaçada pelo evento hemorrágico? O local do sangramento é crítico? Qual é o agente; a dose e o tempo da última dose recebida? (SCHULMAN; KEARON, 2005). Essas informações são cruciais, uma vez que o tipo de DOAC que o paciente faz uso pode afetar o seu manejo de duas formas diferentes: i) nos testes laboratoriais utilizados para monitorar a atividade do medicamento, uma vez que os testes não têm a mesma confiabilidade para todos os DOACs e a escolha deve ser feita com base no medicamento usado por cada paciente; e ii) na seleção do agente de reversão, pois a escolha é baseada no DOAC individual e não em critérios relacionados ao paciente (PALAIODIMOS *et al.*, 2018).

Diante dos desafios que é tratar um paciente em uso de DOAC em uma situação de emergência, os profissionais da área da saúde devem estar familiarizados com os anticoagulantes presentes no mercado e como esses fármacos podem ser inativados rapidamente, se deve ser administrado um agente de reversão ou se uma reposição de fator deve ser realizada (BAUGH *et al.*, 2019).

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Realizar uma revisão narrativa sobre os exames laboratoriais utilizados na avaliação do status da coagulação e no monitoramento das concentrações de DOACs que podem ser úteis em um contexto emergencial, bem como sobre os agentes de reversão disponíveis para DOACs.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Realizar um levantamento de quais são as estratégias utilizadas para monitorar o status da coagulação em pacientes em uso de DOAC;
- Descrever o mecanismo de ação e as características farmacodinâmicas e farmacocinéticas dos DOACs;
- Descrever as estratégias de monitoramento laboratorial das concentrações plasmáticas de DOACs;
- Elencar os agentes de reversão disponíveis para DOACs, tanto os já aprovados quanto os que estão em estudos clínicos, descrever seus mecanismos de ação e indicações de uso;
- Elaborar quadros-resumo com as características farmacodinâmicas e farmacocinéticas de cada DOAC, bem como um quadro-resumo com as doses indicadas para cada agente reversor.

4 METODOLOGIA

A metodologia adotada para a elaboração deste trabalho é a revisão narrativa. Ela é considerada uma revisão tradicional ou exploratória, onde não há a definição de critérios explícitos e a seleção dos artigos não segue uma sistemática, sendo assim, não há preocupação em esgotar as fontes de informação, basicamente é constituída pela análise crítica do autor da literatura científica (livros, artigos em revistas, *sites* nacionais e internacionais etc). A maneira com que foram coletados os documentos é normalmente denominada de busca exploratória. Esse tipo de revisão contribui para a aquisição e atualização do conhecimento sobre um tema específico em curto espaço de tempo, no entanto, não fornece respostas quantitativas e sim qualitativas para um determinado assunto (CORDEIRO et al., 2007; ROTHER, 2007).

As buscas foram feitas a respeito do uso de DOACs, de modo que algumas questões foram levantadas, tais como:

- Características farmacodinâmicas e farmacocinéticas de DOACs;
- Melhor estratégia de manejo para pacientes em uso desses medicamentos em situações críticas;
- Agentes de reversão disponíveis atualmente para DOACs;
- Desafios laboratoriais na monitorização terapêutica durante o tratamento com DOACs.

Para o levantamento e análise desses dados, foram utilizados livros, bases de dados como Pubmed, Scielo, Scopus, juntamente com *sites* de sociedades especializadas.

As combinações de palavras que foram utilizadas durante a busca incluíram, mas não se limitaram a: antídotos para novos anticoagulantes orais, monitorização de novos anticoagulantes orais, emergências em uso de novos anticoagulantes orais, reversão de novos anticoagulantes e testes para novos anticoagulantes orais. Como há um maior número de publicações relacionadas a esse assunto em outros idiomas, a busca foi realizada com palavras-chaves em inglês, para abranger o maior número possível de informações.

Os materiais selecionados foram, portanto, em inglês e português, datados do período de 2010-2021, porém, artigos publicados em período anterior foram usados para fins de histórico e contextualização de alguns temas.

5 REVISÃO NARRATIVA

5.1 ENSAIOS LABORATORIAIS DE MONITORAMENTO DA COAGULAÇÃO

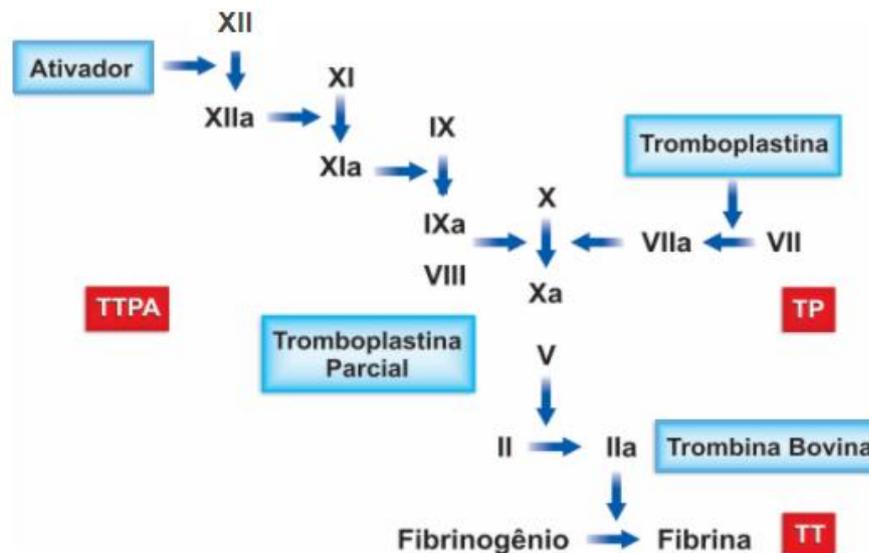
Os objetivos principais de um ensaio laboratorial que avalia a coagulação sanguínea são identificar as causas e a intensidade do defeito da hemostasia responsável por doenças hemorrágicas e trombóticas, e ser útil na monitorização terapêutica de certos medicamentos. Estes ensaios podem ser classificados em: funcionais e imunológicos. Os funcionais são aqueles que levam em consideração a atividade da proteína a ser avaliada e incluem os métodos coagulométricos e amidolíticos (ensaio cromogênicos). Os imunológicos detectam e quantificam as proteínas por meio do uso de anticorpos monoclonais ou policlonais, sem levar em conta a função da proteína de interesse, e incluem o método de imunoelektroforese e o de imunabsorção enzimática (ELISA). Tanto os ensaios funcionais quanto os imunológicos são capazes de avaliar a coagulação propriamente dita, os sistemas reguladores da coagulação e a fibrinólise (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).

Para avaliar a efetividade da terapia anticoagulante, um ensaio ideal deve ser capaz de avaliar as diferentes vias da coagulação. Para fazer isso com precisão, o resultado de um teste laboratorial deve mostrar um alto grau de linearidade com a concentração do anticoagulante e ter variabilidade mínima. A linearidade de um teste tem que abranger uma ampla faixa de concentrações, de forma a contemplar tanto concentrações dentro da faixa terapêutica, quanto abaixo ou acima dela. Para os ensaios de linearidade, a concentração sérica do anticoagulante deve ser determinada por HPLC-MS. O ensaio para monitoramento da anticoagulação também deve ser altamente específico para o medicamento de interesse, não sofrendo alterações no seu desempenho por outros anticoagulantes e variáveis biológicas, tais como deficiência de fatores de coagulação. A disponibilidade de um teste também é importante, pois a determinação da sua ação pode ter um caráter emergencial e, portanto, espera-se que o ensaio esteja disponível 24 horas por dia, sete dias por semana e com tempo de resposta curto. Atualmente, nenhum teste disponível atende a esses critérios, apresentando sensibilidade e linearidade insuficientes. Adicionalmente, os ensaios especializados têm características operacionais aprimoradas e alguns deles não estão amplamente disponíveis (SAMUELSON; CUKER, 2018).

Os ensaios que avaliam as vias da coagulação são métodos coagulométricos (funcionais), ou seja, baseiam-se no tempo que leva para a formação do coágulo de fibrina. O coágulo formado pode ser visualizado no tubo por métodos manuais ou detectado fotometricamente por meio de aparelhos denominados coagulômetros. Usualmente, os testes

mais requisitados na prática clínica são o TP, o TTPa e o TT (Figura 6). O TTPa determina o tempo de formação do coágulo após a adição de um ativador de fase de contato da coagulação (via intrínseca), fosfolípidos e cálcio ao plasma do paciente. O TP determina o tempo de formação do coágulo de fibrina após a adição de tromboplastina tecidual ao plasma do paciente, promovendo a ativação do FVII (via extrínseca). O TT determina o tempo de formação do coágulo de fibrina após a adição de trombina diluída ao plasma citratado, testando a conversão de fibrinogênio em fibrina. Todos esses ensaios são inespecíficos e usados como ensaios de triagem para identificação de distúrbios na cascata de coagulação (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).

Figura 6 - Vias da cascata de coagulação com os ensaios coagulométricos.



TP, tempo de protrombina; TTPa, tempo de tromboplastina parcial ativada; TT, tempo de trombina.
Fonte: ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013.

Os ensaios coagulométricos são cronometrados e seus resultados apresentam certa variabilidade conforme a composição e origem de seus reagentes. A fonte de lipídios e sua proporção no reagente, força iônica, o pH, bem como a fonte do fator tecidual (tromboplastina) no caso do TP ou a do ativador de fase de contato no caso do TTPa são algumas causas dessa variabilidade (RODGERS; LEHMAN, 2014).

5.1.1 Tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa)

Os objetivos principais do TTPa são de rastrear deficiências herdadas ou adquiridas da via intrínseca da coagulação, rastrear a presença de anticorpo antifosfolípido e monitorar a

terapia com heparina, uma vez que o prolongamento do tempo para a formação do coágulo é diretamente proporcional ao aumento da quantidade de heparina circulante. Ele é afetado pela redução das concentrações dos fatores da via intrínseca e comum da cascata de coagulação. A deficiência leve de um fator (30-50% do normal) pode não ser detectada pela maioria dos reagentes de TTPa, porém, atividades de 10-20% do normal são detectadas (RODGERS; LEHMAN, 2014).

Entre os componentes de um reagente de TTPa, está o fator de contato, a cefalina. Ela é usada como substituta do fosfolipídio da membrana plaquetária e é obtida de maneira semelhante a tromboplastina tecidual, porém, diferentemente da tromboplastina, a cefalina não é capaz de ativar o FVII e, por esse motivo, é chamada de tromboplastina parcial. Existem vários tipos de ativadores da fase de contato, sendo o caolim, o ácido elágico, a celite e a dextrana os mais usados (LABTEST, 2010; ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).

O resultado do TTPa é expresso em segundos e em forma de relação paciente/controle por meio do cálculo da razão entre o tempo obtido para o paciente e o tempo obtido de um *pool* de plasma normal (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013). Em indivíduos normais, o intervalo de referência é de 25-36 segundos ou uma relação inferior a 1,2 (RODGERS; LEHMAN, 2014; REZENDE, 2010).

5.1.2 Tempo de protrombina (TP)

O TP apresenta dois principais propósitos: rastrear deficiências herdadas ou adquiridas nas vias extrínseca e comum da coagulação e monitorar a terapia anticoagulante. Esse ensaio tem sido amplamente usado para monitorar pacientes em uso de anticoagulantes cumarínicos (antagonistas de vitamina K), pois é capaz de avaliar a atividade do FVII, o fator mais sensível à inibição da vitamina K e que faz parte do complexo protrombínico FII-FV-FVII-FX (RODGERS; LEHMAN, 2014; ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013). Preconiza-se pela *Clinical & Laboratory Standards Institute* (CLSI) que os reagentes TP tenham sensibilidade de fator entre 30-45% (CLSI, 2008).

A tromboplastina tecidual pode ser obtida do cérebro de humano, de coelho, de boi ou de macaco (LABTEST, 2010). Devido a diferentes tipos de tromboplastinas utilizadas nos testes, foi necessária a padronização dos resultados por meio do cálculo da razão normalizada internacional (RNI). Cada tromboplastina vem com o seu índice de sensibilidade internacional (ISI) determinado pelo fabricante, quanto mais perto de 1,0 for esse índice, melhor é o desempenho da tromboplastina em ativar o FVII. Após a obtenção da razão entre o tempo do

paciente e o tempo obtido do *pool* normal em segundos, é necessário que esse número seja elevado ao ISI, e o resultado desse cálculo é o valor de RNI (Figura 7). Por ser um teste realizado em aparelhos automáticos, além do TP expresso em segundos, obtêm-se também o resultado expresso em porcentagem, denominado porcentagem de atividade de protrombina (RANG *et al.*, 2016).

Figura 7 - Cálculo da razão normalizada internacional (RNI).

$$\text{RNI} = \left(\frac{\text{TP teste}}{\text{TP } \textit{pool} \textit{ "normal"}} \right)^{\text{ISI}}$$

ISI, índice de sensibilidade internacional; TP, tempo de protrombina em segundos.
Fonte: CENTERLAB, 2018.

Em indivíduos sadios, espera-se um TP de 10-14 segundos, com RNI de 1,0-1,08 e porcentagem de atividade protrombínica de 70-100%. O valor de RNI esperado em pacientes em uso de varfarina para a prevenção de trombose primária ou secundária é de 2,0- 3,0; para trombose venosa ativa, embolia pulmonar e prevenção de trombose venosa recorrente é de 2,0-4,0; para a prevenção de tromboembolia arterial e portadores de válvulas cardíacas mecânicas é de 3,0-4,5. Uma RNI acima de 5,0 está associada a um maior risco de hemorragia (RODGERS; LEHMAN, 2014).

5.1.3 Tempo de trombina (TT)

O TT avalia o tempo necessário para a conversão de fibrinogênio em fibrina. Realiza-se adicionando trombina purificada ao plasma do paciente e o seu resultado é obtido pela razão entre o tempo obtido para o paciente e o tempo obtido do *pool* do plasma normal em segundos. Ele é usado para avaliar deficiências ou distúrbios qualitativos do fibrinogênio ou a presença de inibidores da trombina. O TT apresenta sensibilidade à HNF quando esta está em concentrações superiores a 0,05 UI/mL e pode ser usado para a detecção de contaminação por heparina em uma amostra de plasma. Devido a sua alta sensibilidade aos inibidores da trombina em geral, tanto HNF quanto a dabigatrana, e como não há padronização para esse fim, o TT não é considerado um ensaio adequado para o monitoramento de pacientes em uso desses medicamentos (RODGERS; LEHMAN, 2014).

Atualmente, o ensaio de fibrinogênio funcional vem substituindo o TT para a avaliação do fibrinogênio na rotina laboratorial. A avaliação da função do fibrinogênio baseia-se no método de Clauss, que é caracterizado por ser um TT modificado. Nesse ensaio, é necessária uma diluição dez vezes maior do plasma com tampão para garantir que a etapa limitante da taxa de formação do coágulo seja a concentração do fibrinogênio na amostra. Após a diluição, adiciona-se trombina em excesso à amostra e o tempo para a formação do coágulo é medido, sendo que o tempo de coagulação do plasma é inversamente proporcional à concentração de fibrinogênio, sendo ela obtida por meio da comparação do tempo para a formação do coágulo do paciente com os tempos de uma série de diluições de um plasma que contém concentração conhecida de fibrinogênio. A diluição com o tampão diminui os efeitos de substâncias interferentes, tais como heparinas contaminantes e produtos de degradação de fibrina (PDFs), melhorando o seu desempenho em relação ao TT convencional, pois, ambos, quando estão em altas concentrações, se comportam *in vitro* como inibidores inespecíficos. O ensaio de fibrinogênio funcional consegue eliminar a interferência da heparina quando esta está em uma concentração de até 1-2 UI/mL (RODGERS; LEHMAN, 2014; ROCHON; SHORE-LESSERSON, 2006). Em geral, a sensibilidade dos ensaios de fibrinogênio funcional são de 100 mg/dL e o intervalo de referência para a concentração de fibrinogênio é entre 150-350 mg/dL (LABTEST, 2016).

