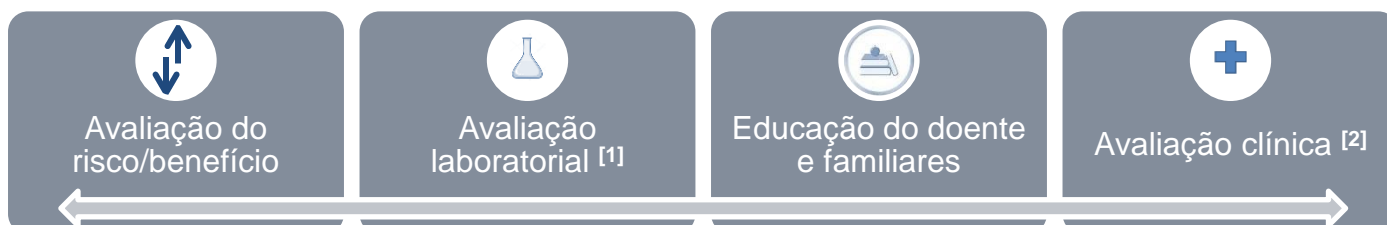


ANTICOAGULANTES ORAIS NÃO ANTAGONISTAS DA VITAMINA K (nACOs)

ASPETOS GERAIS

Avaliação inicial



[1] Hemograma, função renal, função hepática, coagulação (aPTT, TP e fibrinogénio)

[2] Comorbilidades, interações farmacológicas

Follow-up

Avaliar efeitos adversos – a primeira consulta de reavaliação deverá ser realizada 1 mês após iniciar o nACO.

- Compliance (o doente está a fazer a medicação?)
- Eventos tromboembólicos?
- Eventos hemorrágicos?
- Outros efeitos secundários?
- Medicação concomitante (não esquecer os fármacos de venda livre)

Perfil laboratorial

- Não é necessária a monitorização de rotina do nível de anticoagulação
- **Anualmente:** hemoglobina, função renal e função hepática; **se doente debilitado ou ≥ 75 anos:** avaliar estes parâmetros a cada 6 meses
- **Na eventualidade de TFG ≤ 60 ml/min:** o intervalo para cálculo da periodicidade da realização das análises é efetuado dividindo o clearance de creatinina por 10 (ex. TFG 40 ml/min – as análises deverão ser realizadas de 4-4 meses)
- **Se intercorrência com impacto no estado clínico:** a função renal e hepática deverá ser avaliada.

Absorção e metabolismo

Quadro 1 Absorção e metabolismo dos nACOs

	Dabigatrano Pradaxa®	Apixabano Eliquis®	Edoxabano Lixiana®	Rivaroxabano Xarelto®
Biodisponibilidade	3-7%	50%	62%	66% ou 80-100% (sem ou com comida, respetivamente)

Clearance renal	80%	27%	50%	35%
Metabolismo hepático (CYP3A4)	N	S (≈25%)	Mínimo (<4%)	S (≈18%)
Absorção com a comida	SE	SE	+6 a 22% (irrelevante)	+39%
IBP/inibidores de H2	-12 a 30% (irrelevante)	SE	SE	SE
Tempo semi-vida	12-17h	12h	10-14h	jovens 5-9h; idosos 11-13h
Outras	Dispepsia (5-10%)	-	-	Tomar com alimento

Legenda: IBP inibidores da bomba de prótons; N não; S sim; SE sem efeito

Interações medicamentosas

Apenas são apresentadas as interações mais comuns em cuidados de saúde primários.

