

## PRINCIPAIS VANTAGENS DA UTILIZAÇÃO DOS ANTICOAGULANTES ORAIS DE AÇÃO DIRETA: UMA REVISÃO DE LITERATURA

### THE MAIN ADVANTAGES OF THE USE OF DIRECT-ACTING ORAL ANTICOAGULANTS: A LITERATURE REVIEW

Michelle Barbosa Dias <sup>1</sup>

#### RESUMO

A classe de fármacos considerada “novos anticoagulantes orais” (NOACs) ou anticoagulantes orais diretos (DOACs) apresentam foco de ação diretamente em fatores específicos da cascata de coagulação, como os fatores Xa (rivaroxabana, apixabana e edoxabana) e IIa (dabigatran). No entanto, o custo elevado e a ausência de pesquisas robustas em diferentes quadros clínicos e com metodologias precisas podem limitar sua aplicabilidade na prática clínica. Dessa forma, o presente estudo teve como objetivo discutir as principais vantagens das indicações de uso dos DOACs por meio de uma revisão da literatura. O artigo foi desenvolvido de forma narrativa, utilizando textos acadêmicos indexados em bancos de dados eletrônicos, como *Scielo*, *LILACS* e *Pubmed*, no período de 2016 a 2023. Foram selecionados 11 estudos para compor a revisão. Há uma tendência de uso dos DOACs devido a suas propriedades e facilidades terapêuticas. Esses fármacos, além de agirem diretamente em fatores específicos da cascata de coagulação, facilitam a retirada quando necessário. Além disso, podem ser utilizados em monoterapia ou associados a heparina de baixo peso molecular e vêm sendo utilizados, principalmente, na prevenção de tromboembolismo. Os anticoagulantes clássicos, apesar de se mostrarem eficientes no tratamento da trombose profunda, apresentam dificuldades práticas e riscos. Outra vantagem dos DOACs está relacionada à dose, pois não há necessidade de ajuste ao peso do paciente. Por fim, ainda são necessários mais estudos para garantir que estes sejam as melhores opções em relação aos anticoagulantes tradicionais.

**PALAVRAS-CHAVE:** Anticoagulantes Orais de Ação Direta; Coagulação Sanguínea; Trombose Venosa Profunda.

#### ABSTRACT

The class of drugs considered “new oral anticoagulants” (NOACs) or direct oral anticoagulants (DOACs) focus their action directly on specific factors of the coagulation cascade, such as factors Xa (rivaroxaban, apixaban and edoxaban) and IIa (dabigatran). However, the high cost and lack of robust research in different clinical settings and with precise methodologies may limit its applicability in clinical practice. Thus, the present study aimed to discuss the main advantages of the indications for the use of DOACs through a literature review. The article was developed in a narrative form, using academic texts indexed in electronic databases, such as *Scielo*, *LILACS* and *Pubmed*, from 2016 to 2023. Eleven studies were selected to compose the review. There is a tendency to use DOACs due to their properties and therapeutic facilities. These drugs, in addition to acting directly on specific factors in the coagulation cascade, facilitate withdrawal when necessary. In addition, they can be used as monotherapy or associated with low molecular weight heparin and have been used mainly in the prevention of thromboembolism. Classic anticoagulants, despite being efficient in the treatment of deep thrombosis, present practical difficulties and risks. Another advantage of DOACs is related to dosage, as there is no need of adjustment based on the patient's weight. Finally, further studies are still needed to ensure that these are the best options compared to traditional anticoagulants.

**KEYWORDS:** Direct-acting Oral Anticoagulants; Blood Coagulation; Deep Vein Thrombosis.

<sup>1</sup> Mestranda em Ciências da Saúde Coletiva pela ACU - Absolute Christian University – ACU. Especialista em Hematologia e Hemoterapia pelo Centro Universitário Tiradentes (UNIT); Graduada em Biomedicina pelo Centro Universitário Cesmac. **E-MAIL:** michellebd2@hotmail.com. **CURRÍCULO LATTES:** lattes.cnpq.br/3151944436986269.

## INTRODUÇÃO

Os anticoagulantes consistem em fármacos utilizados no tratamento e na prevenção das doenças tromboembólicas, sendo os mais conhecidos as heparinas e a varfarina. A estreita janela terapêutica e a alta variação dose-resposta tornaram esses medicamentos peculiares, de tal forma, a imprimir características cautelosas para seu uso (HYERS, 2003; TERRA-FILHO et al., 2010).

Por outro lado, a classe de fármacos considerada “novos anticoagulantes orais” (NOACs) ou anticoagulantes orais de ação direta (DOACs) apresentam o foco de ação diretamente em fatores específicos da cascata de coagulação, como nos fatores Xa (rivaroxabana, apixabana e edoxabana) e IIa (dabigatrana). Já a antivitamina K (AVK) age de forma indireta, de modo similar à heparina e seus derivados (JOHNSTON, 2016).