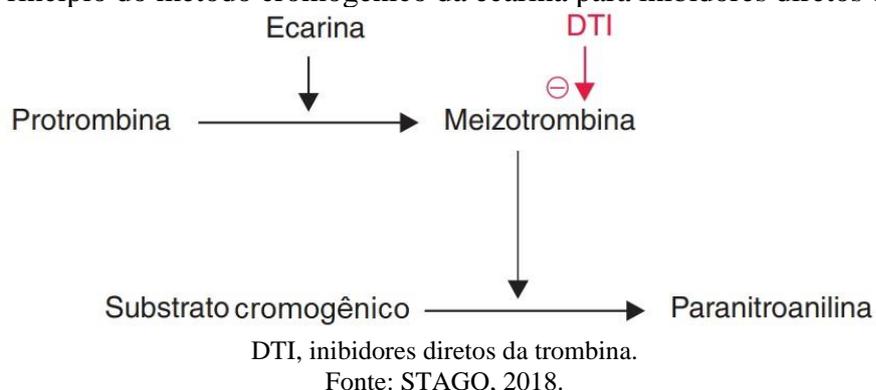
Além do TT modificado descrito acima, tem-se também outro ensaio que é uma variação do TT chamado tempo de trombina diluído (TdT). Ele foi desenvolvido para melhorar a sensibilidade do TT na presença de inibidores diretos da trombina, pois, em concentrações elevadas de dabigatrana, o TT convencional frequentemente excede o tempo máximo de medição de coagulômetros (STANGIER *et al.*, 2010). Para a sua realização, é necessário diluir o plasma do paciente com um tampão e depois suplementar com plasma humano normal, posteriormente, adiciona-se alfa-trombina para a conversão de fibrinogênio em fibrina. Da mesma forma que os ensaios anteriores, o tempo que leva para a formação do coágulo é inversamente proporcional à concentração de fibrinogênio na amostra (CURVERS *et al.*, 2012).

5.1.4 Ensaios baseados em ecarina

Dentre os ensaios amidolíticos, ou seja, aqueles que usam substratos cromogênicos, os que se baseiam em ecarina estão ganhando importância clínica ao demonstrarem resultados promissores em estudos envolvendo a dabigatrana (ANTOVIC *et al.*, 2013).

A ecarina é uma metaloproteinase derivada do veneno da víbora indiana *Echis carinatus* que é capaz de clivar a protrombina em um intermediário ativo chamado meizotrombina. A dabigatrana consegue inibir a meizotrombina assim como inibe a trombina. Por apresentar essa propriedade, a possibilidade de ensaios a base de ecarina para a avaliação da atividade da dabigatrana está sendo explorada. Até o momento, existem dois tipos de testes envolvendo a ecarina: i) o tempo de coagulação da ecarina e ii) o ensaio cromogênico da ecarina. No tempo de coagulação da ecarina, adiciona-se ecarina ao plasma citrado e faz-se a medição do tempo para a formação do coágulo, o tempo é diretamente proporcional à concentração de dabigatrana no plasma. No ensaio cromogênico da ecarina, a meizotrombina gerada a partir da exposição à ecarina clivará um substrato cromogênico, liberando paranitroanilina, resultando em alterações na absorbância (Figura 8). Na presença de inibidores diretos da trombina, o processo de clivagem é inibido e, portanto, a intensidade da cor gerada é inversamente proporcional à concentração do fármaco na amostra (GOSSELIN; DWYRE; DAGER, 2013).

Figura 8 - Princípio do método cromogênico da ecarina para inibidores diretos da trombina.



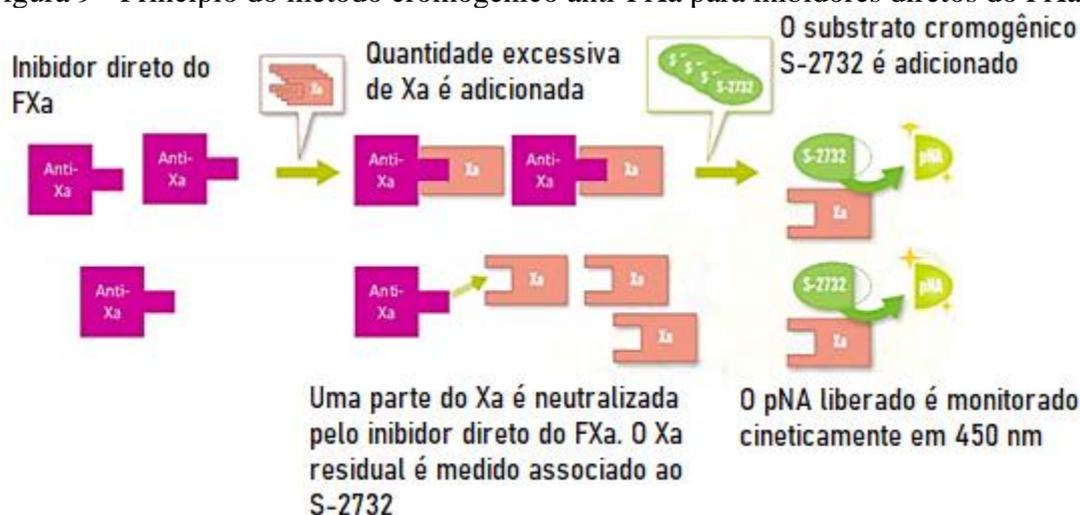
5.1.5 Ensaios cromogênicos anti-FXa

Os testes anti-FXa usam um substrato cromogênico que é clivado pelo FXa (CONNORS, 2018). Também conhecido como teste de inibição do FXa, os ensaios cromogênicos anti-FXa foram desenvolvidos para complementar ou substituir o TTPa no monitoramento da terapia com heparina (BENNETT; LEHMAN; RODGERS, 2014). Como a presença de alguns DOACs também inibe o FXa, atualmente investiga-se a utilidade desses ensaios para avaliar a concentração destes fármacos (DALE; CHAN; EIKELBOOM, 2015).

O princípio do ensaio para a detecção dos inibidores diretos do FXa (Figura 9) pode ser explicado da seguinte maneira: em uma amostra contendo inibidores do FXa (tais como,

rivaroxabana, apixabana, edoxabana ou betrixabana), adiciona-se uma quantidade maior de FXa e esse, por sua vez, vai ser neutralizado pelos inibidores contidos na amostra. O FXa que não foi inibido irá se ligar ao substrato S-2732 que contém um grupo cromóforo em sua estrutura. Durante a ligação do substrato S2732 com o FXa restante, o grupo cromóforo (no caso a p-nitroanilina - pNA) se desvincula do substrato gerando uma cor amarela que pode ser medida fotometricamente em 405 nm, conseqüentemente, a cor gerada é inversamente proporcional a concentração do inibidor na amostra (IKEDA; TACHIBANA, 2016). A concentração do fármaco é determinada comparando-se com uma curva de referência construída a partir de padrões de calibração específicos para cada DOAC (DALE; CHAN; EIKELBOOM, 2015).

Figura 9 - Princípio do método cromogênico anti-FXa para inibidores diretos do FXa.



pNA, p-nitroanilina.

Fonte: IKEDA; TACHIBANA, 2016.

Os testes anti-FXa apresentam várias vantagens, tais como: ser simples de executar e poder ser utilizado em vários analisadores de coagulação já rotineiramente empregados em laboratórios; amostras citratadas podem ser usadas sem necessitar de manuseio especial; o teste não é afetado pelas concentrações de fatores de coagulação, pela presença do anticorpo antifosfolípido ou por outras variáveis biológicas do paciente; ele é sensível ao efeito anticoagulante da HNF, das HBPM, do fondaparinux e dos inibidores orais diretos do FXa; e pode ser padronizado entre laboratórios, o que facilita a adoção de faixas terapêuticas comuns (RODGERS; LEHMAN, 2014; DALE; CHAN; EIKELBOOM, 2015).

No entanto, os ensaios anti-FXa também apresentam limitações, tais como: ser mais caro que os ensaios coagulométricos de rotina (dependendo da quantidade de testes e instrumentação, pode não ser financeiramente viável oferecer testes anti-FXa em pequenos

laboratórios); diferentes preparações de calibradores podem resultar em diferentes curvas padrão; a padronização interlaboratorial é mais teórica, pois em alguns casos a variabilidade do ensaio anti-FXa é maior do que a do TTPa (RODGERS; LEHMAN, 2014). Outra desvantagem desses ensaios é que a maioria deles tem um limite inferior de detecção de 30 ng/mL e superior de 350 ng/mL (DALE; CHAN; EIKELBOOM, 2015).

5.2 MONITORAMENTO LABORATORIAL DOS ANTICOAGULANTES ORAIS DIRETOS (DOACs)

5.2.1 Inibidores diretos da trombina (IDFIIa)

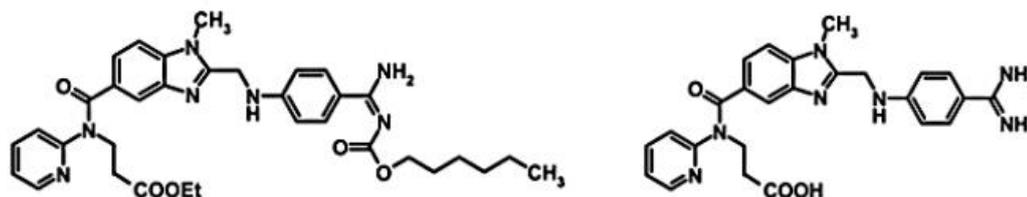
Tanto a trombina livre no plasma quanto a ligada ao trombo podem ser inibidas pelos IDFIIa. Além de resultar na inibição da conversão do fibrinogênio em fibrina, o bloqueio da trombina também acarreta alguns efeitos inibitórios adicionais, tais como inibição da ativação plaquetária, inibição da amplificação da ativação da coagulação e ativação da fibrinólise (HANKEY; EIKELBOOM, 2011).

Essa classe de inibidores é dividida em: i) os compostos que se ligam de modo bivalente (centro ativo e exosítio) à trombina, tais como a argatrobana e bivalirudina, todos de administração parenteral; e ii) os que se ligam à trombina de modo univalente (somente no sítio ativo), representado pela dabigatrana de administração oral, sendo esse descrito a seguir por pertencer aos DOACs (FLATO *et al.*, 2010).

5.2.1.1 Dabigatrana

O etexilato de dabigatrana (Figura 10) é indicado para a prevenção de TEV, AVC e embolia sistêmica em pacientes com FA, TVP e EP recorrentes. Ele é indicado também para o tratamento de TVP e EP. Apresenta-se como comprimidos de 75, 110 e 150 mg para se obter a concentração terapêutica plasmática de 37-443 ng/mL, dependendo da necessidade terapêutica do paciente (DRUGS, 2020; EZEKOWITZ *et al.*, 2007; PRADAXA, 2019).

Figura 10 - Estrutura química da dabigatrana.



Etexilato de dabigatrana e dabigatrana ativa, respectivamente.

Fonte: EISERT *et al.*, 2010.

Sete grandes estudos são referência na avaliação de sua eficácia e segurança: REMODEL e RE-NOVATE para a prevenção primária de TEV após cirurgia ortopédica de grande porte (DAHLE, 2011; ERIKSSON *et al.*, 2007); o RE-LY para a prevenção de AVC e embolia sistêmica em pacientes com FA (CONNOLLY *et al.*, 2009); o RE-COVER e RE-COVER II para o tratamento de TVP e/ou EP (SCHULMAN *et al.*, 2009, 2014); o RE-MEDY e o RE-SONATE para a prevenção de TVP e/ou EP recorrentes (SCHULMAN *et al.*, 2013).

O etexilato de dabigatrana é um pró-fármaco, ou seja, a princípio não apresenta atividade farmacológica. Após a sua administração, ele é rapidamente absorvido e convertido em dabigatrana por hidrólise catalisada por esterases no plasma e, posteriormente, no fígado em menor proporção. Posteriormente, atinge seu pico plasmático entre 30 minutos a 2 horas, tem meia-vida de 12-14 horas e tem baixa taxa de ligação às proteínas plasmáticas em relação aos inibidores do FXa, aproximadamente 35% (Apêndice A). A dabigatrana não é metabolizada pelas enzimas do sistema CYP450 e, por essa razão, não sofre alterações decorrentes de indutores ou inibidores. A sua eliminação é feita principalmente pela via renal em sua forma inalterada (85%) e a excreção fecal é responsável por 6% da dose administrada (PRADAXA, 2019; STANGIER *et al.*, 2010).

Para a avaliação da sua farmacodinâmica, ainda não se tem nenhum teste específico, mas estudos *in vitro* e *in vivo* demonstram que a dabigatrana prolonga o TTPa de forma dependente da dose, com resposta linear em concentrações de 200-300 ng/mL e com um platô em concentrações que excedem esse limite. Quando há pacientes em terapia crônica com a dabigatrana (150 mg duas vezes ao dia), o TTPa excede aproximadamente duas vezes o TTPa normal e 12 horas após essa última dose, apenas 10% dos pacientes exibem prolongamento duas vezes maior em seu TTPa. Por essas razões, não é possível avaliar quantitativamente as concentrações da dabigatrana com esse ensaio (Apêndice C) (BUTLER *et al.*, 2013; STANGIER *et al.*, 2010). Outro ponto importante é a diferença de sensibilidade dos ensaios TTPa conforme os reagentes utilizados. Um estudo utilizando amostras de plasma humano normal enriquecidas com 120-300 µg/L de dabigatrana demonstrou que, dentre os reagentes

usados com mais frequência na rotina laboratorial, o Actin FSL® foi um dos menos responsivos e o Stago PTT® obteve a melhor resposta (A HELIN *et al.*, 2013). Diante destes estudos, recomenda-se o uso do TTPa apenas como um ensaio indicativo da presença de dabigatrana no plasma. No entanto, é importante ressaltar que, como o TTPa se mostra menos sensível com amostras de pacientes do que com amostras enriquecidas, ele pode não estar prolongado quando a dabigatrana encontra-se em concentrações terapêuticas no plasma de pacientes (A HELIN *et al.*, 2013; STANGIER *et al.*, 2010).

A dabigatrana também prolonga o TP, porém, não apresenta uma relação linear, necessitando de concentrações acima de 400 ng/mL para prolongar o RNI, sendo, portanto, menos sensível que o TTPa. Adicionalmente, tal como ocorre com o TTPa, os resultados variam conforme os reagentes utilizados. Portanto, o TP não é indicado para monitorar o uso de dabigatrana em qualquer situação (ANTOVIC *et al.*, 2013).

O TT é um ensaio altamente sensível à dabigatrana. Relata-se que existe resposta linear entre doses baixas e moderadas de dabigatrana, no entanto, ele se comporta como um ensaio muito sensível para monitorar concentrações elevadas de dabigatrana, com os seus valores prolongados mesmo 24 horas após a administração de doses profiláticas do fármaco. Após a administração de 100 mg de dabigatrana três vezes ao dia, foi visto que há um prolongamento no TT 14 vezes maior que um ensaio normal (STANGIER *et al.*, 2007). Em concentrações plasmáticas maiores que 600 ng/mL de dabigatrana, o ensaio frequentemente excede o tempo máximo de medição de coagulômetros, sugerindo que este método pode ser muito sensível para monitoramento de emergência. Apesar de não ser útil para a quantificação da dabigatrana, um valor normal de TT exclui a possibilidade da presença de concentrações clinicamente relevantes de dabigatrana, portanto, esse ensaio é recomendado apenas para determinar se há dabigatrana na amostra e as alterações na monitorização do tratamento com a dabigatrana devem ser interpretadas com cautela (MANI; KASPER; LINDHOFF-LAST, 2013; SAMUELSON; CUKER, 2018).

A sensibilidade excessiva do TT pode ser superada utilizando-se o TdT, pois ele pode ser usado para monitorar com precisão as concentrações mínimas e máximas de dabigatrana. Ele apresenta uma relação com alto grau de linearidade, tanto em concentrações terapêuticas de 67-200 ng/mL em indivíduos em uso de dabigatrana para indicação ortopédica (220 mg uma vez ao dia) quanto em pacientes com FA (150 mg duas vezes ao dia) (ROBERT *et al.*, 2012). De acordo com Avecilla e colaboradores (2012), a faixa de referência esperada de TdT em um paciente em uso de dabigatrana seria entre 50-90 segundos, correspondendo às concentrações de 70-195 ng/mL.

