

Anticoagulantes orais de ação direta: uso clínico na trombose venosa profunda e seu papel na prevenção cardiovascular e claudicação

Direct oral anticoagulants: clinical use in deep vein thrombosis and their role in cardiovascular prevention and claudication

Mariana Dutra Costa¹, Sergio Lisboa Júnior²

RESUMO

Introdução: Os Anticoagulantes Orais de Ação Direta (DOACs), representados pela dabigatrana, apixabana, rivaroxabana e edoxabana, são amplamente utilizados no tratamento de tromboembolismo venoso e na prevenção de eventos embólicos associados à fibrilação atrial. Neste artigo, abordamos a aplicabilidade desses medicamentos nessas condições e em outras situações clínicas. **Objetivo:** Revisar o uso dos anticoagulantes orais de ação direta na trombose venosa profunda e discutir sua aplicação crescente na prevenção cardiovascular e no manejo da claudicação, analisando benefícios e limitações em diferentes grupos clínicos. **Métodos:** Revisão da literatura médica de artigos selecionados no PubMed e de Diretrizes Clínicas. **Resultados:** Os DOACs assumiram a indicação principal no tratamento do tromboembolismo venoso, permitindo condução ambulatorial de muitos desses casos desde o diagnóstico. Sua aplicabilidade se estende à pacientes oncológicos com trombose, profilaxia cirúrgica ortopédica, prevenção cardiovascular e na doença arterial periférica. Apesar da necessidade de ajustes de dose em grupos especiais, como renais crônicos, e de manter restrições em populações como gestantes, lactantes, portadores de síndrome antifosfolípide ou dialíticos, esta medicação tem alcançado cada vez mais relevância clínica. **Conclusão:** Desde sua liberação, os DOACs têm ganhado popularidade. Além de tratar trombose venosa profunda, podem ser usados na prevenção cardiovascular e no alívio sintomático de claudicação intermitente. Contudo, permanece a necessidade de mais estudos para ampliar sua segurança e aplicação em determinados grupos de pacientes.

Palavras-chave: Anticoagulantes. Anticoagulantes Orais de Ação Direta. Tromboembolia Venosa. Trombose Venosa Profunda.

ABSTRACT

Introduction: Direct Oral Anticoagulants (DOACs), represented by dabigatran, apixaban, rivaroxaban, and edoxaban, are widely used in the treatment of venous thromboembolism and the prevention of embolic events associated with atrial fibrillation. This article addresses the applicability of these medications in these conditions as well as in other clinical situations. **Objective:** To review the use of direct oral anticoagulants in deep vein thrombosis and discuss their growing application in cardiovascular prevention and the management of claudication, analyzing benefits and limitations in different clinical groups. **Methods:** Literature review of selected articles from PubMed and Clinical Guidelines. **Results:** DOACs have become the mainstay in the treatment of venous thromboembolism, enabling outpatient management of many of these cases from diagnosis. Their applicability extends to oncology patients with thrombosis, orthopedic surgical prophylaxis, cardiovascular prevention, and peripheral arterial disease. Despite the need for dose adjustments in special groups, such as chronic kidney disease patients, and restrictions in populations like pregnant women, lactating women, those with antiphospholipid syndrome, or dialysis patients, these medications have gained increasing clinical relevance. **Conclusion:** Since their approval, DOACs have gained popularity. In addition to treating deep vein thrombosis, they can be used for cardiovascular prevention and the symptomatic relief of intermittent claudication. However, the need for further studies remains to expand their safety and application in specific patient groups.

Keywords: Anticoagulants. Factor Xa Inhibitors. Venous Thromboembolism. Venous Thrombosis.

¹ Universidade Federal do Espírito Santo. Vitória/ES, Brasil.

² Hospital Universitário Cassiano Antonio Moraes. Vitória/ES, Brasil.

Correspondência

dutra_mari@hotmail.com

Direitos autorais:

Copyright © 2024 Mariana Dutra Costa, Sergio Lisboa Júnior.

Licença:

Este é um artigo distribuído em Acesso Aberto sob os termos da Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional.

Submetido:

5/8/2024

Aprovado:

9/10/2024

ISSN:

2446-5410

INTRODUÇÃO

De acordo com estimativas da Sociedade Brasileira de Angiologia e Cirurgia Vascular, ocorrem 60 casos de trombose venosa profunda (TVP) para cada 100.000 habitantes ao ano, havendo aumento exponencial com a idade. Em pessoas entre 70 e 79 anos, essa incidência pode chegar a 300-500 casos/100.000 pessoas ao ano¹.

O tratamento da trombose venosa profunda (TVP) tem como base o uso de anticoagulantes, que agem evitando a progressão do trombo, enquanto a ativação de mecanismos fibrinolíticos primários promove a sua dissolução².

Por muitas décadas, os antagonistas da vitamina K (AVK), como a varfarina, foram os únicos anticoagulantes orais disponíveis para uso clínico tanto na prevenção quanto no tratamento de eventos tromboembólicos venosos e arteriais, inclusive em pacientes com fibrilação atrial. Tais drogas, apesar de muito eficazes, e de manterem sua aplicabilidade em diversas patologias, possuem desvantagens por sua interação medicamentosa com fármacos e alimentos, e necessidade de monitoramento laboratorial constante³.

Nos últimos anos, novos anticoagulantes orais, conhecidos como “Anticoagulantes Orais de Ação Direta” ou “direct oral anticoagulants” (DOACs), foram aprovados para uso clínico em diversos países. Possíveis vantagens de seu uso incluem dosagem fixa, início rápido de ação, meia-vida curta, menos interações medicamentosas e dietéticas, assim como ausência de necessidade de monitoramento dos níveis séricos².