Quadro 2 Interações farmacológicas e consequências nos níveis plasmáticos dos nACOs

	Dabigatrano Pradaxa®	Apixabano Eliquis®	Edoxabano Lixiana®	Rivaroxabano Xarelto®
ANTI-ARRÍTMICOS				
Amiodarona	+12-60%	SD	+40%	Emín
Digoxina	SE	SE	SE	SE
Diltiazem	SE	+40%	SD	SE
Dronedarona	+70-100%	SD, precaução	+85%	Emod
Quinidina	+53%	SD	+77%	Desconhecido
Verapamilo	+12-180%	SD	+53%	SE
OUTROS FÁRMACOS CARDIOVASCULARES				
Atorvastatina	Sem interações relevantes	SD	SE	SE
Ticagrelor	+25% - dose carga 2h pós nACO	SD	SD	SD
ANTIBIÓTICOS				
Claritro/Eritromicina	+15-20%	+60%	+90%	+34% (E) + 54% (C)
Rifampicina	- 66%	-54%	NR	-50%
ANTIVIRAIS				
Inibidores da protéase HIV	SD	Elevado aumento	SD	Até +153%
ANTIFÚNGICO				
Fluconazol	SD	SD	SD	+42% (se

				sistémico)
Itra/Ceto/Voriconazol	+140-150%	+100%	+87-95 %	Até +160%
OUTROS				
Naproxeno	SD	+55%	SE	SD
H2-Bloq, IBP	Menos 12-30%	SE	SE	SE
Erva de S. João				

Legenda: Código de cores: **vermelho:** contraindicado/não recomendado; **laranja:** considerar redução da dose ou NOAC diferente; **amarelo:** considerar redução da dose ou NOAC diferente se estiverem presentes dois ou mais fatores “amarelos”; **bordeux:** contraindicado devido a níveis plasmáticos reduzidos de NOAC; **SD** sem dados; **SE** sem efeito; **Emín** efeito mínimo; **Emod** efeito moderado; **NR** não relevante

nACOs e função renal

Todos os nACOs apresentam algum grau de eliminação renal. O dabigatrano é aquele que evidencia maior excreção por este meio (80%), seguido do edoxabano, rivaroxavano e apixabano – 50%, 35% e 27% respetivamente. Neste sentido, o clearance de creatinina deve ser calculado com recurso à fórmula Cockcroft–Gault, e em função do resultado, proceder-se-á, caso necessário, ao ajuste da dose. Uma vez que a dose prescrita depende da patologia em questão, este assunto será abordado de forma individualizada.

nACOs e função hepática

A doença hepática avançada está simultaneamente associada a um aumento do risco hemorrágico e protrombótico. Neste sentido, antes de se iniciar um nACO deve-se antever em que classe de Child-Turcotte-Pugh se encontra o doente (**Quadro 3**).

Quadro 3 Cálculo da classe Chil-Turcotte-Pugh

PARÂMETROS	1 ponto	2 pontos	3 pontos
Encefalopatia	Não	Grau 1-2	Grau 3-4
Ascite	Não	Ligeira (responde a diuréticos)	Modera- Severa (refratária a diuréticos)
Bilirrubina	<2 mg/dL <34 µmol/L	2-3 mg/dL 34-50µmol/L	>3 mg/dL >50 µmol/L
Albumina	>3.5 g/dL >35 g/L	2.8-3.5 g/dL 28-35 g/L	<2.8 g/dL <28 g/L
INR	<1.7	1.71-2.30	>2.30

Categoria: **A** (5-6 pontos); **B** (7-9 pontos); **C** (10-15 pontos)

É possível a utilização destes fármacos nos casos de afeção hepática, no entanto em algumas situações pode ser necessário o ajuste da dose (**Quadro 4**). Os quatro nACOs estão contraindicados nos casos Child C. O rivaroxabano tem a particularidade de também o ser no estadio B. Os restantes nACOs (dabigatrano, edoxabano e apixabano) devem ser usados, com precaução neste estadio.

Quadro 4 Utilização dos nACOs em função da categoria Child-Pugh

Categoria	Dabigatrano Pradaxa®	Apixabano Eliquis®	Edoxabano Lixiana®	Rivaroxabano Xarelto®
A	Não é necessário reduzir a dose	Não é necessário reduzir a dose	Não é necessário reduzir a dose	Não é necessário reduzir a dose
B	Usar com cuidado	Usar com cuidado	Usar com cuidado	Contraindicado
C	Contraindicado	Contraindicado	Contraindicado	Contraindicado

Manobras invasivas e intervenções cirúrgicas

Caraterísticas individuais, como a idade, história prévia de hemorragias, função renal, assim como o risco hemorrágico inerente à intervenção cirúrgica devem ser parâmetros a considerar na determinação do tempo necessário à descontinuação e à reintrodução do nACO.