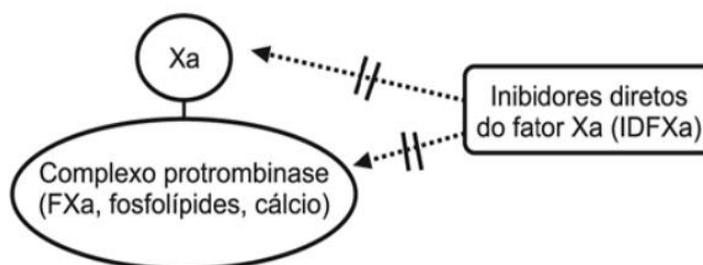
A dabigatrana também altera os ensaios baseados em ecarina. A atividade semelhante à trombina da meizotrombina é inibida pela dabigatrana e ambos os ensaios, ECT e ECA, apresentam alto grau de linearidade. Em relação ao ECT, há perda da linearidade em concentrações acima de 470 ng/mL e maior variabilidade em concentrações de dabigatrana abaixo de 50 ng/mL. O ECA apresenta linearidade entre 15-460 ng/mL de dabigatrana. Apesar dos bons resultados, até o momento, o ECT e o ECA têm sido amplamente utilizados apenas como ferramentas de pesquisa, mesmo já havendo conjuntos diagnósticos disponíveis comercialmente (ROBERT *et al.*, 2012; STAGO, 2018).

5.2.2 Inibidores diretos do FXa (IDFXa)

O FX é o primeiro fator comum às duas vias da coagulação, intrínseca e extrínseca, o que o torna um excelente alvo para a terapia anticoagulante. Em sua forma ativa (FXa), ele desempenha um papel significativo na geração de trombina a partir da protrombina, uma vez que uma única molécula de FXa pode gerar cerca de 1.000 moléculas de trombina. Dessa forma, com sua inibição, há uma redução da geração de trombina e, conseqüentemente, da formação de coágulos (TURPIE, 2007).

Os IDFXa são pequenas moléculas que se ligam seletivamente e reversivelmente ao sítio ativo do FXa, bloqueando a interação com o seu substrato de maneira rápida e competitiva, resultando no bloqueio dos efeitos finais da geração de trombina. Eles são capazes de inibir o FXa livre no plasma e o ligado ao coágulo (Figura 11) (FLATO *et al.*, 2010).

Figura 11 - Mecanismo de ação dos inibidores diretos do FXa.



Fonte: FLATO *et al.*, 2010.

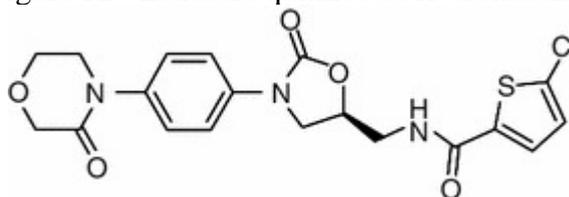
Os inibidores diretos incluem a rivaroxabana, a apixabana, a edoxabana e a betrixabana, todos de administração oral (KATZUNG, 2017). Eles são fármacos que já se encontram em sua forma ativa, com meia-vida entre 5-27 horas, e apresentam uma alta taxa de ligação a proteínas plasmáticas (>50%). Todos os IDFXa são substratos da P-gp, são

metabolizados pelas enzimas do sistema CYP450 (10-30 %) e são eliminados pela via renal (Apêndice A) (WHALEN; FINKEL; PANAVELIL, 2016).

5.2.2.1 Rivaroxabana

A rivaroxabana (Figura 12) foi o primeiro IDFXa a ser usado em humanos. Ela é indicada para o tratamento de TVP, e para a prevenção de AVC e embolia sistêmica em pacientes com FA. Comercialmente, apresenta-se como comprimidos de 2,5, 10, 15 ou 20 mg para se obter a concentração terapêutica plasmática de 44-270 ng/mL, dependendo da necessidade terapêutica do paciente (DRUGS, 2020; MUECK *et al.*, 2013; WEINZ *et al.*, 2009; XARELTO, 2011).

Figura 12 - Estrutura química da rivaroxabana.



Fonte: ROEHRIG *et al.*, 2005.

Três grandes estudos demonstraram a sua eficácia e segurança: ROCKET AF para a prevenção de AVC e embolia sistêmica em pacientes portadores de FA (PATEL *et al.*, 2011); EINSTEIN TVP e o EINSTEIN Extensão para o tratamento de TVP e EP, e para a prevenção de TVP e EP recorrentes (BAUERSACHS *et al.*, 2010; BÜLLER *et al.*, 2012).

A rivaroxabana tem uma rápida absorção, atingindo o pico plasmático entre 2-4 horas após sua ingestão e sua biodisponibilidade é de aproximadamente 80%. Seu tempo de meia-vida é de 5-9 horas em indivíduos jovens e de 11-13 horas em idosos (MUECK *et al.*, 2013). A ligação da rivaroxabana a proteínas plasmáticas é alta (92-95%) e, por esse motivo, espera-se que ela não seja dialisável (WEINZ *et al.*, 2005). Sua eliminação é realizada por meio de duas vias: renal e hepática. Um terço da dose, aproximadamente 36%, é eliminado como medicamento ativo e inalterado na urina. Os dois terços restantes sofrem degradação metabólica por intermédio das enzimas do sistema CYP450 (principalmente a CYP3A4, que é responsável por 18%, e a CYP2J2, responsável por 14%) e por mecanismos independentes do CYP450 (responsáveis por 14% da eliminação total). Os metabólitos são eliminados pela via renal e pela via hepatobiliar (Apêndice B) (MUECK *et al.*, 2013).

Em relação à análise da sua farmacodinâmica, a rivaroxabana é capaz de prolongar o TP de maneira linear e dependente da concentração plasmática (MUECK *et al.*, 2013). No entanto, percebe-se que em concentrações terapêuticas, ela tem um efeito modesto nesse prolongamento, apenas 6-19%, o que dificulta a utilização desse ensaio para o monitoramento terapêutico. Em pacientes que recebem a rivaroxabana para o tratamento e prevenção de TVP, os resultados de TP variam de 16-33 segundos (valor de referência - VR = 11,0-13,5 segundos) na posologia de 15 mg duas vezes ao dia e de 15-30 segundos na posologia de 20 mg uma vez ao dia. Em pacientes com FA que recebem a rivaroxabana para a prevenção do AVC, os resultados de TP variam de 14-40 segundos na posologia de 20 mg uma vez ao dia (XARELTO, 2011). Em idosos, os valores para o prolongamento de TP são maiores em comparação com os pacientes mais jovens. Portanto, embora a rivaroxabana seja capaz de prolongar o TP, um TP normal não descarta a presença de concentrações clinicamente significativas (abaixo ou dentro da faixa terapêutica) de rivaroxabana no plasma, mas um TP prolongado indica qualitativamente a presença do medicamento (Apêndice C) (SAMUELSON; CUKER, 2017). Outro empecilho para o emprego do TP na monitorização da rivaroxabana é que as diferenças entre as tromboplastinas utilizadas na rotina causam acentuada variação na sensibilidade do ensaio, porém, acredita-se que essa variabilidade pode ser reduzida pelo uso de um ISI específico para rivaroxabana (TRIPODI *et al.*, 2011). Outra alternativa para melhorar a sensibilidade dos ensaios de TP seria apenas o uso de calibradores e controles de rivaroxabana e a expressão do resultado de TP em segundos sem a conversão em RNI (SAMAMA *et al.*, 2012).

Em relação ao TTPa, a rivaroxabana prolonga esse ensaio de forma dependente da dose, porém não apresenta relação linear. Adicionalmente, há variabilidade significativa entre os reagentes e entre os laboratórios que o realizam, semelhante aos resultados do TP. Por esses motivos, o TTPa não é um ensaio adequado para a monitorização da rivaroxabana (HAWES *et al.*, 2014).

Estudos com amostras de sangue total citratado depois de uma dose de 10 mg uma vez ao dia de rivaroxabana demonstraram que os ensaios cromogênicos anti-FXa são úteis para se obter determinações quantitativas das concentrações plasmáticas de rivaroxabana quando os calibradores de rivaroxabana são usados. Em geral, esses ensaios apresentam uma relação linear dependente da concentração entre a rivaroxabana e a atividade anti-Xa em uma ampla faixa de concentrações (20-660 ng/mL), com um maior grau de imprecisão do ensaio em concentrações acima de 800 ng/mL (ASMIS *et al.*, 2012; CONTANT *et al.*, 2012; MARTINOLI *et al.*, 2010). No entanto, em concentrações menores que 100 ng/mL, se recomenda o uso de um teste anti-

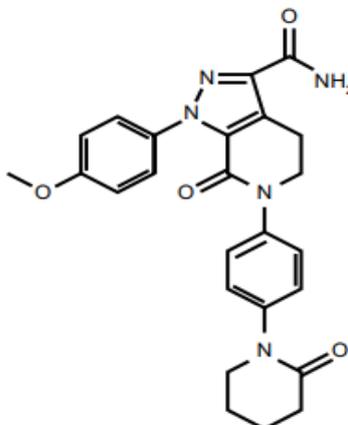
FXa modificado, empregando-se amostras menos diluídas para que a correlação se mantenha confiável. Os ensaios anti-FXa podem ser realizados utilizando-se calibradores de HNF e HBPM, contudo, ao utilizar esses calibradores, a relação permanece linear até a concentração de 500 ng/mL de rivaroxabana. O valor de atividade anti-FXa de 0,05 UI/mL é presuntivo de que a rivaroxabana presente no plasma encontra-se em concentrações que não são clinicamente relevantes (MARGETIC *et al.*, 2020; SAMAMA *et al.*, 2010).

Resumidamente, os estudos realizados até o momento com rivaroxabana demonstraram que a inibição do FXa e o prolongamento do TP estão correlacionados com as concentrações plasmáticas do fármaco, porém, os ensaios que avaliam a inibição do FXa são mais adequados para a determinação quantitativa das concentrações plasmáticas de rivaroxabana e fornecem determinações mais sensíveis e mais úteis na prática clínica. Portanto, recomenda-se a interpretação dos seguintes testes de coagulação em ordem decrescente de confiabilidade em pacientes em uso de rivaroxabana: ensaio cromogênico anti-FXa, TP e TTPa (CUKER *et al.*, 2015; MARTINOLI *et al.*, 2010; SAMAMA *et al.*, 2012).

5.2.2.2 Apixabana

A apixabana (Figura 13) foi o segundo IDFXa aprovado pelo FDA. Ela é indicada para o tratamento de TVP e EP, e para a prevenção de TEV, de AVC e de embolia sistêmica em pacientes com FA. Apresenta-se como comprimidos de 2,5 ou 5 mg para se obter a concentração terapêutica plasmática de 79-251 ng/mL, dependendo da necessidade terapêutica do paciente (DRUGS, 2020; ELIQUIS, 2015; MEDICINES, 2021).

Figura 13 - Estrutura química da apixabana.



Fonte: ELIQUIS, 2015.

Seis grandes estudos foram realizados para comprovar a eficácia e segurança da apixabana: ADVANCE-2 e ADVANCE-3 na prevenção de TEV em pacientes submetidos à artroplastia eletiva de joelho ou quadril respectivamente (LASSEN *et al.*, 2009, 2010); ARISTOLE e AVERROES na prevenção de AVC e embolia sistêmica em pacientes portadores de FA (CONNOLLY *et al.*, 2011; GRANGER *et al.*, 2011); e AMPLIFY e AMPLIFY-EXT no tratamento de TVP e EP, e prevenção de TVP e EP recorrentes respectivamente (AGNELLI *et al.*, 2013).

A apixabana é rapidamente absorvida, atingindo a concentração máxima entre 3-4 horas após a sua ingestão. A sua biodisponibilidade é de 50% e a meia-vida é de 12 horas. Ela apresenta elevada taxa de ligação às proteínas plasmáticas, aproximadamente 87%, e sua eliminação é realizada por várias vias. A excreção renal é responsável por 27% do *clearance* total do fármaco e já foi constatado que as vias biliar e intestinal direta também contribuem para a sua excreção. A apixabana é metabolizada pelas enzimas do sistema CYP450, principalmente pela CYP3A4 e, em menores parcelas, pelas CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 e 2J2 (Apêndice B). Ela também é substrato de proteínas de transporte como a P-gp (ELIQUIS, 2015; FROST *et al.*, 2013).

Um estudo realizado com amostras de plasma pobre em plaquetas (PPP) adicionando crescentes concentrações de apixabana (5, 10, 20, 50, 100, 200 e 500 ng/mL), avaliou o impacto desse fármaco em diferentes conjuntos diagnóstico de TP e TTPa de diferentes fabricantes. Os autores mostraram que eram necessárias concentrações entre 180-1600 ng/mL do fármaco para que houvesse um prolongamento do TP e que, dependendo do reagente empregado, o resultado de TP pode estar dentro dos VR, mesmo quando a apixabana estava em concentrações terapêuticas. Em relação ao TTPa, o estudo demonstrou que era necessária uma concentração entre 45-112 ng/mL de apixabana para prolongar o teste e que a relação era curvilínea, com um platô em 200 ng/mL, o que limita o uso do TTPa como um ensaio para avaliar a concentração plasmática da apixabana (Apêndice C) (CHATELAIN *et al.*, 2013).

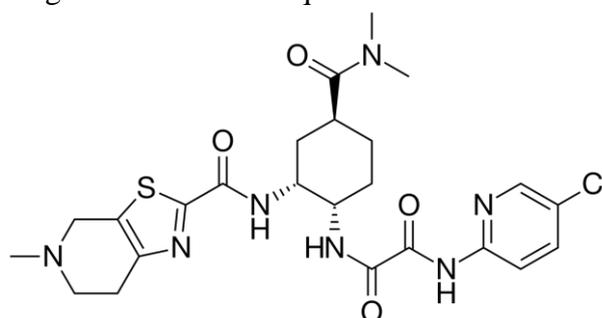
Outro estudo que avaliou a farmacocinética e farmacodinâmica da apixabana em dose única mostrou que os valores médios de RNI por grupo de dose antes da ingestão da apixabana eram de 1,01-1,14 e que, após a ingestão, houve um aumento modesto do parâmetro, de 1,37 (19,5%) para a dose de 10 mg, de 1,45 (44,1%) para a dose de 25 mg, e de 1,71 (55,8%) para a dose de 50 mg. Em relação ao TTPa, também houve um prolongamento modesto, entre 30,4-38,2 segundos (25,7%) na dose de 25 mg e entre 28,6-35,1 segundos (23,1%) segundos na dose de 50 mg (TTPa antes da ingestão: 28,6-32 segundos) (FROST *et al.*, 2013).

Diante do exposto, por não apresentar uma relação ideal, os estudos com apixabana sugerem que o TTPa não é indicado para a avaliação da farmacodinâmica da apixabana e que o TPRNI apenas é capaz de fornecer informações sobre o uso do medicamento desde que sejam utilizados os reagentes mais sensíveis como, por exemplo, o RecombiPlasTin (HemosIL) que oferece um ISI de 0,89 (FROST *et al.*, 2013; WANG *et al.*, 2010). Consequentemente, recomenda-se realizar ensaios cromogênicos anti-FXa calibrados com calibradores específicos de apixabana para o seu monitoramento. Um estudo, que avaliou amostras de PPP tratadas com concentrações crescentes do fármaco (7,8, 15,6, 31,25, 62,5, 125, 250, 500, 1.000 e 2.000 ng/mL), mostrou que os ensaios cromogênicos anti-FXa apresentam uma resposta linear dependente da dose na faixa de concentração de 23-500 ng/mL e, se forem usados calibradores de HBPM, o resultado também se correlaciona com suas concentrações na faixa de 8-240 ng/mL (Apêndice C) (STAGO, 2020; WANG *et al.*, 2010).

5.2.2.3 Edoxabana

A edoxabana (Figura 14) foi o terceiro IDFXa aprovado para uso em humanos. Ela é indicada para o tratamento de TVP e EP, para a prevenção de AVC e embolismo sistêmico em pacientes portadores de FA e para a prevenção de TVP e EP recorrentes. Ela apresenta-se como comprimidos de 15, 30 e 60 mg para se obter a concentração terapêutica plasmática de 20-250 ng/mL, dependendo da necessidade terapêutica do paciente (DRUGS, 2020; JEON *et al.*, 2011; LIXIANA, 2020).

Figura 14 - Estrutura química da edoxabana.



Fonte: DRUGBANK, 2015.

Dois grandes estudos foram realizados a fim de demonstrarem sua segurança e eficácia, são eles: o ENGAGE AF-TIMI 48 na prevenção de AVC e embolismo sistêmico em pacientes com FA (GIUGLIANO *et al.*, 2013); e o Hokusai-VTE no tratamento de TVP e EP e prevenção da recorrência da TVP e EP (BÜLLER *et al.*, 2013).