Os DOACs apresentam dois principais mecanismos de ação, atuando como Inibidores diretos da trombina (dabigatran), ou inibidores do fator Xa (apixabana, rivaroxabana, edoxabana)².

Este artigo visa revisar o uso dos anticoagulantes orais de ação direta, com foco na trombose venosa profunda, além de discutir sua utilidade crescente na prevenção de doenças cardiovasculares e no manejo da claudicação, fornecendo uma análise sobre os benefícios dessa classe de medicamentos e grupos em que ainda há limitações dessas terapias.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura em relação à aplicabilidade clínica dos DOACs no tratamento de diversas patologias ou na prevenção de eventos trombóticos. A pesquisa bibliográfica incluiu artigos publicados na base de dados Pubmed até dezembro de 2024, considerando artigos usando o termo de pesquisa “new oral anticoagulants”, sendo selecionados os mais relevantes ao tema após triagem de título e resumo. Também foram incluídas diretrizes clínicas, como documentos da Sociedade Brasileira de Angiologia e Cirurgia Vascular², as diretrizes de anticoagulação do American College of Chest Physicians (CHEST)⁴ e da European Society for Vascular Surgery (ESVS)⁵.

RESULTADOS/DISCUSSÃO

DOACs e TVP

Os DOACs, representados por apixabana, dabigatran, edoxabana e rivaroxabana, assumiram a indicação principal no tratamento do tromboembolismo venoso (TEV) na população geral, permitindo em muitos casos uma condução ambulatorial dos casos de TVP e embolia pulmonar desde o diagnóstico⁴.

Na Tabela 1 e nos tópicos abaixo listamos resumidamente as posologias e principais características dessas drogas:

Rivaroxabana: A dose habitual para o tratamento do TEV na fase aguda é de 15 mg de 12/12 horas por 21 dias e, após, 20mg por dia pelo tempo previsto para o tratamento. Deve ser preferencialmente ingerida junto com os alimentos. E a dose de 10 mg ao dia é usada para terapia prolongada⁵.

Edoxabana: A dose diária é 60 mg, iniciada após cinco dias de tratamento com heparina parenteral - Heparina não Fracionada (HNF) ou Heparina de Baixo Peso Molecular (HBPM). Não recomendada se Clearance de Creatinina (ClCr) < 15 mL/min.² A dose deve ser reduzida para 30 mg ao dia se ClCr entre 30 - 50 mL/minuto, ou se uso concomitante

TABELA 1. Propriedades farmacológicas dos anticoagulantes orais

	Antagonista da Vitamina K	Dabigatrana	Apixabana	Edoxabana	Rivaroxabana
Alvo	Fatores de coagulação dependentes de vitamina K (II, VII, IX, X)	Trombina (IIa)	Fator Xa	Fator Xa	Fator Xa
Pró-fármaco	Não	Sim	Não	Não	Não
Dose	1x/dia (ajustada pelo INR)	2x/dia	10mg 2x/dia nos primeiros 7 dias, seguido por 5mg 2x/dia	60mg por dia	15 mg 2x/dia nas primeiras 3 semanas, seguido de 20mg por dia
Dose reduzida em terapia estendida	Não se aplica	Não se aplica	2,5mg x/dia após 6 meses	Não se aplica	10 mg por dia após 6 meses
Pico plasmático	1.5 horas	1.5 - 3 horas	1.5 - 3.5 horas	1 - 2 horas	2 - 4 horas
Meia vida	36 - 42 horas	12 - 17 horas	12 - 15 horas	10 - 14 horas	5 - 13 horas
Eliminação renal	Desprezível	80%	≈ 27%	≈ 50%	≈ 35%
Interação com outras drogas	Múltipla	Inibidores da glicoproteína P	Inibidores da glicoproteína P, Citocromo P450	Inibidores da glicoproteína P	Inibidores da glicoproteína P, Citocromo P450
Monitoramento de rotina da coagulação	Sim	Não	Não	Não	Não

Fonte: Adaptado de Kakkos SK et al. European Society for Vascular Surgery⁵.

de inibidores potentes da glicoproteína P, como ciclosporina, eritromicina ou cetoconazol⁵.

Apixabana: Recomenda-se a dose de 10 mg duas vezes ao dia por sete dias, depois 5 mg duas vezes ao dia. Para a terapia estendida de TEV, a fim de reduzir a recorrência, a dose passa a ser de 2,5 mg duas vezes ao dia. Não se indica o uso em pacientes com insuficiência hepática grave².

Dabigatrana: inibidor reversível do sítio ativo da trombina. É indicado na dose de 150 mg de 12/12 horas, sendo iniciado após pelo menos cinco dias de anticoagulação parenteral inicial (assim como a Edoxabana)². Entretanto, pacientes com mais de 80 anos ou em uso de verapamil concomitante, devem receber a dose de 110 mg duas vezes ao dia⁵.

Em uma comparação dos DOACs com a anticoagulação padrão (AVK e HBPM) na fase de tratamento do TEV agudo, não houve diferença estatística em relação aos desfechos TEV recorrente em 6 meses, mortalidade por todas as causas e sangramento grave. O CHEST⁴ recomenda, inclusive, o uso preferencial dos DOACs em relação à terapia padrão. Mas com a orientação de considerar fatores como função renal, risco de sangramento, disponibilidade da medicação, custo e preferência do

paciente⁴. Tais dados amparam a tendência atual de priorização de uso dos DOACs no tratamento do TEV agudo.