No **Quadro 5** estão enumeradas diversas situações em que, pelo risco reduzido de hemorragia, não é necessário suspender antecipadamente a medicação hipocoagulante.

Quadro 5 Intervenções com risco hemorrágico reduzido

Intervenções dentárias:	
- Extração de 1 a 3 dentes	- Cirurgia periodontal
- Incisão de um abscesso	- Colocação de implante
Oftalmologia	
- Intervenção às cataratas ou glaucoma	
Endoscopia sem biópsia ou sem ressecção	
Cirurgia superficial (incisão de abscesso, pequena excisão dermatológica...)	

Nas situações em que existe algum risco hemorrágico, o tempo necessário para suspensão farmacológica está dependente de três parâmetros: nACO utilizado, função renal e tipo de intervenção (**Quadro 6**). Ressalvar que **não** há necessidade de fazer ponte com heparina de baixo peso molecular ou heparina não fracionada.

Quadro 6 Tempo necessário para suspensão do nACO antes de uma intervenção cirúrgica

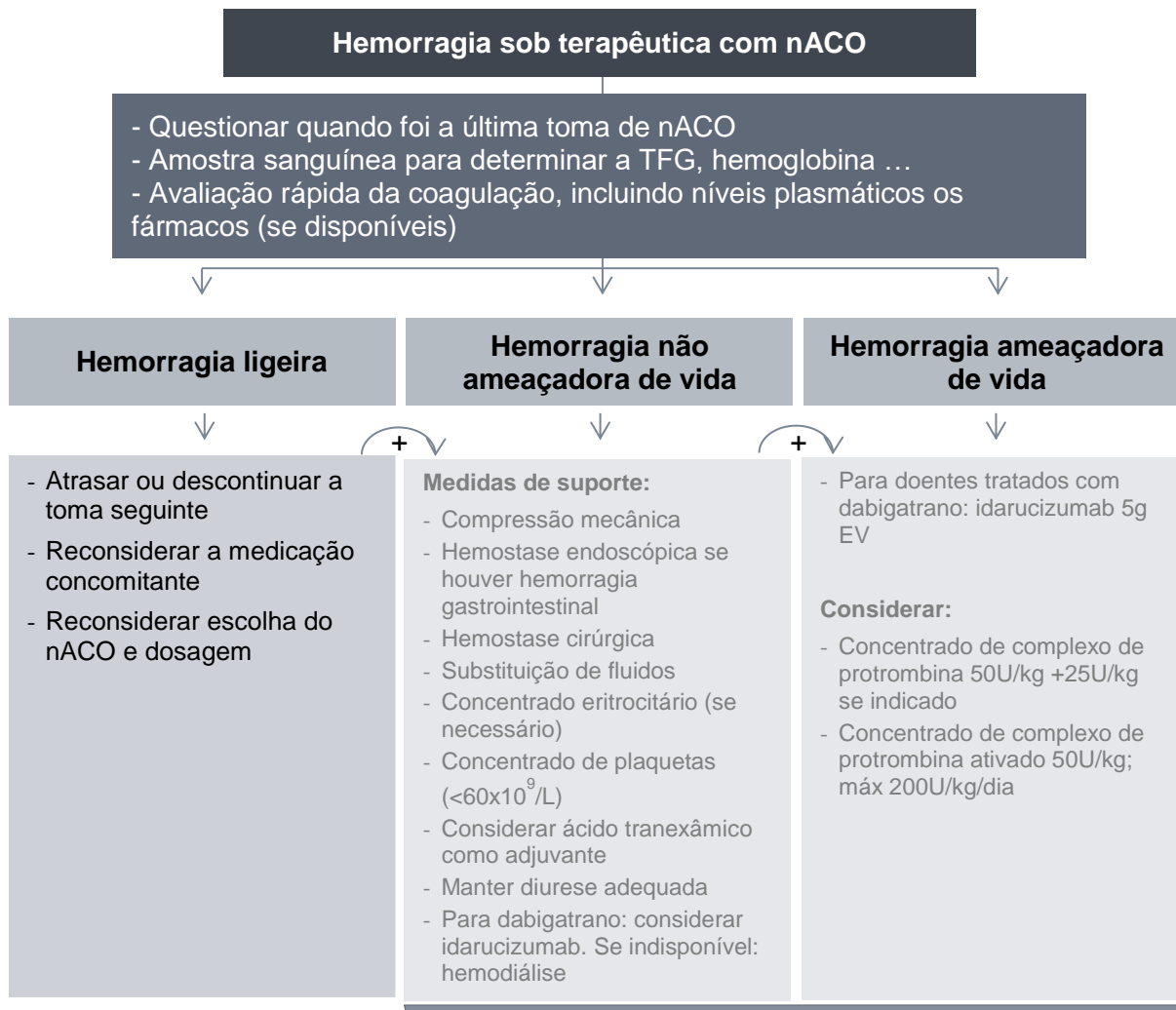
	Dabigatrano		Apixabano, edoxabano, rivaroxabano	
	Baixo risco ^[1]	Elevado risco ^[2]	Baixo risco ^[1]	Elevado risco ^[2]
TFG ≥80 ml/min	≥24h	≥48h	≥24h	≥48h
TFG 50-79 ml/min	≥36h	≥72h	≥24h	≥48h
TFG 30-49 ml/min	≥48h	≥96h	≥24h	≥48h
TFG 15-29 ml/min	NI	NI	≥36h	≥48h
TFG <15 ml/min	sem indicação oficial para realização de nACO			