Após ser absorvida, a edoxabana atinge sua concentração plasmática máxima entre 1-2 horas, com biodisponibilidade absoluta de 62%. Estudos *in vitro* sugerem que 55% dela encontra-se ligada a proteínas plasmáticas. O seu tempo de meia-vida é de 10-14 horas e, assim como os demais membros da sua classe, ela também é substrato para a P-gp (LIXIANA, 2020; MATSUSHIMA *et al.*, 2013). A sua eliminação pode ser dividida em: renal e não renal. Aproximadamente 50% do fármaco são eliminados na urina de forma inalterada e os outros 50% restantes de uma dose vão passar pelo *clearance* não renal, ou seja, 40% serão excretados na sua forma inalterada pela bile e 10% irão sofrer metabolização hepática, e seus metabólitos são eliminados pelas fezes e pela urina (Apêndice B). Dessa forma, indutores ou inibidores do sistema CYP450 têm uma interação clínica menos relevante com a edoxabana (BATHALA *et al.*, 2012; PARASRAMPURIA; TRUITT, 2015).

A avaliação da sua farmacodinâmica demonstrou que há uma relação entre as concentrações de edoxabana e o resultado do TTPa, com um prolongamento de maneira dependente da dose. Porém, esse ensaio é relativamente insensível às concentrações terapêuticas da edoxabana (Apêndice C). Dados de um estudo com administração única de 10, 30, 60, 90, 120 ou 150 mg de edoxabana demonstram que é necessária uma concentração plasmática de 500 ng/mL do fármaco, bem acima das concentrações de pico terapêutico de 120-250 ng/mL, para dobrar o TTPa (OGATA *et al.*, 2010). Portanto, esse ensaio não deve ser utilizado para avaliar a atividade anticoagulante da edoxabana e um TTPa dentro dos VR não deve ser considerado evidência de ausência de concentrações plasmáticas clinicamente significativas (CUKER, 2015).

Observa-se também que a edoxabana prolonga o TP de forma dependente da dose, mas exibe sensibilidade insuficiente quando o medicamento está em baixas concentrações ou dentro das concentrações terapêuticas. Um estudo constatou que, uma hora e meia após a ingestão de uma dose única de 30 ou 60 mg de edoxabana, o TP aumentou 25 e 50% respectivamente. No entanto, 12 horas após uma dose de 60 mg, o resultado de TP mostrou-se apenas 10% acima de um resultado normal (ZAFAR *et al.*, 2007). Posteriormente, outro estudo verificou que era necessária uma concentração plasmática de edoxabana acima de 200 ng/mL para que o resultado de TP dobrasse (FUKUDA *et al.*, 2012). Assim como outros anticoagulantes, a origem da tromboplastina utilizada também interfere na sensibilidade do teste. Quando a concentração de edoxabana é de 500 ng/mL em amostras de PPP enriquecidas com 0,02-3,65 μM de edoxabana, o reagente Neoplastin Plus (ISI de 1,22) se comporta como o mais sensível, mostrando um aumento de 150% no TP, enquanto com o reagente Innovin (ISI de 0,93), mostra um aumento de apenas 70%. Adicionalmente, parece que a correção da razão do TP usando a

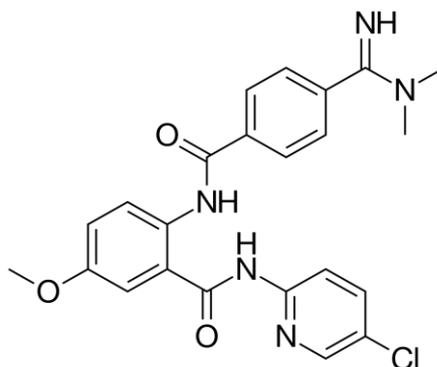
ISI para a obtenção do RNI não reduz essa variabilidade encontrada entre os reagentes (SAMAMA *et al.*, 2012). Assim, enquanto um TP prolongado sugere que existam concentrações plasmáticas de edoxabana dentro ou acima da faixa terapêutica, um TP dentro dos VR não exclui atividade anticoagulante clinicamente significativa (CUKER; HUSSEINZADEH, 2015).

Dentre os ensaios que avaliam a coagulação, a avaliação da atividade anti-FXa parece ser o mais apropriado para monitorar a edoxabana. A atividade anti-FXa aumenta de maneira dependente da concentração de edoxabana na faixa de concentração de 20-400 ng/mL (STAGO, 2020). No entanto, observa-se maior variabilidade na atividade em concentrações acima de 200-300 ng/mL. Ainda não existem calibradores próprios para a edoxabana e os padrões utilizados nesses ensaios são os mesmos empregados na calibração da HBPM. Ainda são necessários mais dados para determinar se o uso de calibradores específicos de edoxabana pode permitir uma melhor quantificação de suas concentrações em comparação com os padrões de HBPM (OGATA *et al.*, 2010).

5.2.2.4 Betrixabana

A betrixabana (Figura 15) foi o quarto IDFXa aprovado para uso em humanos. Ela é o único DOAC aprovado pelo FDA (ainda sem aprovação no Brasil) para profilaxia de longa duração em pacientes com TEV com doenças agudas que são considerados de alto risco (insuficiência cardíaca, insuficiência respiratória, doença reumática, doença infecciosa e AVC isquêmico). Ela apresenta-se como cápsulas de 40 ou 80 mg e sua concentração terapêutica plasmática varia de 5-25 ng/mL (MEDSCAPE, 2021; MURPHY *et al.*, 2018)

Figura 15 - Estrutura química da betrixabana.



Fonte: DRUGBANK, 2015.

Após ser absorvida, a betrixabana atinge a sua concentração plasmática máxima em 3-4 horas, tem biodisponibilidade de 34%, podendo ser reduzida pelo consumo de alimentos e aproximadamente 60% dela encontra-se ligada a proteínas plasmáticas. O seu tempo de meia-vida é de 19-27 horas. Uma pequena porção da betrixabana é metabolizada pelas enzimas do sistema CYP450, em torno de 11% dos seus metabólitos inativos são excretados na urina e os outros 82-89% são excretados de forma inalterada por secreção biliar e eliminada nas fezes. Ela é substrato da P-gp e, portanto, os agentes que afetam a P-gp devem ser usados com cautela (BEVYXXA, 2018).

Em relação a sua farmacodinâmica, foi relatado que a betrixabana exibe um efeito dependente da dose e dependente da concentração na inibição da geração de trombina e dos níveis de anti-Xa. No entanto, ela não afeta de forma considerável os ensaios da coagulação de rotina (TPRNI, TTPa e TT). *In vitro*, a faixa prevista de atividade anti-FXa para concentrações de betrixabana entre 5-25 ng/mL varia de 0,09 a 0,44 UI/mL (BAUER *et al.*, 2009; BEVYXXA, 2018).

5.3 TERAPIAS REVERSORAS

A reversão do efeito de um DOAC é necessária em casos de sangramento grave e em procedimentos de emergência não planejados. Para o uso adequado de qualquer estratégia, uma análise dos riscos e benefícios precisa ser cuidadosa. Deve-se considerar fatores como do risco de trombose, a necessidade de reversão propriamente dita, o tempo desde a última ingestão do medicamento e o tempo de meia-vida do fármaco. Na maioria das vezes, medidas de cuidados de suporte, que incluem controle local de um sangramento, suporte hemodinâmico e transfusões, são suficientes para controlar o sangramento. Porém, em casos de hemorragia grave, em que as medidas de suporte são insuficientes, e em casos de procedimentos invasivos que não possam ser retardados, usam-se agentes de reversão (SAMUELSON; CUKER, 2018).

Para a reversão de DOACs (Apêndice D), as estratégias são (SAMUELSON; CUKER, 2018):

- Remoção dos fármacos
 - Carvão ativado;
 - Hemodiálise (não é possível para todos os medicamentos).
- Agentes de *by-pass* (ativam a coagulação por vias não afetadas pelo fármaco em questão)
 - CCP;

- CCPa;
- FVIIa recombinante.
- Agentes de reversão específicos que sequestram e neutralizam o anticoagulante
 - Idarucizumabe;
 - Andexanet alfa;
 - Ciraparantag.

5.3.1 Carvão ativado

O carvão ativado tem como mecanismo de ação adsorver substâncias impedindo que elas sejam absorvidas pelo trato gastrointestinal (TGI). Como mecanismo secundário, interrompe uma possível circulação entero-hepática (ZELLNER *et al.*, 2019). A sua capacidade de ligação à substância “tóxica” depende de vários fatores, incluindo: o tamanho da partícula da substância, a solubilidade da substância, o grau de ionização da substância, o pH do meio e o conteúdo gástrico (JÜRGENS; HOEGBERG; GRAUDAL, 2009).

A eficácia do carvão ativado depende também do tempo de sua administração. No caso de um paciente em uso de DOACs, é útil apenas para impedir a absorção dentro de 1-2 horas após a ingestão do fármaco, dependendo do medicamento em questão, pois os DOACs são absorvidos rapidamente pelo TGI (SAMUELSON; CUKER, 2018). Portanto, a quantidade de carvão ativado preconizada para DOACs em situações emergenciais é de 1 g/kg (máximo 50 g) se administrado há menos de duas horas (Apêndice D) (WITT *et al.*, 2018).

5.3.2 Hemodiálise

A hemodiálise é um processo no qual a “limpeza” e a filtração do sangue são realizadas por uma máquina. O sangue do paciente é recebido pela máquina por um acesso vascular (podendo ser um cateter ou uma fistula arteriovenosa) e depois impulsionado até o filtro de diálise (dialisador) por uma bomba. Uma solução de diálise entra em contato com o sangue no dialisador através de uma membrana semipermeável que retira o líquido e toxinas em excesso e o sangue “limpo” é devolvido ao paciente pelo acesso vascular (SBN, 2020).

Para que uma substância seja dialisável, é necessário ter um peso molecular menor que 500 daltons, taxa de ligação às proteínas plasmáticas menor de 80%, ter um volume de distribuição menor que 1,0 L/Kg, ser solúvel em água e ter aumento da depuração plasmática por hemodiálise maior de 30% (AWAD; BRUNETTI; JUURLINK, 2015). Por ser o DOAC

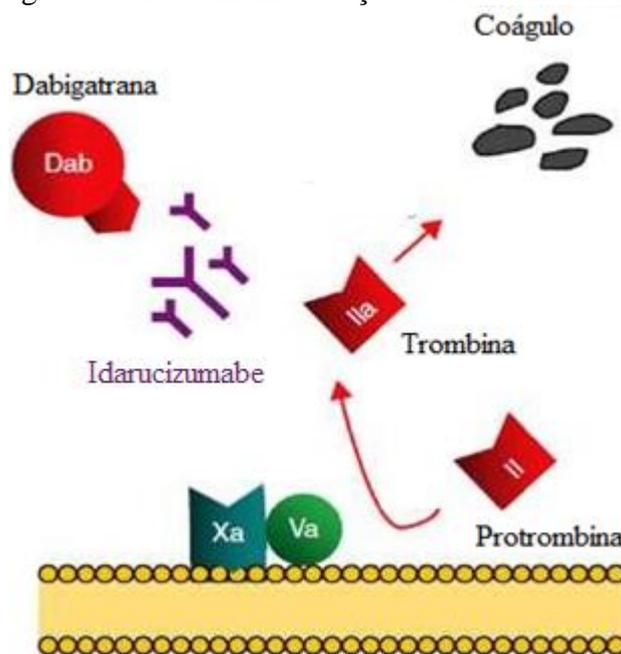
que mais se encaixa nesses requisitos, a dabigatrana é o único medicamento do grupo que também tem como opção de reversão a hemodiálise (Apêndice D) (peso de 471,5 daltons, taxa de ligação às proteínas plasmáticas de 35% e aumento da depuração plasmática por hemodiálise entre 62-67%) (PRADAXA, 2019). Dentre os IDFXa, somente a rivaroxabana não é dialisável. Em relação aos demais fármacos desta classe, ainda não se tem concluído se a hemodiálise seria uma opção de reversão válida (CROWTHER, 2015).

As principais limitações da técnica incluem: obtenção do acesso vascular imediato em um paciente com diátese hemorrágica (hemorragias por defeitos adquiridos ou congênitos da coagulação), acesso à máquina de diálise, o tempo necessário para o início da diálise e a exigência de que o paciente seja hemodinamicamente estável (CROWTHER, 2015).

5.3.3 Idarucizumabe

O idarucizumabe (Figura 16) é um agente reversor específico para a dabigatrana. Ele é um fragmento de anticorpo monoclonal humanizado capaz de ligar-se à dabigatrana e seus metabólitos com alta afinidade, aproximadamente 300 vezes mais potente do que a afinidade de ligação da dabigatrana com a trombina. Forma-se um complexo (idarucizumabe-dabigatrana) que é caracterizado por uma rápida associação e lenta dissociação, resultando em um complexo muito estável (POLLACK *et al.*, 2015; PRAXBIND, 2020). Após a administração do idarucizumabe, as concentrações de dabigatrana livre são reduzidas em cinco minutos para menos de 20 ng/mL (concentração média da dabigatrana após a sua administração é de aproximadamente 130 ng/mL) e reversão sustentada por até 12 horas (POLLACK *et al.*, 2015).

Figura 16 - Mecanismo de ação do idarucizumabe.



Fonte: CIECHANSK *et al.*, 2019.

O idarucizumabe foi aprovado para uso em humanos em outubro de 2015 nos EUA pelo FDA e em abril de 2017 no Brasil pela ANVISA (FDA, 2015; ANVISA, 2017).

A sua meia-vida é de 45 minutos, 32% é eliminado pela urina e o restante da dose é eliminada por meio do catabolismo proteico, principalmente pelos rins. O seu metabolismo envolve vias de biodegradação do anticorpo em moléculas menores, peptídeos ou aminoácidos que são então reabsorvidos e incorporados na síntese proteica (PRAXBIND, 2020).

O idarucizumabe é indicado somente em situações específicas, quando necessária uma rápida reversão da dabigatrana. Sua administração é realizada pela via intravenosa, com dose recomendada de 5 g (dois frascos de 2,5 g/50 mL cada), com duas infusões consecutivas durante 5-10 minutos cada ou com uma injeção em bolus (Apêndice D). Os parâmetros usados para analisar a sua eficácia e a redução do efeito anticoagulante da dabigatrana são: TTPa, TdT e ECT (MIYARES *et al.*, 2015; POLLACK *et al.*, 2015).

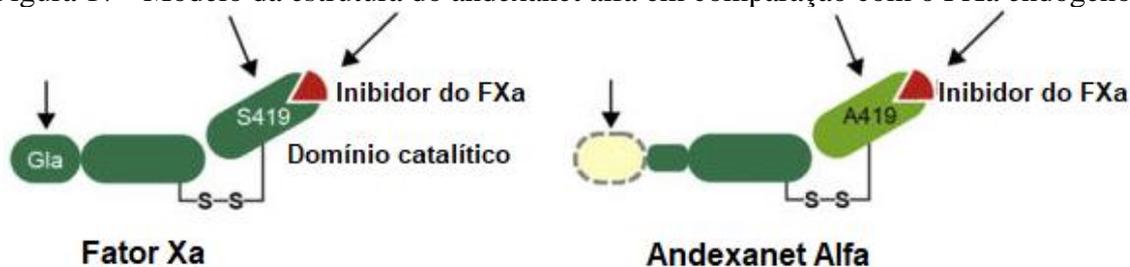
5.3.4 Andexanet alfa

O andexanet alfa é uma proteína variante geneticamente modificada do FXa humano cataliticamente inativa, no entanto, mantém a semelhança estrutural com o FXa. Por ser modificado, ele é incapaz de clivar e ativar a protrombina e de ligar-se ao complexo da protrombinase. Ele se liga à rivaroxabana, à apixabana, à edoxabana e à betrixabana com alta afinidade, semelhante ao observado com o FXa endógeno, resultando em um “sequestro” dos

inibidores de FXa, reversão do efeito anticoagulante desses fármacos e restauração da atividade do FXa endógeno (KAATZ *et al.*, 2017; LIPPI; SANCHIS-GOMAR; FAVALORO, 2016). Além de agir sobre os DOACs, também exerce seu efeito neutralizante sobre a HNF, a HBPM e o fondaparinux (HEO, 2018).

As suas propriedades devem-se a algumas diferenças entre a sua molécula e o FXa humano (Figura 17): a serina presente no sítio ativo do FXa foi substituída por uma alanina, tornando-o incapaz de clivar e ativar a protrombina; e a remoção do domínio Gla do FXa, impedindo a sua ligação com o complexo protrombinase, resultando na remoção de quaisquer efeitos pró-coagulantes (MILLING; KAATZ, 2016).

Figura 17 - Modelo da estrutura do andexanet alfa em comparação com o FXa endógeno.



A419, aminoácido alanina 419; Gla, ácido gama-carboxiglutâmico; S419, aminoácido serina 419.