Nos casos de trombose venosa superficial (TVS) com indicação de anticoagulação, como em situações de cirurgia recente, TVS extensa, muito sintomática, acometendo veia safena magna ou com localização próxima a junção safenofemoral, o CHEST⁴ recomenda o tratamento com fondaparinux 2.5 mg duas vezes ao dia, e como segunda opção a rivaroxabana 10 mg diariamente, por um período de 45 dias⁴. No entanto, no Brasil, devido à maior disponibilidade da rivaroxabana, à sua administração oral mais conveniente e à posologia simplificada em comparação ao fondaparinux, que requer administração injetável, a rivaroxabana tem se tornado a medicação mais utilizada no tratamento de TVS com indicação de terapia anticoagulante.

Outra aplicação das DOACs é nos casos de pacientes com TVP e indicação de anticoagulação estendida, como nos casos de TEV não provocada ou provocada por fator de risco persistente. Nesses casos, considera-se a anticoagulação em dose reduzida - apixabana 2.5 mg duas vezes ao dia, ou rivaroxabana 10 mg uma vez ao dia⁴. Sendo a pos-

sibilidade de continuidade da medicação, mas com redução da dose, mais uma vantagem dessa classe de medicamentos.

Trombose associada ao câncer

Em pacientes oncológicos com diagnóstico de tromboembolismo venoso, os inibidores orais do fator Xa (apixabana, edoxabana, rivaroxabana) também são preferíveis em relação a heparina de baixo peso molecular na fase aguda e de manutenção do tratamento, com evidências demonstrando redução dos episódios de TEV recorrente em 6 meses⁴.

Entretanto, atenção deve ser dada aos pacientes com neoplasia maligna do trato gastrointestinal. Pois nesses pacientes a edoxabana e a rivaroxabana parecem estar associadas a um risco maior de hemorragia digestiva grave. Devendo-se, nesses casos, considerar a opção de HBPM ou apixabana - que não estão relacionadas com esse risco⁴.

A HBPM também torna-se preferível quando houver alto risco de sangramento, como nos casos de neoplasia de bexiga e nefrostomia, ou quando houver anormalidade de mucosa gastrointestinal (neoplasia, gastrite, esofagite, colite, úlceras duodenais)².

Outro fator a ser considerado, e que favorece o uso de HBPM em pacientes oncológicos, se deve ao fato de sua administração subcutânea não sofrer influência de efeitos colaterais da quimioterapia, como vômitos ou mucosite. E a interação entre as drogas deve ser checada antes do início do anticoagulante⁴.

Portanto, neste perfil de pacientes, apesar dos DOACs serem preferíveis no geral, a escolha do anticoagulante deve ser cuidadosamente individualizada, levando em conta o risco hemorrágico e as interações medicamentosas.

Profilaxia TVP - Artroplastia total de quadril e joelho

Grandes artroplastias de extremidades inferiores são procedimentos de alto risco para TEV, sendo contemplados inclusive no escore de Caprini - amplamente utilizado para estratificar o risco de TEV

em pacientes cirúrgicos, orientando decisões de profilaxia. Trombose venosa profunda e embolia pulmonar ocorrem em 0,6% a 3,0% dos casos de artroplastia total de quadril e artroplastia total de joelho, contribuindo para a mortalidade, morbidade e gastos com saúde pós-operatórios⁶.

Nos casos de artroplastia total de quadril e joelho eletivas, estudos randomizados e metanálises consolidaram os anticoagulantes orais diretos como igualmente ou mais eficazes em comparação com a HBPM na tromboprofilaxia de TEV, sem aumentar o risco de sangramento. Achados semelhantes foram encontrados no contexto de pacientes com traumatismos e fraturas de quadril tratadas cirurgicamente em contexto de urgência (não eletivo), em que não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes para TEV assintomática, TVP sintomática, embolia pulmonar e sangramentos. Sendo os DOACs associados a eficácia e segurança equivalentes em comparação com HBPM⁷.

Um estudo de coorte publicado no JAMA em 2023 comparou DOACs e ácido acetilsalicílico (AAS) como medicamentos utilizados na prevenção de tromboprofilaxia desses pacientes, e identificou que o risco de TEV esteve mais relacionado aos fatores de risco e diagnósticos preexistentes do paciente, do que com a medicação propriamente dita. A taxa de TEV em 30 dias foi semelhante entre DOACs e AAS. Mas com o grupo AAS apresentando menores taxas de sangramento⁶. Apesar de tais achados, no Brasil permanece incomum a utilização do AAS no contexto de profilaxia cirúrgica ortopédica de TVP.

Em pacientes cirúrgicos não ortopédicos são necessários novos estudos para consolidar o uso dos DOACs com segurança na tromboprofilaxia pós operatória, permanecendo assim a prevalência no uso de HBPM, muito comum no pós operatório de cirurgias plásticas, por exemplo.

Fibrilação Atrial

O ROCKET-AF⁸ foi um estudo multicêntrico, duplo cego, publicado em 2011, que selecionou 14.264 pacientes portadores de fibrilação atrial (FA) não valvar e CHADS2 $\geq$ 2. Os pacientes fo-

ram randomizados para uso de rivaroxabana 20 mg uma vez ao dia ou varfarina com dose ajustada pelo INR (Razão Normalizada Internacional). O objetivo do estudo foi comparar a eficácia da rivaroxabana em relação à varfarina na prevenção de eventos embólicos na FA⁸.

Após um acompanhamento médio de 1,93 anos, com base na análise de eficácia primária, a rivaroxabana foi considerada não inferior à varfarina para a prevenção de acidente vascular cerebral ou embolia sistêmica. Não houve diferença significativa no risco de sangramentos maiores entre os dois grupos. Não houve diferença estatística em relação a mortalidade total e eventos adversos entre os grupos⁸.