Legenda: TFG taxa de filtração glomerular; NI não indicado

Intervenções com risco hemorrágico baixo ^[1]
Endoscopia com biópsia
Biópsia à próstata ou bexiga
Estudo eletrofisiológico ou ablação por radiofrequência
Angiografia não coronária
Colocação de pacemaker ou CDI
Intervenções com risco hemorrágico elevado ^[2]
Endoscopia complexa (polipectomia, CPRE com esfinrectomia...)
Anestesia raquidiana ou epidural ; punção lombar de diagnóstico
Cirurgia torácica, abdominal, ortopédica <i>major</i>
Biópsia renal ou hepática
Resseção transuretral da próstata
Litotricia extracorpórea por ondas de choque

Hemorragia sob tratamento com nACOs

A abordagem nos casos de hemorragia deve ser efetuada de acordo com o descrito no algoritmo seguinte.

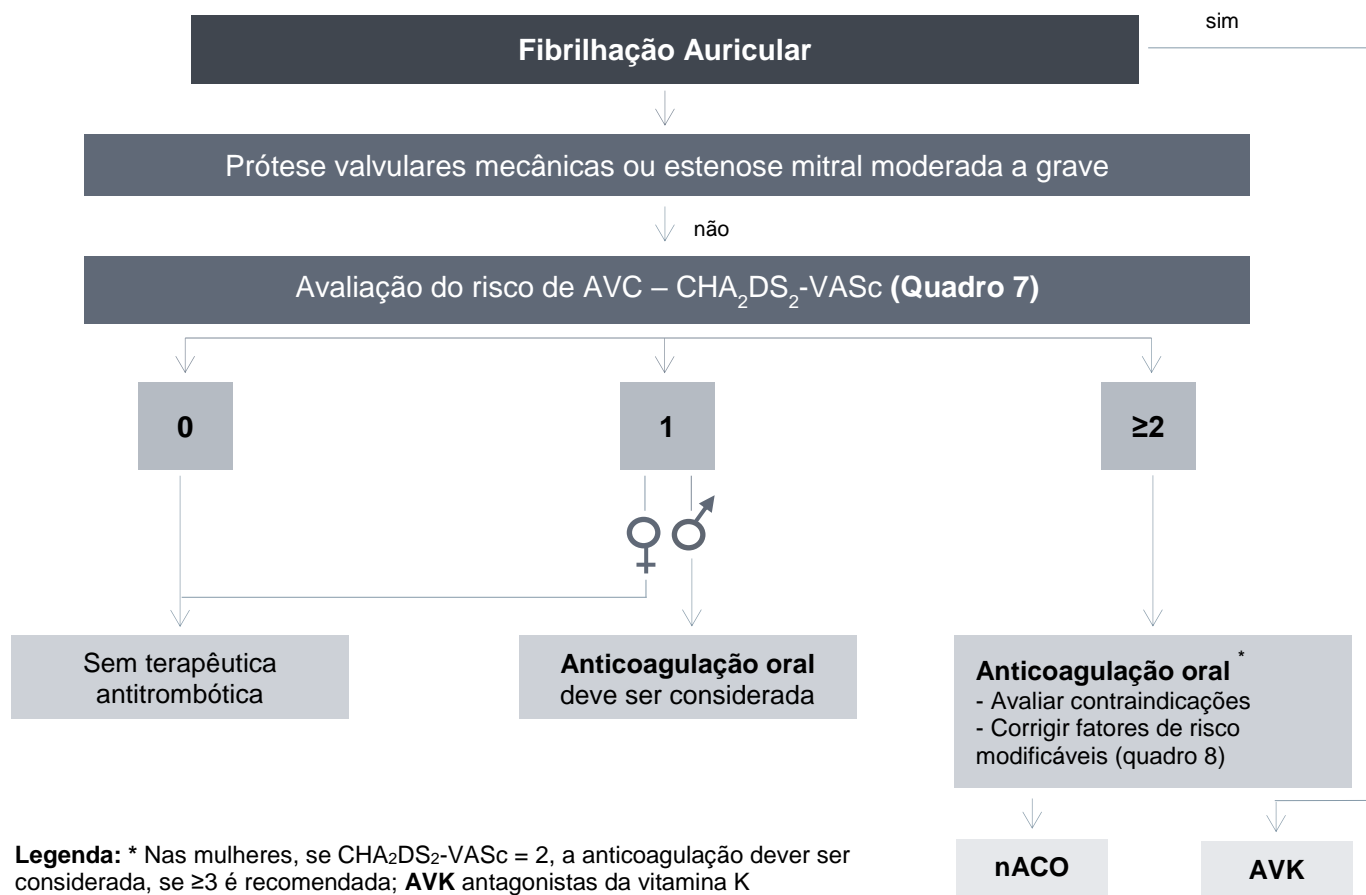


Tratamento nos cuidados de saúde secundários

INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS

Prevenção do AVC e embolismo sistémico em doentes com FA não valvular

I. Abordagem na Fibrilhação auricular



O **score do CHA₂DS₂-VASc** é um marcador indireto de risco de AVC em pessoas que têm FA. A título de exemplo: se CHA₂DS₂-VASc=3, a taxa de eventos tromboembólicos é de 5,9%, sendo praticamente o triplo (15,3%) quando CHA₂DS₂-VASc=5.

Quadro 7 Escala CHA₂DS₂-VASc

	Fatores de risco	Pontos