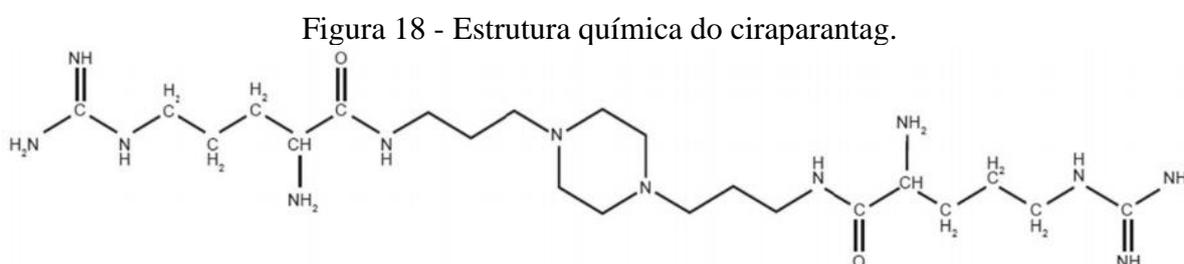
Fonte: MILLING; KAATZ, 2016.

Após a administração de um inibidor do FXa, o andexanet alfa é capaz de reverter os efeitos anticoagulantes dentro de aproximadamente 2 minutos. Sua meia-vida é de 1 hora, com a volta da atividade anti-FXa normal dentro de 2 horas após o bolus ou infusão do inibidor, no entanto, mais detalhes sobre o metabolismo e excreção do andexanet alfa permanecem desconhecidos (HEO, 2018). O esquema posológico recomendado é de um bolus intravenoso de 400 mg, seguido de uma infusão contínua de 4 mg/min por até 120 minutos para a apixabana; e um bolus intravenoso de 800 mg, seguido de uma infusão contínua de 8 mg/min por até 120 minutos para a rivaroxabana (Apêndice D) (MILLING; KAATZ, 2016).

Em 3 de maio de 2018, o andexanet alfa recebeu aprovação acelerada nos EUA pelo FDA para pacientes tratados com rivaroxabana ou apixabana que necessitam de reversão dos efeitos anticoagulantes em sangramentos descontrolados ou que ameacem a vida. Em abril de 2019, recebeu aprovação na União Europeia (UE) com status de “autorização condicional” pela *European Medicines Agency* (EMA) para pacientes tratados com rivaroxabana ou apixabana (EMA, 2021; MILLING; KAATZ, 2016).

5.3.5 Ciraparantag ou PER977

O ciraparantag (Figura 18) é uma pequena molécula sintética (512 Da) que se liga à HNF, à HBPM, ao fondaparinux e aos DOACs, tanto os IDFXa quanto a dabigatrana (Apêndice D). Ele exerce sua ação por meio da ligação não covalente ao hidrogênio, que bloqueia a ligação aos locais alvo do FIIa e FXa. Ele não se liga a fatores de coagulação ou outras proteínas plasmáticas e não possui efeito pró-trombótico. Por ser capaz de neutralizar vários anticoagulantes, ele está sendo desenvolvido como agente de reversão universal (ANSELL *et al.*, 2017).



Fonte: ANSELL *et al.*, 2014.

O ciraparantag apresenta meia-vida de 12-19 minutos, significativa taxa de ligação às proteínas plasmáticas e não interage com as enzimas do sistema CYP450 ou com transportadores de membrana. Ele é clivado pelas peptidases circulantes em seu principal metabólito (BAP) e, por fim, é eliminado pela via renal (ANSELL *et al.*, 2017).

A sua administração é realizada pela via intravenosa, com dose única recomendada de 100-300 mg (porém ainda em estudo). A restauração da hemostasia foi observada dentro de 10-30 minutos, quando monitorada pelo tempo de coagulação do sangue total e pela atividade anti-FXa, os efeitos foram mantidos por 24 horas (ANSELL *et al.*, 2017).

5.3.6 Agentes de *by-pass*

Os agentes de *by-pass* são fatores de coagulação pró-hemostáticos que são capazes de ativar a coagulação, mesmo na presença de inibidores (anticoagulantes) (SY, 2017). Eles são compostos dependentes da vitamina K altamente purificados, produzidos por meio de cromatografia de troca iônica do sobrenadante crioprecipitado do plasma humano, com a retirada do FXI e da AT. Originalmente, foram planejados para pacientes com deficiências de fatores específicos, como na hemofilia, mas sua utilidade na reversão da anticoagulação foi bem vista em relação à varfarina. Em relação aos DOACs, a sua eficácia no sangramento associado

a esses fármacos ainda não foi validada por grandes ensaios clínicos (ABREU *et al*; LEVI *et al.*, 2014).

As formulações disponíveis são: i) o CCP inativado com três fatores (FII, FIX, FX) e com quatro fatores (FII, FVII, FIX, FX); ii) o CCP ativado com quatro fatores (FVIIa e pequenas quantidades de FII, FVII, FIX, FX); e iii) o FVIIa recombinante (ASIRVATHAM; HU; VAIDYA, 2016).

Eerenberg e colaboradores (2011) demonstraram que um CCP de quatro fatores foi capaz de corrigir o prolongamento do TP em pacientes saudáveis recebendo rivaroxabana, no entanto, durante o mesmo estudo, o CCP não normalizou o TP, o TT e o ECT em pacientes tratados com dabigatrana. Em indivíduos saudáveis tratados com rivaroxabana, a normalização do TP usando o CCP de quatro fatores foi mais eficiente do que o CCP de três fatores (LEVI *et al.*, 2014). *In vitro*, o CCPa é capaz de corrigir o TTPa com dabigatrana e o TP com rivaroxabana (MARLU *et al.*, 2012).

Os agentes de *by-pass* são usados em pacientes em terapia com DOACs apenas em casos de sangramento grave ou com risco de vida, e seu uso ainda é considerado experimental, portanto, não é um padrão de atendimento recomendado (SHIH; CROWTHER, 2016). Atualmente, usam-se as seguintes concentrações: 25-50 UI/kg de CCP de três fatores ou o CCP de quatro fatores em pacientes que utilizam rivaroxabana, apixabana ou edoxabana; e 50 UI/kg de CCPa com dose única máxima de 100 unidades/kg ou dose diária máxima de 200 unidades/kg para dabigatrana, rivaroxabana, apixabana e edoxabana (Apêndice D) (SY, 2017).

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O período em que um determinado fármaco é levado ao mercado e fica disponível para um número maior de pacientes é designado como fase IV de uma pesquisa clínica ou como farmacovigilância. Ela é responsável por proporcionar detalhes adicionais de segurança e eficácia dos medicamentos.

O mais antigo dos DOACs está no mercado há pouco mais de dez anos. Durante a análise dos dados adicionais obtidos de pacientes em uso de DOACs durante esse período, foi visto que, entre outras coisas, a farmacocinética desses fármacos pode ser influenciada por: doenças pré-existentes, peso, sexo e outros medicamentos, promovendo a variabilidade da concentração plasmática do anticoagulante. Portanto, estudos estão sendo realizados para identificar indivíduos que seriam beneficiados pela monitorização da anticoagulação.

Com a presente revisão narrativa, percebeu-se que há dificuldades em estabelecer estratégias confiáveis de monitoramento dos pacientes em uso de DOACs até o momento. Os ensaios laboratoriais rotineiros, como TTPa, TP e TT, não atendem os critérios de um teste ideal para mensurar as concentrações plasmáticas dos fármacos, bem como avaliar o status da anticoagulação dos pacientes. No entanto, alguns ensaios especializados, tais como ECA, ECT e atividade anti-FXa conseguem ser úteis em contextos emergenciais e podem ser usados também em monitorização de rotina. Contudo, cabe ressaltar que os ensaios mencionados ainda não são amplamente utilizados, muito porque algumas dessas metodologias são recentes e não amplamente conhecidas.

Em contrapartida, avanços significativos estão sendo feitos com relação ao manejo dos DOACs em situações emergenciais com o surgimento das terapias reversoras específicas. No Brasil, já está disponível e aprovado o reversor específico da dabigatrana. Um fato muito importante, pois ela é um dos DOACs mais utilizados atualmente. Em relação aos reversores específicos para os demais DOACs, espera-se que eles estejam disponíveis em breve, pois, estudos que estão sendo publicados mostram resultados promissores no que diz respeito a sua eficácia na reversão da anticoagulação.

Por fim, com a realização da presente revisão narrativa, sugere-se a atividade anti-FXa, o ECA, o ECT e o TdT para o monitoramento dos DOACs pois, apresentam linearidade em uma ampla faixa de concentração plasmática e, se necessário o idarucizumab e hemodiálise para a reversão da dabigatrana e, até que o andexanet alfa ou o ciraparantag estejam disponíveis, o concentrado de complexo protrombínico ativado (CCPa) para a reversão dos IDFXa.

REFERÊNCIAS

- ABREU, E. M. F.; OLIVEIRA, L. S. G.; MENEZES, P. M. B.; JORGE, J. C. Prothrombin Complex Concentrate and its applications in the operating room. **Revista Médica de Minas Gerais**, [S.L.], v. 24, p. 37-48, 2014.
- AGNELLI, G.; BULLER, H. R.; COHEN, A.; CURTO, M.; GALLUS, A. S.; JOHNSON, M.; MASIUKIEWICZ, U.; PAK, R.; THOMPSON, J.; RASKOB, G. E. Oral Apixaban for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. **New England Journal Of Medicine**, [S.L.], v. 369, n. 9, p. 799-808, 29 ago. 2013.
- AGNELLI, G.; BULLER, H. R.; COHEN, A.; CURTO, M.; GALLUS, A. S.; JOHNSON, M.; PORCARI, A.; RASKOB, G. E.; WEITZ, J. I. Apixaban for Extended Treatment of Venous Thromboembolism. **New England Journal Of Medicine**, [S.L.], v. 368, n. 8, p. 699-708, 21 fev. 2013.
- AGUILAR, M. I; HART, R.; A PEARCE, L. Oral anticoagulants versus antiplatelet therapy for preventing stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation and no history of stroke or transient ischemic attacks. **Cochrane Database Of Systematic Reviews**, [s.l.], p. 327-345, 18 jul. 2007.
- A HELIN, T.; PAKKANEN, A.; LASSILA, R.; JOUTSI-KORHONEN, L. Laboratory Assessment of Novel Oral Anticoagulants: method suitability and variability between coagulation laboratories. **Clinical Chemistry**, [S.L.], v. 59, n. 5, p. 807-814, 1 maio 2013.
- AMERICAN FAMILY PHYSICIAN. **The effect of cytochrome P450 metabolism on drug response, interactions, and adverse effects**. 2007. Disponível em: <<https://www.aafp.org/afp/2007/0801/p391.html>>. Acesso em: 02 mar. 2021.
- ANSELL, J. E.; BAKHRU, S. H.; LAULICHT, B. E.; STEINER, S. S.; GROSSO, M.; BROWN, K.; DISHY, V.; NOVECK, R. J.; COSTIN, J. C. Use of PER977 to Reverse the Anticoagulant Effect of Edoxaban. **New England Journal Of Medicine**, [S.L.], v. 371, n. 22, p. 2141-2142, 27 nov. 2014.
- ANSELL, J. E.; BAKHRU, S. H.; LAULICHT, B. E.; STEINER, S. S.; GROSSO, M. A.; BROWN, K.; DISHY, V.; LANZ, H. J.; MERCURI, M. F.; NOVECK, R. J. Single-dose ciraparantag safely and completely reverses anticoagulant effects of edoxaban. **Thrombosis And Haemostasis**, [S.L.], v. 117, n. 02, p. 238-245, fev. 2017.
- ANTOVIC, J. P.; SKEPPHOLM, M.; EINTREI, J.; BOIJA, E. E.; SÖDERBLUM, L.; NORBERG, E. M.; ONELÖV, L.; RÖNQVIST-NIL, Y.; POHANKA, A.; BECK, Olof. Evaluation of coagulation assays versus LC-MS/MS for determinations of dabigatran concentrations in plasma. **European Journal Of Clinical Pharmacology**, [S.L.], v. 69, n. 11, p. 1875-1881, 20 jun. 2013.
- ANVISA. **Arixtra**. 2021. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351594140201602/>>. Acesso em: 13 jan. 2021.

ANVISA. **Praxbind**. 2020. Disponível em:

<<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351679654201513/>>. Acesso em: 16 ago. 2020.

ASIRVATHAM, S.; HU, T.; VAIDYA, V. Reversing anticoagulant effects of novel oral anticoagulants: role of ciraparantag, andexanet alfa, and idarucizumab. **Vascular Health And Risk Management**, [S.L.], p. 35-44, fev. 2016.

ASMIS, L.M.; ALBERIO, L.; ANGELILLO-SCHERRER, A.; KORTE, W.; MENDEZ, A.; REBER, G.; SEIFERT, B.; STRICKER, H.; TSAKIRIS, D.A.; WUILLEMIN, W.A. Rivaroxaban: quantification by anti-fxa assay and influence on coagulation tests. **Thrombosis Research**, [S.L.], v. 129, n. 4, p. 492-498, abr. 2012.

ASSOCIAÇÃO DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA DE PESQUISA. Guia interfarma. 2019. Disponível em: <<https://www.interfarma.org.br/public/files/biblioteca/guia-interfarma2019-interfarma2.pdf>>. Acesso em: 17 mar. 2020.

AVECILLA, S. T.; FERRELL, C.; CHANDLER, W. L.; REYES, M. Plasma-Diluted Thrombin Time to Measure Dabigatran Concentrations During Dabigatran Etxilate Therapy. **American Journal Of Clinical Pathology**, [S.L.], v. 137, n. 4, p. 572-574, abr. 2012.

AWAD, N. I.; BRUNETTI, L.; JUURLINK, D. N. Enhanced Elimination of Dabigatran Through Extracorporeal Methods. **Journal Of Medical Toxicology**, [S.L.], v. 11, n. 1, p. 85-95, 2 dez. 2014.

BATHALA, M. S.; MASUMOTO, H.; OGUMA, T.; HE, L.; LOWRIE, C.; MENDELL, J. Pharmacokinetics, Biotransformation, and Mass Balance of Edoxaban, a Selective, Direct Factor Xa Inhibitor, in Humans. **Drug Metabolism And Disposition**, [S.L.], v. 40, n. 12, p. 2250-2255, 30 ago. 2012.

BAUER, K.; DAVIDSON, B.; FISHER, W.; GENT, M.; HUO, M.; SINHA, U.; GRETTLER, D.; TURPIE, A. A randomized evaluation of betrixaban, an oral factor Xa inhibitor, for prevention of thromboembolic events after total knee replacement (EXPERT). **Thrombosis And Haemostasis**, [S.L.], v. 101, n. 01, p. 68-76, 2009.

BAUERSACHS, R. Oral Rivaroxaban for Symptomatic Venous Thromboembolism. **New England Journal Of Medicine**, [S.L.], v. 363, n. 26, p. 2499-2510, 23 dez. 2010.

BAUGH, C. W.; LEVINE, M.; CORNUTT, D.; WILSON, J. W.; KWUN, R.; MAHAN, C. E.; POLLACK, C. V.; MARCOLINI, E. G.; MILLING, T. J.; PEACOCK, W. F. Anticoagulant Reversal Strategies in the Emergency Department Setting: recommendations of a multidisciplinary expert panel. : Recommendations of a Multidisciplinary Expert Panel. **Annals Of Emergency Medicine**, [s.l.], p. 1-16, nov. 2019.

BAYER S.A. **Xarelto**. 2011. Disponível em: <<https://remediobarato.com/xarelto-bula-completa--bayer-s-a---para-o-profissional.html#verpdf>>. Acesso em: 12 jan. 2021.

BECKER, R. C.; YANG, H.; BARRETT, Y.; MOHAN, P.; WANG, J.; WALLENTIN, L.; ALEXANDER, J. H. Chromogenic laboratory assays to measure the factor Xa-inhibiting

properties of apixaban-an oral, direct and selective factor Xa inhibitor. **Journal Of Thrombosis And Thrombolysis**, [S.L.], v. 32, n. 2, p. 183-187, 23 abr. 2011.

BENDEL, S. D.; BONA, R.; BAKER, W. L. Dabigatran: an oral direct thrombin inhibitor for use in atrial fibrillation.: an oral direct thrombin inhibitor for use in atrial fibrillation. **Advances In Therapy**, [s.l.], v. 28, n. 6, p. 460-472, 26 abr. 2011.