Vale salientar que os AVKs podem promover interações medicamentosas, e, além disso, podem ser alterados até pela dieta com alimentos ricos em vitamina K, por exemplo. Em contrapartida, a heparina, que é um fármaco consolidado e considerado um dos mais utilizados na rotina de saúde, apresenta vários efeitos colaterais relacionados, como hemorragias, osteoporose, reações cutâneas, eosinofilia, alopecia, alterações hepáticas, hipercalcemia ocasional e trombocitopenia. Esses problemas impulsionaram novas pesquisas com foco em fármacos anticoagulantes (HYERS, 2003; WEITZ; HIRSH; SAMAMA, 2004).

Prescritos para o tratamento do tromboembolismo venoso (TEV), os “novos anticoagulantes orais” tendem a apresentar boa biodisponibilidade e meia-vida variando de 8 a 15 horas. A via de excreção renal varia conforme a droga, com 25% para apixabana, 33% para rivaroxabana, 50% para edoxabana e 80% para dabigatrana (WANG; BAJOREK, 2014). O metabolismo dessas drogas é feito pela p-glicoproteína e com envolvimento do citocromo P450-

3A4 (rivaroxabana e apixabana). Portanto, devido a essa forma de metabolismo ser uma via comum, há uma série de interações medicamentosas com fármacos que também a utilizam (LEE; CARRIER, 2014).

Tradicionalmente eram escassas as opções de medicamentos que pudessem interferir efetivamente na cascata de coagulação. Os anticoagulantes tradicionais sempre se mostraram eficientes no tratamento da trombose profunda, mas havia dificuldades práticas e riscos que levaram ao desenvolvimento de novos fármacos para esse mesmo fim. Os dois grupos de anticoagulantes orais (inibidores do fator Xa e inibidores diretos da trombina) se tornaram disponíveis com base em estudos e evidências de segurança para seu uso (FERNANDES et al., 2016).

Diante do exposto, esta pesquisa teve por objetivo discutir as principais vantagens diante das indicações do uso dos anticoagulantes de ação direta. O estudo se deu por meio de uma revisão da literatura e a pergunta que norteou o trabalho foi: quais as vantagens nas indicações de situações mais comuns para o uso de anticoagulantes de ação direta?

## METODOLOGIA

O estudo desenvolvido trata de uma revisão de literatura, do tipo narrativa. A pesquisa foi desenvolvida através de busca de artigos científicos e/ou periódicos indexados em banco de dados eletrônicos e gratuitos.

O levantamento bibliográfico foi realizado a partir de bases consideradas de grande relevância para o assunto abordado. As buscas foram oriundas de fontes como *Scielo*, *LILACS* e *Pubmed*. A coleta de dados foi realizada utilizando como descritores: anticoagulantes orais diretos; coagulação sanguínea; trombose venosa profunda.

Foram escolhidos artigos no período de 2016 a 2023, por possuir maior amplitude de bibliografias atualizadas. Recorreu-se à leitura do título, do resumo do estudo e do tipo de publicação. Numa segunda fase, com

recurso à consulta do título, do resumo e, se necessário, ao texto integral, foram excluídos os estudos que não abordavam o tema proposto.

A seleção dos artigos obedeceu aos seguintes critérios de elegibilidade: o uso de anticoagulantes orais de ação direta, assim como títulos que demonstrassem relação e objetivos afins com a temática abordada na presente revisão. Os critérios de exclusão foram: artigos que se distanciassem do tema, estudo pilotos, pesquisas não realizadas com seres humanos e estudos preliminares.

Foram selecionados 11 estudos que atenderam aos critérios de inclusão. Realizou-se gradativamente a análise dos trabalhos e fichamento dos trechos importantes, de maneira a se estabelecer uma total apreensão dos conteúdos necessários para a construção do texto final.

Foi utilizada a análise de conteúdo, cujo percurso acompanhou as seguintes fases: leitura exploratória, leitura seletiva, leitura analítica e leitura interpretativa, para obter uma crítica, mesmo que breve, da literatura, citando os autores pesquisados, com respectiva avaliação e discussão de suas obras, tendo como foco o tema abordado.

Após a seleção dos estudos, procedeu-se à avaliação da qualidade metodológica dos mesmos. E, enfim, foi realizada a escrita da revisão de literatura, buscando estimar as considerações importantes. Para complementação da discussão ao longo da pesquisa, realizou-se a inserção de recursos de origem bibliográfica em livros da área.