C	Insuficiência cardíaca congestiva ou disfunção ventricular esquerda - Considerar disfunção moderada a grave, isto é quando a fração de ejeção for ≤ 40%	1
H	Hipertensão	1
A	Idade ≥ 75 anos	2
D	Diabetes <i>mellitus</i>	1
S	AVC, AIT ou tromboembolismo prévio	2
V	Doença vascular - Antecedentes de enfarte agudo do miocárdio, doença arterial periférica, placas de aterosclerose na aorta	1
A	Idade 65-74 anos	1
Sc	Sexo feminino	1

A avaliação e identificação de fatores de risco hemorrágico é obrigatória (**Quadro 8**). Apesar disso, um elevado risco não deve contrariar a terapêutica anticoagulante. Nessas situações, e no caso se serem modificáveis, deve-se optar pela sua correção.

Quadro 8 Fatores de risco hemorrágico

Modificáveis
Hipertensão (especialmente quando PA sistólica > 160 mmHg)
INR lábil ou TTR <60% em doentes medicados com AVK
Medicação com anti-agregantes plaquetares e AINEs
Excesso de bebidas alcoólicas (> 8 bebidas/semana)
Parcialmente modificáveis
Anemia
Compromisso da função renal
Compromisso da função hepática
Redução da contagem ou da função plaquetar

Legenda: TTR *time in therapeutic range*

A escala **HAS-BLED (Quadro 9)** avalia o risco de hemorragia na fibrilhação auricular não valvular. Nesta escala o cut-off é de 3 (0-2: baixo risco; ≥ 3 alto risco).