No entanto, o grupo tratado com rivaroxabana apresentou menor frequência de sangramentos intracranianos e fatais, enquanto sangramentos gastrointestinais e a necessidade de hemotransfusão ocorreram com maior frequência neste grupo⁸.

Diante desses resultados, a rivaroxabana tornou-se uma excelente alternativa ao uso da varfarina em pacientes com fibrilação atrial e indicação de anticoagulação. Com a vantagem de dispensar monitorização laboratorial periódica, necessária nos casos de terapia com AVK, facilitando assim a adesão ao tratamento e simplificando a posologia.

Prevenção Cardiovascular

O Estudo COMPASS (Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies)⁹ foi um ensaio clínico duplo-cego e randomizado, publicado em 2017, que incluiu 27.395 pacientes com doença vascular aterosclerótica, de 33 países. O objetivo do estudo foi avaliar a eficácia da rivaroxabana associada ao AAS na prevenção de eventos cardiovasculares em pacientes com alto risco cardiovascular, incluindo aqueles com doença arterial periférica e síndrome coronariana estável. Tradicionalmente, o tratamento desses pacientes envolvia o uso de AAS - medicação antiplaquetária, sem a adição de anticoagulantes⁹.

Os pacientes foram randomizados para receber rivaroxabana (2,5 mg duas vezes ao dia) mais AAS (100 mg uma vez ao dia), rivaroxabana isolada (5

mg duas vezes ao dia) ou AAS isolado (100 mg uma vez ao dia)⁹.

O desfecho primário avaliou mortalidade cardiovascular, acidente vascular cerebral ou infarto do miocárdio, com os resultados demonstrando menor frequência de tais eventos no grupo rivaroxabana mais AAS do que no grupo AAS isoladamente (hazard ratio 0,76; intervalo de confiança [IC] de 95%, 0,66 a 0,86; $P < 0,001$). Devido à superioridade, com melhores desfechos cardiovasculares no grupo rivaroxabana associado ao AAS, o estudo foi interrompido após um acompanhamento médio de 23 meses⁹.

Embora mais eventos hemorrágicos graves tenham ocorrido no grupo rivaroxabana em associação com AAS (razão de risco, 1,70; IC de 95%, 1,40 a 2,05; $P < 0,001$) se comparados ao AAS isoladamente, não houve diferença estatística entre os grupos nos casos de sangramento intracraniano ou fatal⁹.

Rivaroxabana isoladamente não resultou em melhores desfechos cardiovasculares do que AAS isolado, mas resultou em mais eventos hemorrágicos graves⁹.

O estudo ajudou a redefinir o tratamento de pacientes com risco elevado cardiovascular incluindo a rivaroxabana como arsenal terapêutico. Antes do COMPASS, a combinação de anticoagulante com antiplaquetário não era uma prática padrão devido ao receio de aumento do risco de sangramentos⁹. O COMPASS forneceu evidências robustas para a viabilidade dessa abordagem na estratégia de prevenção cardiovascular, com prescrição de rivaroxabana em associação com AAS para esse perfil de pacientes, visando melhores desfechos cardiovasculares respaldados pela literatura.

Doença Arterial Periférica

Após a publicação do COMPASS, outros estudos surgiram comparando o efeito da AAS isolado e da combinação com rivaroxabana 2,5 mg duas vezes ao dia. Um estudo avaliou tais efeitos também na doença arterial periférica (DAP), demonstrando que a combinação das medicações reduziu, além dos eventos cardiovasculares adversos, também os eventos adversos nos membros, com uma redução

de 70% no risco de amputações. Mas com aumento nos eventos de sangramento maior, principalmente gastrointestinal, em comparação com o grupo que recebeu apenas AAS¹⁰.

Acredita-se que os benefícios da rivaroxabana associada à AAS em pacientes com DAP sejam justificados pela prevenção de tromboembolismo recorrente, que pode causar oclusão luminal trombótica distal, especialmente em artérias infra poplíteas¹¹.

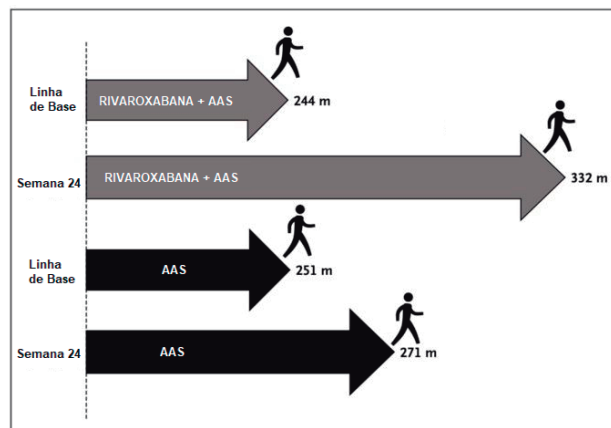
O Estudo COMPASS Claudication¹², realizado no Brasil e publicado em 2024, incluiu 88 pacientes e teve como objetivo avaliar os efeitos da combinação de rivaroxabana 2,5 mg duas vezes ao dia com AAS 100 mg ao dia, em comparação com o AAS isolado, na melhoria dos sintomas de claudicação intermitente em pacientes com doença arterial periférica, por um período de 24 semanas. Os resultados mostraram que a combinação de rivaroxabana e AAS foi eficaz e segura, promovendo uma melhora significativa na claudicação intermitente nestes pacientes¹².