BEYER-WESTENDORF, J.; GELBRICHT, V.; FORSTER, K.; EBERTZ, F.; KOHLER, C.; WERTH, S.; KUHLISCH, E.; STANGE, T.; THIEME, C.; DASCHKOW, K. Periinterventional management of novel oral anticoagulants in daily care: results from the prospective dresden noac registry.: results from the prospective Dresden NOAC registry. **European Heart Journal**, [s.l.], v. 35, n. 28, p. 1888-1896, 6 jan. 2014.

BIOSOM. **Saiba tudo sobre a trombose**. 2017. Disponível em: <<https://biosom.com.br/blog/saude/trombose/>>. Acesso em: 26 jul. 2020.

BOEHRINGER INGELHEIM. **Pradaxa**. 2019. Disponível em: <https://www.boehringer-ingelheim.com.br/sites/br/files/pradaxa_bula.pdf>. Acesso em: 16 ago. 2020.

BOEHRINGER INGELHEIM. **Praxbind**. 2020. Disponível em: <<https://www.boehringer-ingelheim.com.br/sites/br/files/praxbind.pdf>>. Acesso em: 16 ago. 2020.

BOMBELI, T.; SPAHN, D.R. Updates in perioperative coagulation: physiology and management of thromboembolism and haemorrhage. **British Journal Of Anaesthesia**, [S.L.], v. 93, n. 2, p. 275-287, ago. 2004.

BRISTOL-MYERS. **Eliquis**. 2015. Disponível em: <https://www.bms.com/assets/bms/brazil/documents/hcp/bula-profissional-saude/ELIQUIS_COM_VPS_Rev0515-new.pdf>. Acesso em: 18 out. 2020.

BRUNTON, L. L.; CHABNER, B.A.; KNOLLMANN, B.B. **As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman e Gilman**. 11. ed. Porto Alegre: AMGH, 2010. xxii,1821p. ISBN 9788563308016. Número de Chamada: 615.1 G653b 11.ed.

BUDNITZ, D. S.; LOVEGROVE, M. C.; SHEHAB, N.; RICHARDS, C. L. Emergency Hospitalizations for Adverse Drug Events in Older Americans. **New England Journal Of Medicine**, [s.l.], v. 365, n. 21, p. 2002-2012, 24 nov. 2011.

BÜLLER, H. Oral Rivaroxaban for the Treatment of Symptomatic Pulmonary Embolism. **New England Journal Of Medicine**, [S.L.], v. 366, n. 14, p. 1287-1297, 5 abr. 2012.

BÜLLER, H. Edoxaban versus Warfarin for the Treatment of Symptomatic Venous Thromboembolism. **New England Journal Of Medicine**, [S.L.], v. 369, n. 15, p. 1406-1415, 10 out. 2013.

BUTLER, J.; MALAN, E.; CHUNILAL, S.; TRAN, H.; HAPGOOD, G. The effect of dabigatran on the activated partial thromboplastin time and thrombin time as determined by the Hemoclot thrombin inhibitor assay in patient plasma samples. **Thrombosis And Haemostasis**, [S.L.], v. 110, n. 08, p. 308-315, 2013.

CENTERLAB. **Coagulograma: TP e TTPa**. 2018. Disponível em:
<https://www.centerlab.com/blog/Centernews_107/>. Acesso em: 11 jan. 2021.

CHATELAIN, C.; CHATELAIN, B.; DOUXFILS, J.; DOGNÉ, J. M.; MULLIER, F. Impact of apixaban on routine and specific coagulation assays: a practical laboratory guide. **Thrombosis And Haemostasis**, [S.L.], v. 110, n. 08, p. 283-294, 2013.

CLSI. **One-Stage Prothrombin Time (PT) Test and Activated Partial Thromboplastin Time (APTT) Test**. 2008. Disponível em:
<<https://clsi.org/standards/products/hematology/documents/h47/>>. Acesso em 11 jan. 2021.

COLMAN, R.W.; CLOWES, A.W.; GEORGE, J.N; HIRSH, J.; MARDER, V. J. Overview of hemostasis. In: Colman RW; Hirsh J; Marder VJ; Clowes AW & George JN, ed. **Hemostasis and thrombosis**. Basic principles and clinical practice, 5 ed. Philadelphia, PA, USA: Lippincott Williams & Wilkins, 2005

CONNOLLY, S. J.; EZEKOWITZ, M. D.; YUSUF, S.; EIKELBOOM, J.; OLDGREN, J.; PAREKH, A.; POGUE, J.; REILLY, P. A.; THEMELES, E.; VARRONE, J. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. **New England Journal Of Medicine**, [s.l.], v. 361, n. 12, p. 1139-1151, 17 set. 2009.

CONNOLLY, S. J.; EIKELBOOM, J.; JOYNER, C.; DIENER, H. C.; HART, R.; GOLITSYN, S.; FLAKER, G.; AVEZUM, A.; HOHNLOSER, S. H.; DIAZ, R. Apixaban in Patients with Atrial Fibrillation. **New England Journal Of Medicine**, [S.L.], v. 364, n. 9, p. 806-817, 3 mar. 2011.

CONNORS, J. M. Testing and monitoring direct oral anticoagulants. **Blood**, [s.l.], v. 132, n. 19, p. 2009-2015, 8 nov. 2018.

CONTANT, G.; SPIRO, T.; PERZBORN, E.; GUINET, C.; GOURMELIN, Y.; FLEM, L.; ROHDE, G.; MARTINOLI, J.; SAMAMA, M.. Evaluation of the anti-factor Xa chromogenic assay for the measurement of rivaroxaban plasma concentrations using calibrators and controls. **Thrombosis And Haemostasis**, [S.L.], v. 107, n. 02, p. 379-387, 2012.

CROWTHER, M.; CROWTHER, M. A. Antidotes for Novel Oral Anticoagulants. **Arteriosclerosis, Thrombosis, And Vascular Biology**, [S.L.], v. 35, n. 8, p. 1736-1745, ago. 2015.

CUKER, A.; HUSSEINZADEH, H. Laboratory measurement of the anticoagulant activity of edoxaban: a systematic review. **Journal Of Thrombosis And Thrombolysis**, [S.L.], v. 39, n. 3, p. 288-294, 11 fev. 2015.

CUKER, A.; SIEGAL, D. M.; CROWTHER, M. A.; GARCIA, D. A. Laboratory Measurement of the Anticoagulant Activity of the Non-Vitamin K Oral Anticoagulants. **Journal Of The American College Of Cardiology**, [S.L.], v. 64, n. 11, p. 1128-1139, set. 2014.

CURVERS, J.; KERKHOF, D.; STROOBANTS, A. K.; DOOL, E. J. D.; SCHARNHORST, V. Measuring Direct Thrombin Inhibitors With Routine and Dedicated Coagulation Assays. **American Journal Of Clinical Pathology**, [S.L.], v. 138, n. 4, p. 551-558, 1 out. 2012.

DAHL, O.; HUO, M.; KURTH, A.; HANTEL, S.; HERMANSSON, K.; SCHNEE, J.; FRIEDMAN, R.; ERIKSSON, B. Oral dabigatran versus enoxaparin for thromboprophylaxis after primary total hip arthroplasty (RE-NOVATE II). **Thrombosis And Haemostasis**, [S.L.], v. 105, n. 04, p. 721-729, 2011.

DAIICHI SANKYO. **Lixiana**. 2020. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lixiana-epar-product-information_pt.pdf>. Acesso em 29 out. 2020.

DALE, B. J.; CHAN, N.I C.; EIKELBOOM, J. W. Laboratory measurement of the direct oral anticoagulants. **British Journal Of Haematology**, [S.L.], v. 172, n. 3, p. 315-336, 22 out. 2015.

DATASUS. **Mortalidade-Brasil**. 2021. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sim/cnv/obt10uf.def>>. Acesso em: 03 abr. 2021.

DRUGBANK. **Apixaban**. 2008. Disponível em: <<https://www.drugbank.ca/drugs/DB06605>>. Acesso em: 20 mar. 2020.

DRUGBANK. **Dabigatran**. 2018. Disponível em: <<https://www.drugbank.ca/drugs/DB14726>>. Acesso em: 20 mar. 2020.

DRUGBANK. **Edoxaban**. 2015. Disponível em: <<https://www.drugbank.ca/drugs/DB09075>>. Acesso em: 20 mar. 2020.

DRUGBANK. **Rivaroxaban**. 2008. Disponível em: <<https://www.drugbank.ca/drugs/DB06228>>. Acesso em: 20 mar. 2020.

DRUGBANK. **Betrixaban**. 2015. Disponível em: <<https://go.drugbank.com/drugs/DB12364>>. Acesso em: 05 mar. 2021.

DRUGS. **Apixaban**. 2020. Disponível em: <<https://www.drugs.com/mtm/apixaban.html>>. Acesso em: 18 out. 2020.

DRUGS. **Dabigatran**. 2020. Disponível em: <<https://www.drugs.com/mtm/dabigatran.html>>. Acesso em: 14 ago. 2020.

DRUGS. **Rivaroxaban**. 2020. Disponível em: <<https://www.drugs.com/mtm/rivaroxaban.html>>. Acesso em: 26 set. 2020.

DRUGS. **Edoxaban**. 2020. Disponível em: <<https://www.drugs.com/mtm/edoxaban.html>>. Acesso em: 27 out. 2020.

EASTON, J. D.; LOPES, R. D.; BAHIT, M. C.; WOJDYLA, D. M.; GRANGER, C. B.; WALLENTIN, L.; ALINGS, M.; GOTO, S.; LEWIS, B. S.; ROSENQVIST, M. Apixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of the aristotle trial. : a subgroup analysis of the ARISTOTLE trial. **The Lancet Neurology**, [s.l.], v. 11, n. 6, p. 503-511, jun. 2012.

EERENBERG, E. S.; KAMPHUISEN, P. W.; SIJKENS, M. K.; MEIJERS, J. C.; BULLER, H. R.; LEVI, M. Reversal of Rivaroxaban and Dabigatran by Prothrombin Complex Concentrate. **Circulation**, [S.L.], v. 124, n. 14, p. 1573-1579, 4 out. 2011.

EISERT, W. G.; HAUEL, N.; STANGIER, J.; WIENEN, W.; CLEMENS, A.; VAN RYN, J. Dabigatran: an oral novel potent reversible nonpeptide inhibitor of thrombin. **Arteriosclerosis, Thrombosis, And Vascular Biology**, [S.L.], v. 30, n. 10, p. 1885-1889, out. 2010.

ERIKSSON, B. I.; DAHL, O. E.; ROSENCHER, N.; KURTH, A. A.; VAN DIJK, C. N.; FROSTICK, S. P.; KÄLEBO, P.; CHRISTIANSEN, A. V.; HANTEL, S.; HETTIARACHCHI, R. Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the re-model randomized trial. **Journal Of Thrombosis And Haemostasis**, [S.L.], v. 5, n. 11, p. 2178-2185, nov. 2007.

EZEKOWITZ, M. D.; REILLY, P. A.; NEHMIZ, G.; SIMMERS, T. A.; NAGARAKANTI, R.; PARCHAM-AZAD, K.; PEDERSEN, K. E.; LIONETTI, D. A.; STANGIER, J.; WALLENTIN, L. Dabigatran With or Without Concomitant Aspirin Compared With Warfarin Alone in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation (PETRO Study). **The American Journal Of Cardiology**, [S.L.], v. 100, n. 9, p. 1419-1426, nov. 2007.

FDA. **Praxbind**. 2020. Disponível em:
<https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/0761025Orig1s000TOC.cfm>.
Acesso em: 16 ago. 2020.

FRANCO R.F. **Fisiologia da coagulação, anticoagulação e fibrinólise**. Medicina, Ribeirão Preto, 34: 229-237, jul./dez. 2001.

FAREED, J.; HOPPENSTEADT, D. A.; BICK, R. L. An Update on Heparins at the Beginning of the New Millennium. **Seminars In Thrombosis And Hemostasis**, [s.l.], v. 26, n. 1, p.005-022, 2000.

FLATO, U. A. P.; BUHATEM, T.; MERLUZZI, T.; BIANCO, A. C. M. Novos anticoagulantes em cuidados intensivos. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva** [online]. 2011, vol.23, n.1 [citado 2020-04-23], pp.68-77.

FAVALORO, E. J.; LIPPI, G. Laboratory testing and/or monitoring of the new oral anticoagulants/antithrombotics: for and against? **Clinical Chemistry And Laboratory Medicine**, [S.L.], v. 49, n. 5, p. 755-757, 1 jan. 2011.

FROST, C.; WANG, J.; NEPAL, S.; SCHUSTER, A.; BARRETT, Y. C.; MOSQUEDA-GARCIA, R.; REEVES, R. A.; LACRETA, F. Apixaban, an oral, direct factor X a inhibitor: single dose safety, pharmacokinetics, pharmacodynamics and food effect in healthy subjects. **British Journal Of Clinical Pharmacology**, [S.L.], v. 75, n. 2, p. 476-487, 10 jan. 2013.

FUKUDA, T.; HONDA, Y.; KAMISATO, C.; SHIBANO, T.; MORISHIMA, Y. Reversal of anticoagulant effects of edoxaban, an oral, direct factor Xa inhibitor, with haemostatic agents. **Thrombosis And Haemostasis**, [S.L.], v. 107, n. 02, p. 253-259, 2012.

GIUGLIANO, R. P.; RUFF, C. T.; BRAUNWALD, E.; MURPHY, S. A.; WIVIOTT, S. D.; HALPERIN, J. L.; WALDO, A. L.; EZEKOWITZ, M. D.; WEITZ, J. I.; IPINAR, J. Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. **New England Journal Of Medicine**, [S.L.], v. 369, n. 22, p. 2093-2104, 28 nov. 2013.

GOLAN, E. D.; TASHJIAN, H. A.; ARMSTRONG, J. E.; ARMSTRONG, W. A. **Princípios de farmacologia: A base fisiopatológica da farmacoterapia**. 3. ed. Guanabara Koogan, 2014. ISBN 9788527723657.

GOSSELIN, R. C.; DWYRE, D. M.; DAGER, W. E. Measuring Dabigatran Concentrations Using a Chromogenic Ecarin Clotting Time Assay. **Annals Of Pharmacotherapy**, [S.L.], v. 47, n. 12, p. 1635-1640, nov. 2013.

GRANGER, C. B.; ALEXANDER, J. H.; MCMURRAY, J. J.V.; LOPES, R. D.; HYLEK, E. M.; HANNA, M.; AL-KHALIDI, H. R.; ANSELL, J.; ATAR, D.; AVEZUM, A. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. **New England Journal Of Medicine**, [S.L.], v. 365, n. 11, p. 981-992, 15 set. 2011.

HANKEY, G. J.; EIKELBOOM, J. W. Dabigatran Etxilate. **Circulation**, [S.L.], v. 123, n. 13, p. 1436-1450, 5 abr. 2011.

HAWES, E. M.; DEAL, A. M.; ADCOCK, D. M.; GOSSELIN, R.; JEANNERET, C.; FRIEDMAN, K. D.; MOLL, S.; FRANCA, S. J. Performance of coagulation tests in patients on therapeutic doses of rivaroxaban. **Thrombosis And Haemostasis**, [S.L.], v. 111, n. 06, p. 1133-1140, 2014.

HEO, Y. A. Andexanet Alfa: first global approval. **Drugs**, [S.L.], v. 78, n. 10, p. 1049-1055, 20 jun. 2018.

HIRSH, J.; WARKENTIN, T. E.; SHAUGHNESSY, S. G.; ANAND, S. S.; HALPERIN, J. L.; RASCHKE, R.; GRANGER, C.; OHMAN, E. M.; DALEN, J. E. Heparin and Low-Molecular-Weight Heparin Mechanisms of Action, Pharmacokinetics, Dosing, Monitoring, Efficacy, and Safety. **Chest**, [S.L.], v. 119, n. 1, p. 64-94, jan. 2001.

HIRSH, J.; BAUER, K. A.; DONATI, M. B.; GOULD, M.; SAMAMA, M. M.; WEITZ, J. I. Parenteral Anticoagulants. **Chest**, [s.l.], v. 133, n. 6, p. 141-159, jun. 2008.

HUSSEY C.V.; BERNHARD V. M.; McLEAN M. R.; FOBIAN J. E. Heparin induced platelet aggregation: in vitro confirmation of thrombotic complications associated with heparin therapy. **Ann Clin Lab Sci**, [s.l.], v. 9, n. 6, p. 487-493, 1979.