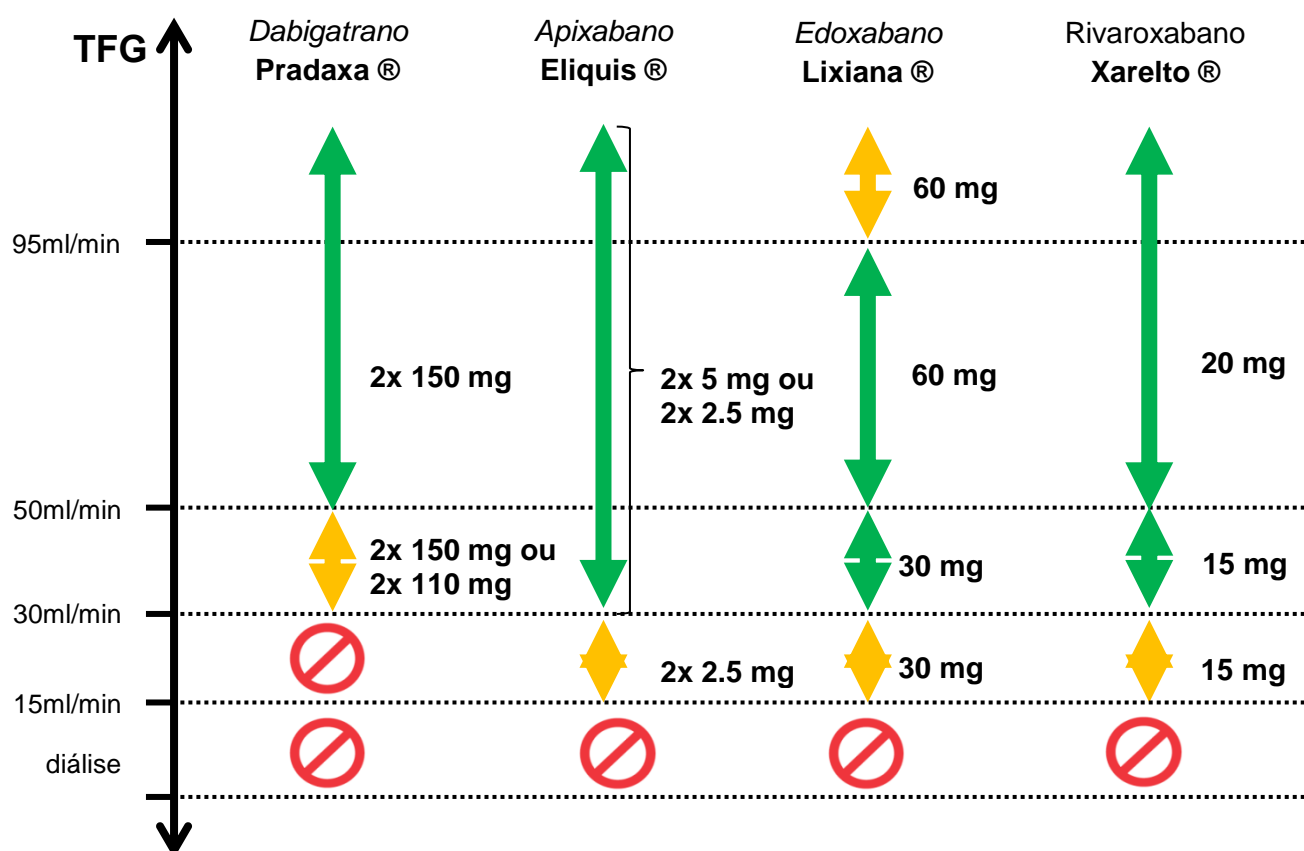
Quadro 9 Escala HAS-BLED

	Fatores de risco	Pontos
H	Hipertensão	1
A	Função hepática e renal anormal (1 ponto cada)	1 ou 2
S	AVC prévio	1
B	Hemorragia prévia ou predisposição hemorrágica	1
L	INR lábil	1
E	Idade ≥ 65 anos	1
D	Fármacos (anti-agregantes e AINEs), álcool	1 ou 2