A distância total de caminhada medida pelo Teste de Caminhada de 6 Minutos, se comparados o ponto inicial do estudo e após 24 semanas de medicação, melhorou em 89 ± 18 metros (média $\pm$ erro padrão) no grupo rivaroxabana mais aspirina, versus 21 ± 16 metros no grupo aspirina isoladamente - Figura 1. Isso corresponde a uma diferença absoluta de 68 ± 24 metros (intervalo de confiança [IC] de 95%, 19 a 116 metros; $P = 0,007$) e uma melhora relativa do grupo rivaroxabana + AAS, sobre o grupo aspirina isoladamente, de 327% (IC de 95%, 94 a 560%). Nenhum evento hemorrágico grave foi observado em nenhum dos grupos¹².

Classicamente, pentoxifilina e cilostazol eram as principais terapias amplamente utilizadas para melhorar a distância de caminhada em pacientes com DAP, apesar de sua eficácia limitada. Sendo o uso do cilostazol restrito em pacientes com insuficiência cardíaca¹¹.

O estudo em questão permite a inclusão da rivaroxabana como uma opção terapêutica no manejo dos sintomas de claudicação em pacientes com Doença Arterial Periférica, ampliando a aplicação dos DOACs em uma condição clínica adicional. Além disso, essa abordagem traz consigo o benefí-

FIGURA 1. Gráfico representando a mudança na distância total de caminhada pelo Teste de Caminhada de 6 minutos, da linha de Base até a 24ª Semana



m: metros. Fonte: Modificado de Ramacciotti E. et al.¹²

cio comprovado de proteção cardiovascular, conforme demonstrado no estudo COMPASS publicado anteriormente. E com a vantagem de que a rivaroxabana, ao contrário do cilostazol, não apresenta restrições específicas para pacientes cardiopatas, o que é particularmente importante considerando a relevante possibilidade de coexistência entre DAP e insuficiência cardíaca neste grupo de pacientes.

Restrições DOACs

Os novos anticoagulantes orais são atualmente a classe de medicamentos mais utilizada para prevenção de acidente vascular encefálico em pacientes com fibrilação atrial, ou na prevenção e tratamento de pacientes com tromboembolia venosa. Entretanto, em alguns grupos de pacientes, seu uso permanece restrito¹³.

Os DOACs são moléculas pequenas, capazes de atravessar a barreira placentária e também passar para o leite materno. Por isso, seu uso é contraindicado no tratamento da trombose no ciclo gravídico-puerperal².

Os DOACs também não devem ser o tratamento padrão para pacientes com válvulas cardíacas mecânicas, fibrilação atrial com estenose mitral reumática ou síndrome antifosfolípide. Sua eficácia é incerta para condições como trombo ventricular esquerdo, trombose venosa profunda associada a cateter e trombose do seio venoso cerebral¹³.

Em pacientes com extremos de peso, insuficiência renal grave ou síndrome antifosfolípide, a anticoagulação oral com varfarina ajustada pelo INR permanece favorecida durante a fase terapêutica⁴.

Uma metanálise publicada em 2023 comparou os DOACs com os AVK em pacientes com síndrome antifosfolípide, com aparente risco aumentado de trombose arterial no grupo DOACs. Em relação ao risco de TEV subsequente ou sangramento grave, não foram observadas diferenças significativas entre pacientes randomizados para DOACs em comparação com AVK¹⁴.

Os DOACs podem ser considerados quando há uma alergia/intolerância conhecida aos AVKs ou controle inadequado da anticoagulação. Contudo, nas diretrizes permanece a indicação de AVK para pacientes com trombose venosa profunda e síndrome antifosfolípide que são triplo-positivos ou que têm histórico de trombose arterial ou de pequenos vasos, sendo os DOACs contraindicados nesses casos⁵.

Ressalta-se que estudos adicionais são necessários para fornecer melhores dados de eficácia e segurança a longo prazo.

Grupos Especiais - Obesos

No tratamento da TVP em obesos, ao contrário do que é observado na população não obesa, ainda existem incertezas sobre a eficácia e segurança dos DOACs, com recomendações eventualmente conflitantes entre as diretrizes.

O *Guideline* do CHEST⁴ orienta o uso dos AVK, em relação aos DOACs, na fase de tratamento de TVP em pacientes com extremos de peso ou insuficiência renal grave⁴. Já no ESVS⁵, estudos citados demonstraram que a dose fixa de rivaroxabana ou edoxabana não está associada a um risco aumentado de TEV recorrente grave ou sangramento em pacientes com extremos de peso (baixo ou alto peso corporal), favorecendo assim o uso de tais medicamentos. E que em pacientes com Índice de Massa Corporal - IMC > 30 kg/m² com TEV, a rivaroxabana foi associada a um risco significativamente reduzido de TEV recorrente em comparação com a varfarina, sem qualquer efeito

sobre sangramento grave⁵. Portanto, apesar da discordância entre as diretrizes, o uso de rivaroxabana com segurança nos pacientes obesos já encontra respaldo na literatura.

Uma comunicação atualizada da Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia (ISTH)¹⁵, publicada em 2021, concluiu a favor do uso de DOACs no tratamento de TEV para pacientes com IMC de até 40 kg/m² ou peso de 120 kg. E nos casos de pacientes com IMC > 40 kg/m² ou peso >120 kg, rivaroxabana ou apixabana em dose padrão se mantêm como opções apropriadas no tratamento e na prevenção do TEV, também sendo opções terapêuticas os AVK e HBPM ajustada pelo peso. Contudo, dentre os DOACs, o uso de dabigatrana e edoxabana permanece restrito nesse grupo de pacientes pela falta de dados clínicos validados na literatura¹⁵.