IKEDA, K.; TACHIBANA, H. Clinical implication of monitoring rivaroxaban and apixaban by using anti-factor Xa assay in patients with non-valvular atrial fibrillation. **Journal Of Arrhythmia**, [S.L.], v. 32, n. 1, p. 42-50, fev. 2016.

JEON, H. K.; LIEN, L. M.; LAI, W. T.; TSE, H. F.; CHUNG, W. S.; LEE, T. H.; CHEN, S. A.; CHUNG, N. Safety of edoxaban, an oral factor Xa inhibitor, in Asian patients with non-valvular atrial fibrillation. **Thrombosis And Haemostasis**, [S.L.], v. 105, n. 03, p. 535-545, 2011.

JÜRGENS, G.; HOEGBERG, L. G.; GRAUDAL, N. The Effect of Activated Charcoal on Drug Exposure in Healthy Volunteers: a meta-analysis. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, [S.L.], v. 85, n. 5, p. 501-505, 4 fev. 2009.

KAATZ, S.; BHANSALI, H.; GIBBS, J.; LAVENDER, R.; MAHAN, C.; PAJE, D. Reversing factor Xa inhibitors - clinical utility of andexanet alfa. **Journal Of Blood Medicine**, [S.L.], v. 8, p. 141-149, set. 2017.

KATZUNG, B.; TREVOR A. J. **Farmacologia básica e clínica**. 13. ed. Porto Alegre: AMGH, 2017. ISBN 978-85-8055-.595-4.

KRAEMER, S.; DU, S.; GIESE, C.; SCHULZE, A.; KRAEMER, R.; WEISS, C.; HARENBERG, J. Determination of Direct Oral Anticoagulants from Human Serum Samples. **Seminars In Thrombosis And Hemostasis**, [S.L.], v. 40, n. 01, p. 129-134, 31 dez. 2013.

LABTEST. **Fibrinogênio**. 2016. Disponível em: <https://labtest.com.br/wp-content/uploads/2016/12/Fibrinog%C3%AAnio_506_Port.pdf>. Acesso em: 09 jan. 2021.

LABTEST. **Guia técnico**. 2010. Disponível em: <https://labtest.com.br/wp-content/uploads/2016/09/Guia_Tecnico_Coagulacao.pdf>. Acesso em: 09 jan. 2021.

LASSEN, M. R.; RASKOB, G. E.; GALLUS, A.; PINEO, G.; CHEN, D.; PORTMAN, R. J. Apixaban or Enoxaparin for Thromboprophylaxis after Knee Replacement. **New England Journal Of Medicine**, [S.L.], v. 361, n. 6, p. 594-604, 6 ago. 2009.

LASSEN, M. R.; GALLUS, A.; RASKOB, G. E.; PINEO, G.; CHEN, D.; RAMIREZ, L. M. Apixaban versus Enoxaparin for Thromboprophylaxis after Hip Replacement. **New England Journal Of Medicine**, [S.L.], v. 363, n. 26, p. 2487-2498, 23 dez. 2010.

LEE, C. J.; ANSELL, J. E. Direct thrombin inhibitors. **British Journal Of Clinical Pharmacology**, [S.L.], v. 72, n. 4, p. 581-592, 9 set. 2011.

LEVI, M.; MOORE, K. T.; CASTILLEJOS, C. F.; KUBITZA, D.; BERKOWITZ, S. D.; GOLDHABER, S. Z.; RAGHOEBAR, M.; PATEL, M. R.; WEITZ, J. I.; LEVY, J. H. Comparison of three-factor and four-factor prothrombin complex concentrates regarding reversal of the anticoagulant effects of rivaroxaban in healthy volunteers. **Journal Of Thrombosis And Haemostasis**, [S.L.], v. 12, n. 9, p. 1428-1436, 24 jul. 2014.

LIPPI, G.; FAVALORO, E. J. Recent guidelines and recommendations for laboratory assessment of the direct oral anticoagulants (DOACs): is there consensus? **Clinical Chemistry And Laboratory Medicine (Cclm)**, [S.L.], v. 53, n. 2, p. 185-197, 1 jan. 2015.

LIPPI, G.; SANCHIS-GOMAR, F.; FAVALORO, E. J. Andexanet: effectively reversing anticoagulation. **Trends In Pharmacological Sciences**, [S.L.], v. 37, n. 6, p. 413-414, jun. 2016.

LU, G.; CONLEY, P. B.; LEEDS, J. M.; KARBARZ, M. J.; LEVY, G. G.; MATHUR, V. S.; CASTILLO, J.; CROWTHER, M.; CURNUTTE, J. T. A phase 2 PK/PD study of andexanet alfa for reversal of rivaroxaban and edoxaban anticoagulation in healthy volunteers. **Blood Advances**, [S.L.], v. 4, n. 4, p. 728-739, 24 fev. 2020.

MACIEL, R. Heparina de baixo peso molecular no tratamento da tromboembolia pulmonar. **Jornal de Pneumologia**, [S.L.], v. 28, n. 3, p. 137-142, jun. 2002.

MANI, H.; KASPER, A.; LINDHOFF-LAST, E. Measuring the anticoagulant effects of target specific oral anticoagulants-reasons, methods and current limitations. **Journal Of Thrombosis And Thrombolysis**, [S.L.], v. 36, n. 2, p. 187-194, 20 mar. 2013.

MARGETIĆ, S.; ĆELAP, I.; KES, V. B.; LOVRENČIĆ-HUZJAN, A.; KOBASIĆ, I.; GORETA, S. Š.; PAVLOVIĆ, N.; BRKLJAČIĆ, D. D. Chromogenic anti-FXa assay calibrated with low molecular weight heparin in patients treated with rivaroxaban and apixaban. **Biochemia Medica**, [S.L.], v. 30, n. 1, p. 74-82, 15 fev. 2020.

MARLU, R.; HODAJ, E.; PARIS, A.; ALBALADEJO, P.; CRACKOWSKI, J.; PERNOD, G. Effect of non-specific reversal agents on anticoagulant activity of dabigatran and rivaroxaban. **Thrombosis And Haemostasis**, [S.L.], v. 108, n. 08, p. 217-224, 2012.

MARTINOLI, J. L.; LEFLEM, L.; GUINET, C.; PLU-BUREAU, G.; DEPASSE, F.; PERZBORN, E.; SAMAMA, M. Michel. Assessment of laboratory assays to measure rivaroxaban – an oral, direct factor Xa inhibitor. **Thrombosis And Haemostasis**, [S.L.], v. 103, n. 04, p. 815-825, 2010.

MARTINS, L. B.; MARTINS, I. L. F.; SILVA, R. M.; ALMEIDA, F. V. S.; SCARAMELLO, C. B. V. Study of Dabigatran Use in a Brazilian Public Hospital Specialized in Cardiology. **International Journal Of Cardiovascular Sciences**, [s.l.], p. 334-342, 2017.

MATSUSHIMA, N.; LEE, F.; SATO, T.; WEISS, D.; MENDELL, J. Bioavailability and Safety of the Factor Xa Inhibitor Edoxaban and the Effects of Quinidine in Healthy Subjects. **Clinical Pharmacology In Drug Development**, [S.L.], v. 2, n. 4, p. 358-366, 9 set. 2013.

MEDICINES. **Eliquis**. 2021
<https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/27220#PHARMACOKINETIC_PROPS>.
Acesso em: 19 jan. 2021.

MEDSCAPE. **Betrixaban**. 2021. Disponível em:
<<https://reference.medscape.com/drug/bevyxxa-betrixaban-1000147>>. Acesso em: 05 mar. 2021.

MILLING J.; TRUMAN J.; ZIEBELL, C. M. A review of oral anticoagulants, old and new, in major bleeding and the need for urgent surgery. **Trends In Cardiovascular Medicine**, [s.l.], v. 30, n. 2, p. 86-90, fev. 2020.

MILLING, T. J.; KAATZ, S. Preclinical and clinical data for factor Xa and “universal” reversal agents. **The American Journal Of Emergency Medicine**, [S.L.], v. 34, n. 11, p. 39-45, nov. 2016.

MISMETTI, P.; LAPORTE, S. New oral antithrombotics: a need for laboratory monitoring. for. **Journal Of Thrombosis And Haemostasis**, [S.L.], v. 8, n. 4, p. 621-626, abr. 2010. Wiley.

MIYARES, M. A.; KUYUMJIAN, Y.; EAVES, S.; DOLLARD, E. Idarucizumab, a Humanized, Monoclonal Antibody Fragment for Immediate Reversal of Dabigatran. **Journal Of Pharmacy Practice**, [S.L.], v. 28, n. 6, p. 548-554, 15 nov. 2015.

MUECK, W.; SCHWERS, S.; STAMPFUSS, J. Rivaroxaban and other novel oral anticoagulants: pharmacokinetics in healthy subjects, specific patient populations and relevance of coagulation monitoring. **Thrombosis Journal**, [S.L.], v. 11, n. 1, p. 10, 2013.

MURPHY, G.; GRACE, Y.; CHAUDRY, S.; CHAMOUN, R. Betrixaban: a novel oral anticoagulant with a new niche. **Journal Of Pharmacy Technology**, [S.L.], v. 34, n. 3, p. 123-133, 26 fev. 2018.

OGATA, K.; MENDELL-HARARY, J.; TACHIBANA, M.; MASUMOTO, H.; OGUMA, T.; KOJIMA, M.; KUNITADA, S. Clinical Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of the Novel Factor Xa Inhibitor Edoxaban in Healthy Volunteers. **The Journal Of Clinical Pharmacology**, [S.L.], v. 50, n. 7, p. 743-753, jul. 2010.

OLIVEIRA, G. M. M.; BRANT, L. C. C.; POLANCZYK, C. A.; BIOLO, A.; NASCIMENTO, B. R.; MALTA, D. C.; SOUZA, M. F. M.; SOARES, G. P.; XAVIER, G. F.; MACHLINE-CARRION, M. J. Estatística Cardiovascular - Brasil 2020. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, [S.L.], v. 115, n. 3, p. 308-439, set. 2020.

PALAIODIMOS, L.; MILES, J.; KOKKINIDIS, D. G.; BARKOLIAS, C.; JONNALAGADDA, A. K.; PAPAConstantinou, D.; FROUNTZAS, M.; MISIAKOS, E. P.; SCHIZAS, D. Reversal of Novel Anticoagulants in Emergent Surgery and Trauma: a comprehensive review and proposed management algorithm. : A Comprehensive Review and Proposed Management Algorithm. **Current Pharmaceutical Design**, [s.l.], v. 24, n. 38, p. 4540-4553, 27 fev. 2019.

PARASRAMPURIA, D. A.; TRUITT, K. E. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Edoxaban, a Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant that Inhibits Clotting Factor Xa. **Clinical Pharmacokinetics**, [S.L.], v. 55, n. 6, p. 641-655, 30 nov. 2015.

PATEL, M. R.; MAHAFFEY, K. W.; GARG, J.; PAN, G.; SINGER, D. E.; HACKE, W.; BREITHARDT, G.; HALPERIN, J. L.; HANKEY, G. J.; PICCINI, J. P. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. **New England Journal Of Medicine**, [s.l.], v. 365, n. 10, p. 883-891, 8 set. 2011.

PETITOU, M.; DUCHAUSSOY, P.; HERBERT, J.; DUC, G.; HAJJI, M. E.; BRANELLEC, J.; DONAT, F.; NECCIARI, J.; CARIOU, R.; BOUTHIER, J. The Synthetic Pentasaccharide Fondaparinux: first in the class of antithrombotic agents that selectively inhibit coagulation factor xa.: First in the Class of Antithrombotic Agents that Selectively Inhibit Coagulation Factor Xa. **Seminars In Thrombosis And Hemostasis**, [s.l.], v. 28, n. 4, p. 393-402, 2002.

PHARMACY AND THERAPEUTICS. **Bevyxxa**. 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5768296/>>. Acesso em 03 mar. 2021.

POLLACK, C. V.; REILLY, P. A.; EIKELBOOM, J.; GLUND, S.; VERHAMME, P.; BERNSTEIN, R. A.; DUBIEL, R.; HUISMAN, M. V.; HYLEK, E. M.; KAMPHUISEN, P.

W. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. **New England Journal Of Medicine**, [S.L.], v. 373, n. 6, p. 511-520, 6 ago. 2015.

POLLACK, C. V.; REILLY, P. A.; VAN RYN, J.; EIKELBOOM, J. W.; GLUND, S.; BERNSTEIN, Richard A.; DUBIEL, Robert; HUISMAN, Menno V.; HYLEK, Elaine M.; KAM, C. W. Idarucizumab for Dabigatran Reversal - Full Cohort Analysis. **New England Journal Of Medicine**, [S.L.], v. 377, n. 5, p. 431-441, 3 ago. 2017.

RANG, H. P.; RITTER, J. M.; FLOWER, R. J.; HENDERSON, G. **Farmacologia**. 8 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.

REVISTA MÉDICA DE MINAS GERAIS. **Distúrbios da hemostasia: doenças hemorrágicas**. 2010. Disponível em: <<http://rmmg.org/artigo/detalhes/335>>. Acesso em: 28 fev. 2021.

ROBERT, S.; CHATELAIN, C.; DOUXFILS, J.; MULLIER, F.; CHATELAIN, B.; DOGNÉ, J. Michel. Impact of dabigatran on a large panel of routine or specific coagulation assays. **Thrombosis And Haemostasis**, [S.L.], v. 107, n. 05, p. 985-997, 2012.

ROCHON, A. G.; SHORE-LESSERSON, L. Coagulation Monitoring. **Anesthesiology Clinics Of North America**, [S.L.], v. 24, n. 4, p. 839-856, dez. 2006.

RODGERS, G. M.; LEHMAN, C. M. Hemostasis Screening Assays. **Laboratory Hemostasis**, [S.L.], p. 69-81, 18 ago. 2014.

ROEHRIG, S.; STRAUB, A.; POHLMANN, J.; LAMPE, T.; PERNERSTORFER, J.; SCHLEMMER, K. H.; REINEMER, P.; PERZBORN, E. Discovery of the Novel Antithrombotic Agent 5-Chloro-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methylthiophene-2-carboxamide (BAY 59-7939): an oral, direct factor xa inhibitor. **Journal Of Medicinal Chemistry**, [S.L.], v. 48, n. 19, p. 5900-5908, set. 2005.

ROSKELL, N.; PLUMB, J.; CAPRINI, J.; ERIKSSON, B.; WOLOWACZ, S. Efficacy and safety of dabigatran etexilate for the prevention of venous thromboembolism following total hip or knee arthroplasty. **Thrombosis And Haemostasis**, [s.l.], v. 101, n. 01, p. 77-85, 2009.

SAMAMA, M. M.; GEROTZIAFAS, G. T. Evaluation of the pharmacological properties and clinical results of the synthetic pentasaccharide (fondaparinux). **Thrombosis Research**, [s.l.], v. 109, n. 1, p. 1-11, jan. 2003.

SAMAMA, M. M.; CONTANT, G.; SPIRO, T. E.; PERZBORN, E.; FLEM, L. L.; GUINET, C.; GOURMELIN, Y.; MARTINOLI, J. L. Evaluation of the Prothrombin Time for Measuring Rivaroxaban Plasma Concentrations Using Calibrators and Controls. **Clinical And Applied Thrombosis/hemostasis**, [S.L.], v. 18, n. 2, p. 150-158, 2 mar. 2012.

SAMAMA, M. M.; MENDELL, J.; GUINET, C.; FLEM, L. L.; KUNITADA, S. In vitro study of the anticoagulant effects of edoxaban and its effect on thrombin generation in comparison to fondaparinux. **Thrombosis Research**, [S.L.], v. 129, n. 4, p. 77-82, abr. 2012.

SAMUELSON, B. T.; CUKER, A. Measurement and reversal of the direct oral anticoagulants. **Blood Reviews**, [S.L.], v. 31, n. 1, p. 77-84, jan. 2017.

SCHULMAN, S.; KEARON, C.; KAKKAR, A. K.; MISMETTI, P.; SCHELLONG, S.; ERIKSSON, H.; BAANSTRA, D.; SCHNEE, J.; GOLDHABER, S. Z. Dabigatran versus Warfarin in the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. **New England Journal Of Medicine**, [s.l.], v. 361, n. 24, p. 2342-2352, 10 dez. 2009.

SCHULMAN, S.; KEARON, C.; KAKKAR, A. K.; SCHELLONG, S.; ERIKSSON, H.; BAANSTRA, D.; KVAMME, A. M.; FRIEDMAN, J.; MISMETTI, P.; GOLDHABER, S. Z. Extended Use of Dabigatran, Warfarin, or Placebo in Venous Thromboembolism. **New England Journal Of Medicine**, [S.L.], v. 368, n. 8, p. 709-718, 21 fev. 2013.