II. Posologia

	Dose habitual	Ajuste da dose
Dabigatrano Pradaxa®	150mg de manhã e à noite	110mg de manhã e à noite Critérios para ajuste - idade ≥80 anos e/ou - toma concomitante de verapamilo e/ou - elevado risco hemorrágico
Apixabano Eliquis®	5mg de manhã e à noite	2,5mg de manhã e à noite Critérios para ajuste Pelo menos dois dos seguintes: - idade ≥80 anos - peso ≤60 kg - creatinina ≥ 1,5 mg/dL

		e/ou TFG 15-29ml/min
Edoxabano Lixiana®	60mg 1x/dia	30mg 1x/dia Critérios para ajuste - peso ≤60 kg e/ou - uso concomitante de inibidores potentes da glicoproteína P: dronedarona, eritromicina, cetoconazol, ciclosporina e/ou - TFG 15-50 ml/min
Rivaroxabano Xarelto®	20mg 1x/dia	15mg 1x/dia Critérios para ajuste - TFG 30-49 ml/min, entre 15-29 ml usar com precaução



Tratamento da trombose venosa profunda (TVP) e da embolia pulmonar (EP)

I. Posologia

O tratamento da TVP e da EP é chamado de curta duração (mínimo 3 meses), e deve basear-se em fatores de risco transitórios (ex: cirurgia ou traumatismo recentes, imobilização...). A duração total do tratamento deve ser ajustada a cada doente, após avaliação cuidadosa do benefício do tratamento em relação ao risco hemorrágico.

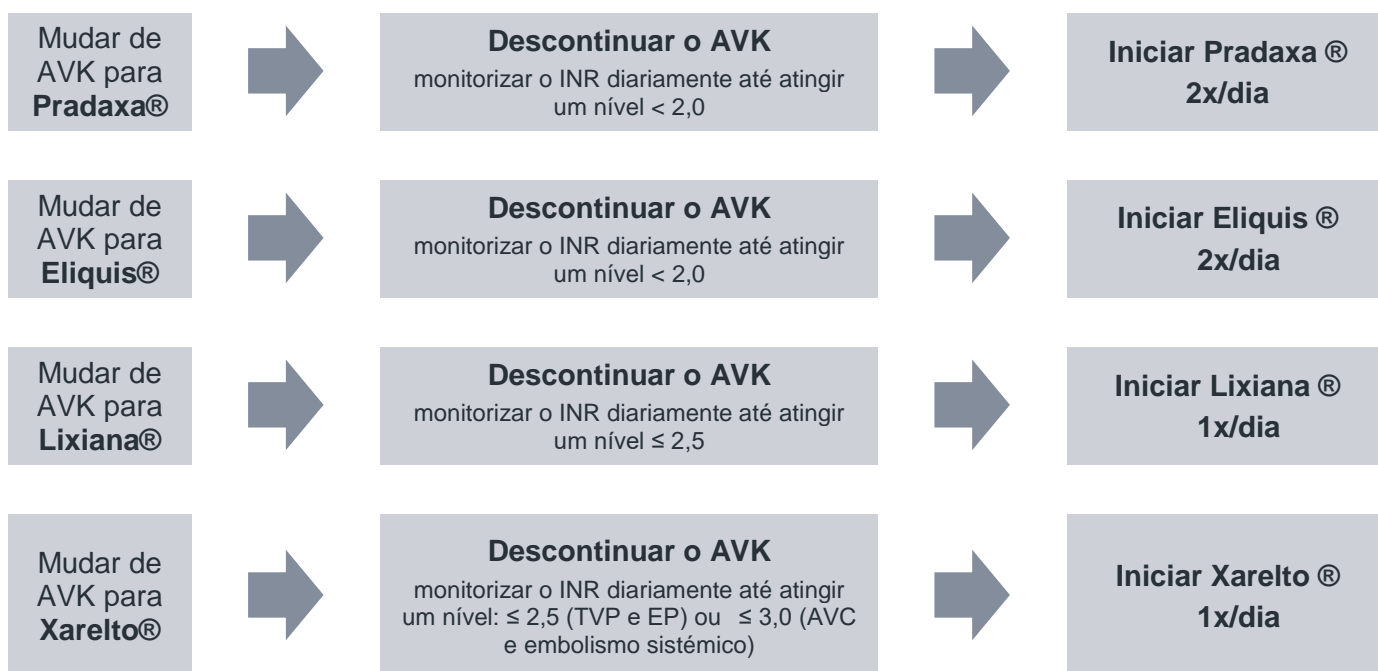
	Dose recomendada
Dabigatrano Pradaxa®	150 mg de manhã e à noite, após tratamento com um anticoagulante parentérico durante, pelo menos, 5 dias Ajuste da dose: igual aos descritos na FA. Contraindicado: TFG < 30 ml/min
Apixabano Eliquis®	10 mg de manhã e à noite, durante os primeiros 7 dias, seguidos de 5 mg de manhã e à noite. Ajuste da dose: não é necessário, se compromisso renal ligeiro ou moderado. Nos casos de compromisso renal grave (TFG 15-29 ml/min), a mesma dose pode ser utilizada mas com precaução. Contraindicado: TFG < 15 ml/min
Edoxabano Lixiana®	60 mg 1x/dia após a utilização inicial de um anticoagulante parentérico durante pelo menos 5 dias. O edoxabano e o anticoagulante parentérico inicial não devem ser administrados simultaneamente. Ajuste da dose: igual aos descritos na FA.
Rivaroxabano Xarelto®	15 mg de manhã e à noite, durante as primeiros 3 semanas, seguidos de 20 mg 1x por dia para a continuação do tratamento. Ajuste da dose: não é necessário, se compromisso renal ligeiro ou moderado. Nos casos de compromisso renal grave (TFG 15-29 ml/min), a mesma dose pode ser utilizada mas com precaução. Contraindicado: TFG < 15 ml/min