Outros estudos mais recentes confirmaram tais recomendações, reforçando a segurança do uso de dose padrão de rivaroxabana ou apixabana em pacientes com TEV ou FA com obesidade mórbida, com os achados adicionais de que a dosagem padrão de edoxabana pode ser considerada em pacientes com FA. Já a dabigatrana pode ser efetiva em pacientes com FA, mas deve ser usada com cautela pois pode aumentar o risco de sangramento do trato gastrointestinal¹⁶.

Na população bariátrica, principalmente na fase pós-cirúrgica inicial, o uso de DOACs não é recomendado para o tratamento ou prevenção de TEV devido a preocupações relacionadas à absorção desses medicamentos. Sendo mantida a recomendação de iniciar anticoagulação parenteral na fase pós-operatória aguda desses pacientes preferencialmente com HBPM¹⁵.

Grupos Especiais - Renais Crônicos

Pacientes renais crônicos estão sob um risco aumentado tanto de sangramentos quanto de eventos tromboembólicos quando comparados à população geral¹⁷. Entretanto, as principais diretrizes mantêm a restrição no uso de DOACs em pacientes com TVP e doença renal em estágio terminal⁵.

Considera-se o fato de que os quatro DOACs disponíveis são em parte eliminados pelos rins,

sendo a dabigatrana a representante com maior eliminação renal (80%), enquanto a edoxabana tem excreção renal de cerca de 50%, a rivaroxabana de 35%, e a apixabana de 27%¹⁸.

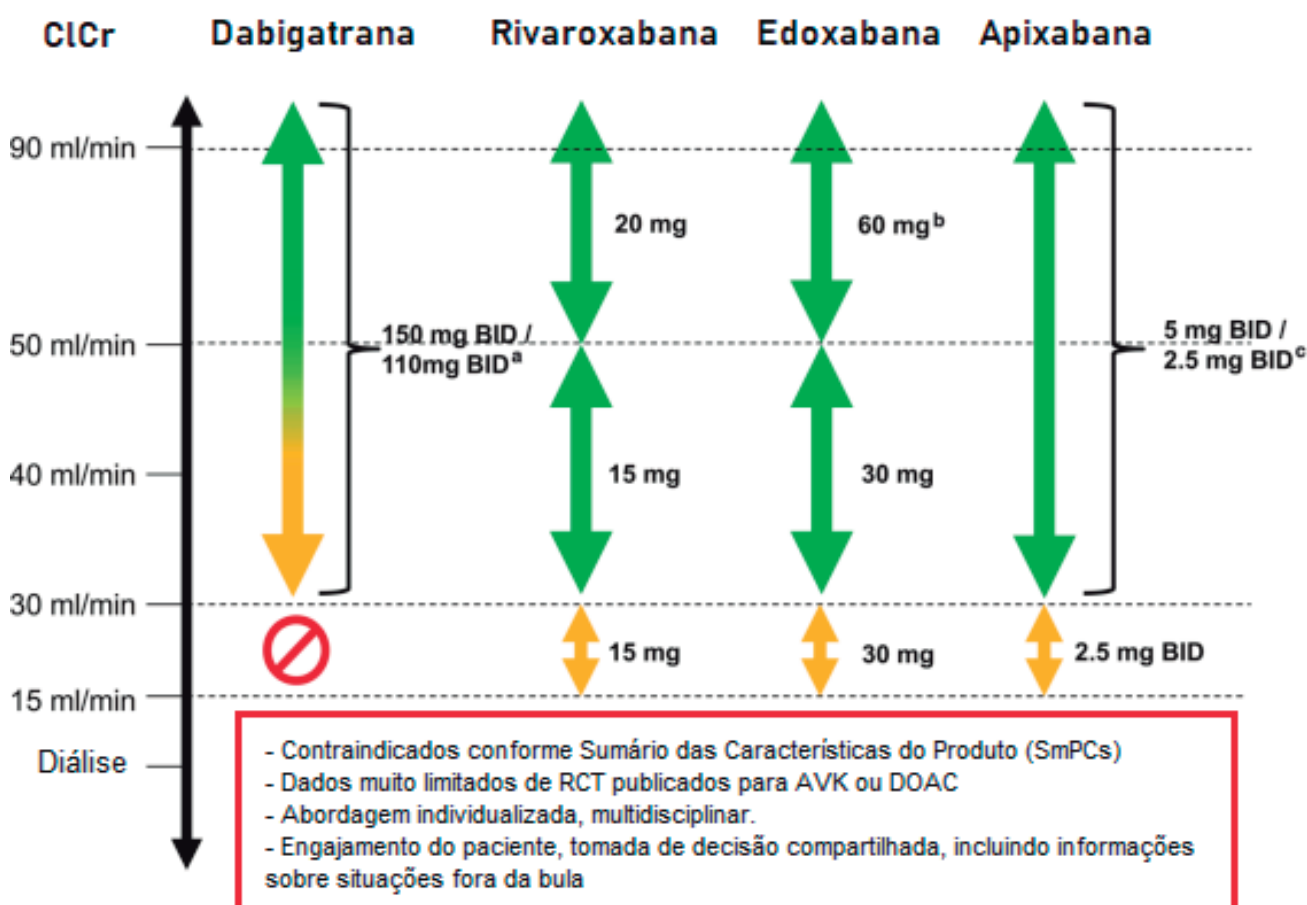
Em pacientes com doença renal crônica (DRC) leve a moderada (CrCl 30 - 80 mL/minuto), a eficácia e segurança relativa dos DOACs em relação aos AVK têm sido confirmadas no tratamento inicial e prolongado de TVP⁵. Uma meta-análise dos quatro ensaios DOAC essenciais mostrou que pacientes com FA e insuficiência renal moderada (CrCl < 50 mL/min) tiveram um risco reduzido de acidente vascular cerebral ou eventos embólicos sistêmicos com DOACs se comparados a varfarina¹⁷.