Dos artigos que foram selecionados para compor o estudo, inicialmente, foram lidos os resumos e, posteriormente, os textos completos. Mediante uma análise primária dos textos incluídos na pesquisa, foram excluídos os artigos incompletos, não disponíveis na íntegra, repetidos, relatos de casos, experimentos animais, em período não especificado na metodologia e que não tratassem da temática.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os novos anticoagulantes orais foram inicialmente estudados nos anos 2000, por isso, observou-se uma tendência dos autores de classificá-los como anticoagulantes orais de ação direta, pois sua descoberta já não é algo tão novo. Esses fármacos receberam tal nome tendo em vista o foco de ação diretamente em sítios específicos da cascata de coagulação (YOSHIDA, 2016; JHONSTON et al., 2016).

No que diz respeito ao gerenciamento da terapia, os DOACs apresentam maior facilidade de uso, pois a terapêutica permite que sejam administradas doses fixas sem necessidade de ajuste ao peso corporal. Além disso, apresentam um início de ação rápida e se torna também mais fácil o manejo nos pacientes, principalmente quando há necessidade de suspensão dos medicamentos para realização de um procedimento cirúrgico (BRANDÃO et al., 2018).

Nesse contexto, Brandão et al. (2018) mostraram que as interações com outros fármacos, álcool e alimentos são pouco registradas na literatura científica, e que informações a esse respeito podem permitir um tratamento ambulatorial mais seguro e amplo. No entanto, um problema estaria relacionado às distintas formas de terapias, pois em alguns esquemas são utilizadas monoterapias com diferentes doses e posologias, enquanto em outros casos, esses fármacos são tratados como terapia adjuvante à heparina de baixo peso molecular (HBPM). O custo elevado também é citado nas pesquisas (BRANDÃO et al., 2018).

Outros estudos também citam como limitações para o uso dos DOACs a falta de antídotos e os preços elevados. Cabe destacar que caso ocorram efeitos adversos, como sangramentos e hemorragias, a conduta recomendada é a suspensão das drogas, pois não há antídoto. Todavia, esses “novos anticoagulantes” apresentam meia-vida inferior à das AVKs e transfusões de sangue e concentrados de fatores de coagulação podem ser úteis. Alternativas incluem a diálise como uma

opção para a dabigatrana e o uso de carvão ativado para a redução da absorção da apixabana e a rivaroxabana, (JACKSON, 2014; YOSHIDA, 2016).

Brandão et al. (2018) ressaltam que as análises de eficácia e de efeitos adversos têm sido realizadas somente para medicamentos de duas categorias de DOACs, sem maiores testes em grupo controle ou em grupos que utilizam a terapia padrão em comparação a inibidores diretos da trombina e do fator Xa. Embora seja de conhecimento geral que medicamentos que compartilham do mesmo mecanismo de ação apresentam efeitos semelhantes, se faz importante mais testes de comparação e certificação do efeito clínico dessas drogas com metodologias padronizadas em diferentes cenários (BRANDÃO et al., 2018).

Fernandes et al. (2016) citam que profissionais pouco experientes temem a ocorrência de sangramentos graves diante do manejo de sangramento com DOACs. Historicamente a prescrição de varfarina amenizou esta situação, mas diante de novos protocolos, o foco é a prevenção. Assim, atitudes como evitar o uso concomitante de anti-inflamatórios não hormonais ou de antiagregantes plaquetários, controlar a pressão arterial sistêmica e avaliar a necessidade de profilaxia de hemorragia digestiva alta com o uso de um inibidor de bomba de prótons mostram-se essenciais nesse contexto.

Cabe ressaltar que a monitorização da atividade sérica dos novos anticoagulantes não pode ser feita com os testes de coagulação atualmente disponíveis. Mesmo para os antagonistas do fator Xa, os testes de monitorização desse fator não apresentam uma correlação linear.

Coforme a Sociedade Europeia de Cardiologia, recomenda-se a realização de anticoagulação em todos os pacientes com sinais de gravidade como: aumento da frequência respiratória, saturação arterial de oxigênio inferior a 90%, proteína-C reativa elevada, níveis elevados de dímero-D e de fibrinogênio. Essas medidas também podem ser úteis para prevenção de quadros

graves de trombose profunda (ATALLAH; MALLAH; ALMAHMEED, 2020; SOEIRO et al., 2020).

Após a alta hospitalar, também se torna importante realizar o monitoramento e a manutenção de profilaxia para tromboembolismo com HBPM molecular ou novos anticoagulantes (SOEIRO et al., 2020).