Prevenção da TVP ou EP recorrentes

As durações mais prolongadas devem basear-se em fatores de risco permanentes ou TVP ou EP idiopáticas.

	Dose recomendada
Dabigatrano Pradaxa®	150 mg de manhã e à noite, após tratamento com um anticoagulante parentérico durante, pelo menos, 5 dias. Posteriormente, manter 150 mg de manhã e à noite. Ajuste da dose: igual aos descritos na FA. Contraindicado: TFG < 30ml/min
Apixabano Eliquis®	10 mg de manhã e à noite, durante os primeiros 7 dias, seguidos de 5 mg de manhã e à noite. Se se prolongar o tratamento após 6 meses, a dose deve ser ajustada para 2,5 mg de manhã e à noite. Ajuste da dose: não é necessário, se compromisso renal ligeiro ou moderado. Nos casos de compromisso renal grave (TFG 15-29ml/min), a mesma dose pode ser utilizada mas com precaução. Contraindicado: TFG < 15 ml/min
Edoxabano Lixiana®	60 mg 1x/dia após a utilização inicial de um anticoagulante parentérico durante pelo menos 5 dias. O edoxabano e o anticoagulante parentérico inicial não devem ser administrados simultaneamente. Ajuste da dose: igual aos descritos na FA.
Rivaroxabano Xarelto®	15 mg de manhã e à noite, durante as primeiros 3 semanas, seguidos de 20 mg 1x por dia para a continuação do tratamento. Ajuste da dose: não é necessário, se compromisso renal ligeiro ou moderado. Nos casos de compromisso renal grave (TFG 15-29 ml/min), a mesma dose pode ser utilizada mas com precaução. Contraindicado: TFG < 15ml/min

SUBSTITUIÇÃO: AVK PARA NACOs



SUBSTITUIÇÃO NACOs PARA AVK

Iniciar AVK concomitantemente com nACO, durante pelo menos dois dias. Medir INR ao segundo dia, previamente à dose de nACO. Se INR em intervalo terapêutico: suspender nACO.