SCHULMAN, S.; KAKKAR, A. K.; GOLDHABER, S. Z.; SCHELLONG, S.; ERIKSSON, H.; MISMETTI, P.; CHRISTIANSEN, A. V.; FRIEDMAN, J.; MAULF, F. L.; PETER, N. Treatment of Acute Venous Thromboembolism With Dabigatran or Warfarin and Pooled Analysis. **Circulation**, [S.L.], v. 129, n. 7, p. 764-772, 18 fev. 2014.

SHIH, A. W.; CROWTHER, M. A. Reversal of direct oral anticoagulants: a practical approach. **Hematology**, [S.L.], v. 2016, n. 1, p. 612-619, 2 dez. 2016.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA. **Hemodiálise**. 2020. Disponível em: <<https://www.sbn.org.br/orientacoes-e-tratamentos/tratamentos/hemodialise/>>. Acesso em: 29 jul. 2020.

STAGO. **ECA II**. 2018. Disponível em: <https://www.stago.com/fileadmin/user_upload/notices/Notices_Reactifs/0099203201802/PT_STA-ECA%23II_20180228.pdf>. Acesso em: 06 mar. 2021.

STAGO. **Liquid anti-Xa**. 2020. Disponível em: <https://www.stago.com/fileadmin/user_upload/notices/Notices_Reactifs/0031105201501/PT_STA-LIQUID%23ANTI-XA%234%238_20150131.pdf>. Acesso em: 06 mar. 2021.

STANGIER, J.; HAERTTER, S.; LIESENFELD, K. H.; WIENEN, W.; FEURING, M.; CLEMENS, A.; VAN RYN, J. Dabigatran etexilate – a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. **Thrombosis And Haemostasis**, [S.L.], v. 103, n. 06, p. 1116-1127, 2010.

STANGIER, J.; RATHGEN, K.; STÄHLE, H.; GANSSER, D.; ROTH, W. The pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatran etexilate, a new oral direct thrombin inhibitor, in healthy male subjects. **British Journal Of Clinical Pharmacology**, [S.L.], v. 64, n. 3, p. 292-303, set. 2007.

STEVENS, B.; PEZZULLO, L.; VERDIAN, L.; TOMLINSON, J.; GEORGE, A.; BACAL, F. The Economic Burden of Heart Conditions in Brazil. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, [s.l.], p. 29-36, 2018.

SY, R. W. Reversal Agents in the Era of NOACs: 2017 update. **Journal Of Atrial Fibrillation**, [S.L.], v. 10, n. 4, p. 1634-1639, dez. 2017.

TRIPODI, A.; CHANTARANGKUL, V.; GUINET, C.; SAMAMA, M. M. The International Normalized Ratio calibrated for rivaroxaban has the potential to normalize prothrombin time

results for rivaroxaban-treated patients: results of an in vitro study. **Journal Of Thrombosis And Haemostasis**, [S.L.], v. 9, n. 1, p. 226-228, jan. 2011.

TRIPODI, A.; BESSELAAR, A. D. Laboratory Monitoring of Anticoagulation: where do we stand?. **Seminars In Thrombosis And Hemostasis**, [S.L.], v. 35, n. 01, p. 034-041, fev. 2009.

TURPIE, A. G.G. Oral, Direct Factor Xa Inhibitors in Development for the Prevention and Treatment of Thromboembolic Diseases. **Arteriosclerosis, Thrombosis, And Vascular Biology**, [S.L.], v. 27, n. 6, p. 1238-1247, jun. 2007.

VERMA, A.; HA, A. C. T.; RUTKA, J. T.; VERMA, S. What Surgeons Should Know About Non-Vitamin K Oral Anticoagulants. **Jama Surgery**, [s.l.], v. 153, n. 6, p. 577-586, 1 jun. 2018.

WANG, Z.; FROST, C.; SHENKER, A.; BARRETT, Y. C. Clinical laboratory measurement of direct factor Xa inhibitors: anti-xa assay is preferable to prothrombin time assay. **Thrombosis And Haemostasis**, [S.L.], v. 104, n. 12, p. 1263-1271, 2010.

WARDROP, D.; KEELING, D. The story of the discovery of heparin and warfarin. **British Journal Of Haematology**, [s.l.], v. 141, n. 6, p. 757-763, jun. 2008.

WEINZ, C.; BUETEHORN, U.; DAEHLER, H. P.; KOHLSDORFER, C.; PLEISS, U.; SANDMANN, S.; SCHLEMMER, K. H.; SCHWARZ, T.; STEINKE, W. Pharmacokinetics of BAY 59-7939 – an oral, direct Factor Xa inhibitor – in rats and dogs. **Xenobiotica**, [S.L.], v. 35, n. 9, p. 891-910, set. 2005.

WEINZ, C.; SCHWARZ, T.; KUBITZA, D.; MUECK, W.; LANG, D. Metabolism and Excretion of Rivaroxaban, an Oral, Direct Factor Xa Inhibitor, in Rats, Dogs, and Humans. **Drug Metabolism And Disposition**, [S.L.], v. 37, n. 5, p. 1056-1064, 5 fev. 2009.

WHALEN, K.; FINKEL, R.; PANAVELIL, T. A. **Farmacologia ilustrada**. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2016.

WITT, D. M.; NIEUWLAAT, R.; CLARK, N. P.; ANSELL, J.; HOLBROOK, A.; SKOV, J.; SHEHAB, N.; MOCK, J.; MYERS, T.; DENTALI, F. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: optimal management of anticoagulation therapy. **Blood Advances**, [S.L.], v. 2, n. 22, p. 3257-3291, 27 nov. 2018.

YAO, X.; ABRAHAM, N. S.; SANGARALINGHAM, L. R.; BELLOLIO, M. F.; MCBANE, R. D.; SHAH, N. D.; NOSEWORTHY, P. A. Effectiveness and Safety of Dabigatran, Rivaroxaban, and Apixaban Versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. **Journal Of The American Heart Association**, [s.l.], v. 5, n. 6, 13 jun. 2016.

ZAFAR, M. U.; VORCHHEIMER, D.; GAZTANAGA, J.; VELEZ, M.; YADEGAR, D.; MORENO, P.; KUNITADA, S.; PAGAN, J.; FUSTER, V.; BADIMON, J. Antithrombotic effects of factor Xa inhibition with DU-176b: phase-i study of an oral, direct factor xa inhibitor using an ex-vivo flow chamber. **Thrombosis And Haemostasis**, [S.L.], v. 98, n. 10, p. 883-888, 2007.

ZAGO, M. A.; FALCÃO, R. P.; PASQUINI, R. **Tratado de hematologia**. 1 ed. São Paulo: Atheneu, 2013.

ZELLNER, T.; PRASA, D.; FÄRBER, E.; HOFFMANN-WALBECK, P.; GENSER, D.; EYER, F. The Use of Activated Charcoal to Treat Intoxications. **Deutsches Aerzteblatt Online**, [S.L.], p. 311-317, 3 maio. 2019.

APÊNDICE A - Farmacocinética dos inibidores diretos do fator II ativado (IDFIIa)

Quadro 1 - Farmacocinética dos IDFIIa.

Parâmetros farmacocinéticos	*Argatrobana	*Bivalirudina	Dabigatrana	*Desirudina	*Lepirudina
Pico plasmático	Imediato	Imediato	30 min - 2 horas	1-3 horas	Imediato
Biodisponibilidade	100%	100%	6,5%		100%
Meia-vida	40-50 min	25 min	12-14 horas	60-120 min	80 min
Ligação a proteínas plasmáticas	54%	Não há ligação	35%	Não há ligação	
Metabolização	Hepático (CYP3A4)	80% por meio de proteases	Esterases plasmáticas e hepáticas	Renal (carboxipeptidase)	Renal (hidrólise catabólica)
Eliminação	Secreção biliar, fezes (65%) e urina (22%)	Urina (20% ativo e inalterado) e clivagem proteolítica (80%)	Urina (85% ativo e inalterado) e fezes	Urina (50% ativo e inalterado)	Urina (35% ativo e inalterado)

Célula em branco: parâmetro farmacocinético desconhecido; *Fármacos IDFIIa porém de administração parenteral e, portanto, não fazem parte dos DOACs.

Fonte: BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012; DRUGBANK, 2021; DRUGS, 2021; GOLAN *et al.*, 2014; PRADAXA, 2019; STANGIER *et al.*, 2010.

APÊNDICE B - Farmacocinética dos inibidores diretos do fator X ativado (IDFXa)

Quadro 2 - Farmacocinética dos IDFXa.

Parâmetros farmacocinéticos	Rivaroxabana	Apixabana	Edoxabana	Betrixabana
Pico plasmático	2-4 horas	3-4 horas	1-2 horas	3-4 horas
Biodisponibilidade	80%	50%	62%	34%
Meia-vida	5-9 horas	12 horas	10-14 horas	19-27 horas
Ligação a proteínas plasmáticas	92-95%	87%	55%	60%
Metabolização	Hepático (CYP3A4 e CYP2J2)	Hepático (CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 e CYP2J2)	Hepático (CYP450 - 10%) *	Hepático (CYP450 - 11%)
Eliminação	Urina (36% ativo e inalterado) e fezes	Urina (28,8% ativo e inalterado), secreção biliar e fezes (25% na forma de metabólitos)	Urina (50% ativo e inalterado) e secreção biliar (40% ativo e inalterado)	Secreção biliar (82-89% ativo e inalterado) e urina

*A edoxabana inalterada é a forma predominante no plasma.

Fonte: BATHALA *et al.*, 2012; BEVYXXA, 2018; DRUGBANK 2021; DRUGS, 2021; ELIQUIS, 2015; FROST *et al.*, 2013; LIXIANA, 2020; MATSUSHIMA *et al.*, 2013; MUECK *et al.*, 2013; PARASRAMPURIA; TRUITT, 2015; WEINZ *et al.*, 2005.

APÊNDICE C - Parâmetros farmacodinâmicos dos anticoagulantes orais diretos (DOACs)

Quadro 3 - Farmacocinética dos DOACs (continua).

Parâmetros farmacodinâmicos	Dabigatrana	Apixabana	Edoxabana	Rivaroxabana
Concentração terapêutica plasmática	37-443 ng/mL	79-251 ng/mL	20-250 ng/mL	44-270 ng/mL
TTPa	<p>Relação linear: 200-300 ng/mL</p> <p>- 150 mg duas vezes ao dia: excede duas vezes o valor normal (30-40 segundos)</p> <p>- Uso apenas como indicativo da presença de dabigatrana</p>	<p>Relação linear: 45-112 ng/mL</p> <p>- Acima de 200 ng/mL apresenta relação curvilínea</p> <p>- 25 mg: 30,4-38,2 segundos</p> <p>- 50 mg: 28,6-35,1 segundos</p>	<p>Insensível em concentrações terapêuticas</p>	<p>Não apresenta uma relação linear</p>
TP	<p>- 400 ng/mL para que haja um prolongamento, porém, não apresenta uma relação linear</p>	<p>- 180-1600 ng/mL para que haja um prolongamento</p> <p>- Pode estar dentro dos valores de referência, mesmo em concentrações terapêuticas</p> <p>- RNI (10 mg): 1,37</p> <p>- RNI (25 mg): 1,45</p> <p>- RNI (50 mg): 1,71</p>	<p>Insensível em concentrações terapêuticas ou abaixo da terapêutica</p>	<p>- 15 mg duas vezes: 16-33 segundos</p> <p>- 20 mg uma vez ao dia: 15-30 segundos</p> <p>- Um valor normal não descarta a presença de concentrações clinicamente significativas</p> <p>- Um valor prolongado indica qualitativamente a presença do medicamento</p>

Quadro 3 - Farmacocinética dos DOACs (continuação).

Parâmetros farmacodinâmicos	Dabigatrana	Apixabana	Edoxabana	Rivaroxabana
TT	Extremamente sensível em concentrações elevadas - Um valor normal exclui a possibilidade da presença de concentrações clinicamente relevantes	-	-	-
TdT	Relação linear: 67-200 ng/mL (220 mg uma vez ao dia ou 150 mg duas vezes ao dia) - 50-90 segundos (70-195 ng/mL)	-	-	-
ECA	Relação linear: 15-460 ng/mL	-	-	-
ECT	Relação linear: 50-470 ng/mL	-	-	-
Anti-FXa	-	Relação linear: 23-500 ng/mL (calibradores de apixabana) Relação linear: 8-240 ng/mL (calibradores de HBPM)	Relação linear: 20-400 ng/mL (calibradores de HBPM)	Relação linear: 20-660 ng/mL (calibradores de rivaroxabana) Relação linear: até 500 ng/mL (calibradores de HBPM)

Células com um traço: parâmetro farmacodinâmico não sofre alteração pelo fármaco em questão; ECA, ensaio cromogênico da ecarina; ECT, Tempo de coagulação da ecarina; TdT, tempo de trombina diluído; TP, tempo de protrombina; TT, tempo de trombina; TTPa, tempo de tromboplastina parcial ativada.

Fonte: A HELIN *et al.*, 2013; ANTOVIC *et al.*, 2013; ASMIS *et al.*, 2012; BUTLER *et al.*, 2013; CHATELAIN *et al.*, 2013; CONTANT *et al.*, 2012; FROST *et al.*, 2013; FUKUDA *et al.*, 2012; HAWES *et al.*, 2014; MANI; KASPER; LINDHOFF-LAST, 2013; MARGETIC *et al.*, 2020; MARTINOLI *et al.*, 2010; MUECK *et al.*, 2013; OGATA *et al.*, 2010; ROBERT *et al.*, 2012; SAMAMA *et al.*, 2010; SAMUELSON; CUKER, 2018; STAGO, 2018, 2020; STANGIER *et al.*, 2010; XARELTO, 2011; WANG *et al.*, 2010; ZAFAR *et al.*, 2007.

APÊNDICE D - Terapias reversoras para anticoagulantes orais diretos (DOACs)

Quadro 4 - Terapias reversoras para DOACs.

Terapias reversoras	Dabigatрана	Apixabana	Edoxabana	Rivaroxabana
Andexanet alfa	-	Bolus intravenoso de 400 mg, seguido de uma infusão contínua de 4 mg/min por até 120 minutos	Bolus de 800 mg seguido de uma infusão contínua de 8 mg/min por 1 hora * Bolus de 800 mg somente *	Bolus intravenoso de 800 mg, seguido de uma infusão contínua de 8 mg/min por até 120 minutos
Carvão ativado	1 g/kg (máximo 50 g) - Se a última ingestão do fármaco ocorreu menos de duas horas	1 g/kg (máximo 50 g) - Se a última ingestão do fármaco ocorreu menos de duas horas	1 g/kg (máximo 50 g) - Se a última ingestão do fármaco ocorreu menos de duas horas	1 g/kg (máximo 50 g) - Se a última ingestão do fármaco ocorreu menos de duas horas
CCP (quatro fatores)	-	25-50 UI/kg	25-50 UI/kg	25-50 UI/kg
CCPa	50 UI/kg - Dose única máxima: 100 unidades/kg - Dose diária máxima: 200 unidades/kg	50 UI/kg - Dose única máxima: 100 unidades/kg - Dose diária máxima: 200 unidades/kg	50 UI/kg - Dose única máxima: 100 unidades/kg - Dose diária máxima: 200 unidades/kg	50 UI/kg - Dose única máxima: 100 unidades/kg - Dose diária máxima: 200 unidades/kg
Ciraparantag	100-300 mg intravenoso	100-300 mg intravenoso	100-300 mg intravenoso	100-300 mg intravenoso
FVIIa recombinante	-	-	-	-
Hemodiálise	X	-	-	-
Idarucizumab	5 g (dois frascos de 2,5 g/50 mL cada)	-	-	-

CCP, concentrado de complexo protrombínico; CCPa, concentrado de complexo protrombínico ativado; Células com um traço: terapia reversora não é capaz de reverter os efeitos do DOAC ou ainda não se tem dados consistentes sobre a capacidade de reversão; X: terapia reversora capaz de reverter os efeitos do DOAC;

*Resultados de um estudo de farmacocinética/farmacodinâmica de fase II.

Fonte: ANSELL *et al.*, 2017; LU *et al.*, 2020; MILLING; KAATZ, 2016; MIYARES *et al.*, 2015; PRADAXA, 2019; POLLACK *et al.*, 2015; SAMUELSON; CUKER, 2018; SY, 2017; WITT *et al.*, 2018.