Em pacientes com diferentes graus de disfunção renal, a dose indicada dos DOACs pode variar em função do Clearance de Creatinina, calculado

preferencialmente pela equação de Cockcroft-Gault¹⁷. Dessa forma, o monitoramento do CrCl, pelo menos anualmente, é recomendado em pacientes recebendo terapia com DOAC. Devendo a frequência de monitoramento ser aumentada em pacientes idosos, com comorbidades, recebendo múltiplos medicamentos, ou quando o CrCl diminui progressivamente e se aproxima de 60 mL/min, uma vez que esses pacientes estão se aproximando dos limites dos critérios de redução da dose, sendo necessário o ajuste da posologia conforme indicado na Figura 2^{17, 18}.

Rivaroxabana, apixabana e edoxabana não são recomendados em pacientes com CrCl < 15 mL/minuto, e a dabigatrana não recomendada se CrCl < 30 mL/minuto⁵. Em pacientes com CrCl 15–29 mL/min, a diretriz Europeia de Cardiologia de 2020

FIGURA 2. Dosagem de DOAC de acordo com a função renal



^a110 mg duas vezes ao dia em pacientes com alto risco de sangramento. ^bOutros critérios de redução de dose podem ser aplicados (peso ≥ 60 kg, terapia concomitante com inibidor potente da P-Gp). ^c 2,5 mg 2x/dia somente se pelo menos dois dos três forem atendidos: idade ≥ 80 anos, peso corporal ≤ 60 kg, creatinina ≥ 1,5 mg/dL. As setas laranjas indicam uso cauteloso. BID, duas vezes ao dia; CrCl, clearance de creatinina; SmPCs, Summary of Product Characteristic; RCT, ensaio clínico randomizado; AVK, antagonista da vitamina K; DOAC, anticoagulante oral de ação direta¹⁸. Fonte: Modificado de Steffel J. et al.¹⁸

recomenda o uso dos inibidores do fator Xa (rivaroxabana, apixabana, edoxabana) com cautela e em doses reduzidas. Já em relação à dabigatrana, uma dose ajustada (75 mg duas vezes ao dia) foi aprovada para pacientes com DRC grave (CrCl 15–29 mL/min) nos Estados Unidos, mas não na Europa¹⁸.

Uma dose reduzida é recomendada em pacientes recebendo edoxabana ou rivaroxabana quando os valores de CrCl caem para entre < 50–15 mL/min e pode ser considerada em pacientes recebendo dabigatrana com CrCl < 50–30 mL/min¹⁷.

Em pacientes com ClCr 15–29 mL/min, a taxa de sangramento grave da apixabana na dose de 2,5 mg duas vezes ao dia, em comparação com a varfarina, é menor¹⁸. Outro ponto que favorece o uso dos DOACs, deve-se ao fato de que os antagonistas da vitamina K podem estar associados a aceleração da progressão da doença renal crônica, por contribuírem com formação de placas ateroscleróticas e calcificação de vasos e tecidos moles por meio de seu mecanismo de ação¹⁷.

Nos pacientes com disfunção renal em estágio terminal e em diálise, dada a falta de evidências sólidas, a eficácia e a segurança dos DOACs não estão bem estabelecidas, sendo necessários mais estudos. Em pacientes renais crônicos dialíticos com FA, até mesmo o benefício da anticoagulação oral tem sido questionado, visto que alguns estudos não demonstraram benefício em relação a prevenção de acidente vascular cerebral e tromboembolia, mas identificaram um aumento na incidência de complicações hemorrágicas¹⁸.

Portanto, a decisão de anticoagular, e de usar um DOAC ou AVK em pacientes com insuficiência renal - principalmente nos casos de doença renal terminal e diálise, requer um alto grau de individualização.

CONCLUSÃO

Desde a sua liberação, os DOACs têm sido amplamente utilizados e conquistado cada vez mais espaço no mercado, principalmente devido à sua posologia simplificada, maior acessibilidade com a redução de preços e, sobretudo, à dispensa de monitoramento laboratorial contínuo, em

comparação com a varfarina. Sua aplicabilidade vai além do tratamento da trombose venosa profunda, que já está amplamente consolidado, sendo também empregado, em associação com a aspirina, na prevenção cardiovascular e na melhora dos sintomas de claudicação intermitente e distância de caminhada em pacientes com doença arterial periférica.

No entanto, em muitos grupos de pacientes, ainda são necessários mais estudos clínicos randomizados para garantir o uso seguro dos DOACs, ampliando assim o espectro de sua aplicação clínica. Em renais crônicos podem ser utilizados com algumas restrições e ajustes de dose de acordo com o Clearance. E em obesos o uso seguro de rivaroxabana e apixabana já encontra respaldo na literatura.

Entender as especificações e aplicações para tal medicamento gera benefício para os pacientes com tratamento inovador, maior facilidade psicológica e assim, melhores desfechos terapêuticos.

REFERÊNCIAS

1. Estimativa SBACV – SBACV [Internet]. Disponível em: <https://sbacv.org.br/imprensa/estimativas/> [acessado em Dezembro de 2024].
2. Burihan MC, Campos W Jr. Consenso e atualização na profilaxia e no tratamento do tromboembolismo venoso, 1ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2019. 56 p.; ISBN 9788527736114.
3. Agno W, Gallus AS, Wittkowsky A, Crowther M, Hylek EM, Palareti G. Oral anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012 Feb;141(2 Suppl):e44S-e88S. doi: 10.1378/chest.11-2292. PMID: 22315269; PMCID: PMC3278051.
4. Stevens SM, Woller SC, Baumann Kreuziger L, Bounameaux H, Doerschug K, Geersing GJ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: second update of the CHEST guideline and expert panel report – executive summary. Chest. 2021 Aug;160(6).
5. Kakkos SK, Gohel M, Baekgaard N, Bauersachs R, Bellmunt-Montoya S, Black SA, et al. Editor's Choice – European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2021 Clinical Practice Guidelines on the Management of Venous Thrombosis. European Journal of Vascular and Endovascular Surgery. 2021 Jan;61(1):9–82.
6. Simon SJ, Patell R, Zwicker JI, Kazi DS, Hollenbeck BL. Venous Thromboembolism in Total Hip and Total Knee Arthroplasty. JAMA Netw Open. 2023 Dec 1;6(12):e2345883. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.45883. PMID: 38039005; PMCID: PMC10692868.

7. Nederpelt CJ, Bijman Q, Krijnen P, Schipper IB. Equivalence of DOACS and LMWH for thromboprophylaxis after hip fracture surgery: Systematic review and meta-analysis. *Injury*. 2022 Mar;53(3):1169-1176. doi: 10.1016/j.injury.2021.11.052. Epub 2021 Nov 25. PMID: 34916036.
8. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2011 Sep 8;365(10):883-91.
9. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Dagenais GR, Hart RG, Shestakovska O, et al. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *New England Journal of Medicine*. 2017 Oct 5;377(14):1319-30. doi: 10.1056/NEJMoa1709118.
10. Anand SS, Bosch J, Eikelboom JW, Connolly SJ, Diaz R, Widimsky P, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2018 Jan;391(10117):219-29. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32409-1.
11. Ramacciotti E, Agati LB, Volpiani GG, Brito KF, Ribeiro CM, Aguiar VCR et al. Rivaroxaban with Aspirin Versus Aspirin for Peripheral Arterial Disease and Intermittent Claudication. Rationale and Design of the COMPASS CLAUDICATION Trial. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2022 Jan-Dec;28:10760296211073922. doi: 10.1177/10760296211073922. PMID: 35043716; PMCID: PMC8796110.
12. Ramacciotti E, Giuliano GV, Britto KF, Agati LB, Ribeiro CM, Resende C, et al. Rivaroxaban for Patients with Intermittent Claudication. *NEJM Evidence*. 2024 Aug 26;3(9). doi: 10.1056/EVIDoa2400021. PMID: 39185955.
13. Bejjani A, Khairani CD, Assi A, Piazza G, Parham Sadeghipour, Azita Hajhossein Talasaz, et al. When Direct Oral Anticoagulants Should Not Be Standard Treatment. *Journal of the American College of Cardiology*. 2024 Jan 1;83(3):444-65. PMID: 38233019 DOI: 10.1016/j.jacc.2023.10.038.
14. Khairani CD, Bejjani A, Piazza G, Jimenez D, Monreal M, Chatterjee S, et al. Direct Oral Anticoagulants vs Vitamin K Antagonists in Patients With Antiphospholipid Syndromes: Meta-Analysis of Randomized Trials. *Journal of the American College of Cardiology*. 2023 Jan 3;81(1):16-30. doi: 10.1016/j.jacc.2022.10.008. Epub 2022 Oct 31. PMID: 36328154; PMCID: PMC9812926.
15. Martin KA, Beyer-Westendorf J, Davidson BL, Huisman MV, Sandset PM, Moll S. Use of direct oral anticoagulants in patients with obesity for treatment and prevention of venous thromboembolism: Updated communication from the ISTH SSC Subcommittee on Control of Anticoagulation. *J Thromb Haemost*. 2021 Aug;19(8):1874-1882. doi: 10.1111/jth.15358. Epub 2021 Jul 14. PMID: 34259389.
16. Zhao Y, Guo M, Li D, Xu W, Pan C, He C, et al. Pharmacokinetics and Dosing Regimens of Direct Oral Anticoagulants in Morbidly Obese Patients: An Updated Literature Review. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2023 Jan 1;29:10760296231153638. doi: 10.1177/10760296231153638. PMID: 36760080; PMCID: PMC9943962.
17. Hahn K, Lamparter M. Prescription of DOACs in Patients with Atrial Fibrillation at Different Stages of Renal Insufficiency. *Adv Ther*. 2023 Oct;40(10):4264-4281. doi: 10.1007/s12325-023-02544-8. Epub 2023 Aug 18. PMID: 37594666; PMCID: PMC10499752.
18. Steffel J, Collins R, Antz M, Cornu P, Desteghe L, Haeusler KG, et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *Europace*. 2021 Oct 9;23(10):1612-1676. doi: 10.1093/europace/euab065. Erratum in: *Europace*. 2021 Oct 9;23(10):1676. doi: 10.1093/europace/ueab157. PMID: 33895845; PMCID: PMC11636576.

DECLARAÇÕES

Contribuição dos autores

Os autores contribuíram igualmente para a elaboração deste artigo.

Financiamento

O artigo contou com financiamento próprio.

Conflito de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Aprovação no comitê de ética

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Espírito Santo sob o parecer 5.445.026 e CAAE: 57982322.7.0000.5071.

Disponibilidade de dados de pesquisa e outros materiais

Dados de pesquisa e outros materiais podem ser obtidos por meio de contato com os autores.

Editores responsáveis

Carolina Fiorin Anhoque.

Endereço para correspondência

Ed. Trendy Residence, Rua Amélia da Cunha Ornelas, 150, Bento Ferreira, Vitória/ES, Brasil, CEP: 29050-620.