Alguns estudos também discutem protocolos de uso para prevenir a trombose venosa profunda diante do tratamento contra o câncer, e recomendam que nesses casos seja feito uso de HBPM (KEARON; ORNELAS, 2016; YOSHIDA, 2016). As melhores alternativas seriam as opções secundárias: AVK ou DOAC, sem preferência. Existe, assim, uma superioridade da HBPM em relação à AVK e DOAC quanto à recorrência de TEV, além disso, não há nenhum estudo específico comparando DOACs com as HBPMs para esses casos (YOSHIDA, 2016).

Com essas informações, percebe-se que ainda existem algumas lacunas científicas e que muitos testes e cenários diferentes precisam ser testados com o uso dos DOACs para situações clínicas diferentes.

Há similaridade de eficácia e segurança dos DOACs em relação à AVK em pacientes odontológicos. No entanto, ainda existem limitações como a ausência de comparação com as HBPMs (padrão-ouro), a heterogeneidade entre os resultados encontrados e a baixa amostragem em subgrupos com câncer, a qual é inferior ao necessário para conclusões mais definitivas (VEDOVATI et al., 2015).

Alguns estudos sugeriram que os DOACs parecem ser igualmente eficazes e seguros em comparação com a AVK para pacientes oncológicos. Mas ainda são necessários estudos clínicos dedicados a esses pacientes, incluindo como comparados às HBPMs (YOSHIDA, 2016).

Partindo da premissa que a ribavirina, e o remdesivir são agentes antivirais e que em muitas situações precisam ser usados concomitantemente aos anticoagulantes, Soeiro et al. (2020) e Marsousi et al. (2018) destacaram que o lopinavir/ritonavir produzem alterações no eletrocardiograma.

Em testes clínicos, tanto a ribavirina quanto o lopinavir/ritonavir potencializaram o efeito anticoagulante de DOACs, como apixabana e rivaroxabana (principalmente o lopinavir-ritonavir) (MARSOUSI et al., 2018). Entretanto, a interação medicamentosa deve ser melhor estudada.

Apesar disso, evidências indicam que os DOACs se mantiveram dentro dos padrões em uma relação entre eficácia sobre efeitos adversos semelhantes ao da terapia padrão. Esses estudos podem sugerir que tais classes de medicamentos não apresentam balanço entre risco e benefício diferente do apresentado pela combinação de heparinas com AVKs no tratamento da TEV (BRANDÃO et al., 2018). Assim, essa problemática advoga em favor da realização desta revisão, na busca de mais informações sobre os benefícios dos DOACs.

Em uma revisão sistemática, Robertson et al. (2015) destacaram a eficácia e melhorias dos DOACs, entretanto, espera-se que uma busca aprofundada mostre mais resultados que ratifiquem ou refutem o objeto desse estudo. Pesquisas com qualidade metodológica e revisões que avaliem a qualidade das evidências segundo a metodologia GRADE (*Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations*) são de grande relevância (ATKINS et al., 2004; GUYATT et al., 2008).

Baseados em estudos de fase IV e grandes registros epidemiológicos, as Sociedades Europeias de Cardiologia e de Doenças Respiratórias citam os DOACs em um patamar sem hierarquização, semelhante aos dos anticoagulantes tradicionais (KONSTANTINIDES et al., 2014).

Todavia, os DOACs já foram incluídos como primeira escolha para o tratamento de TEV não relacionada ao câncer, o que ratificou a importância do uso desses fármacos e o maior conhecimento de seus efeitos colaterais. A segurança com a prescrição das novas drogas e o manejo das suas complicações precisam ser melhor observados por estudos e pela prática clínica (KONSTANTINIDES et al., 2014; AGENO et al., 2016).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Há uma tendência de uso dos DOACs devido a suas propriedades e facilidades terapêuticas. Esses fármacos de via oral apresentam a vantagem de agir diretamente em fatores específicos da cascata de coagulação e ainda facilitam a retirada quando necessário. Outra vantagem está relacionada à dose, pois não há necessidade de ajuste ao peso do paciente.

No entanto, um custo elevado e a ausência de pesquisas robustas em diferentes cenários, com metodologias precisas podem limitar seu uso. Existem inúmeras pesquisas em vários anos de existência desse grupo de fármacos, mas ainda são necessários mais estudos para garantir que estes sejam as melhores opções em relação aos anticoagulantes tradicionais.

## REFERÊNCIAS

- ATKINS, D.; BEST, D.; BRISS, P. A. et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. **BMJ**, v. 328, n. 7454, p. 1490-1494, 2004.
- ATALLAH, B.; MALLAH, S. I.; ALMAHMEED, W. Anticoagulation in COVID-19. **Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother**. v. 6, n. 4, p. 260-261, 2020.
- BRANDÃO, G. M. S. Anticoagulantes orais diretos para o tratamento da trombose venosa profunda: revisão de revisões sistemáticas. **Jornal Vascular Brasileiro**, v. 17, n. 4, p. 310-317, out. 2018.
- FERNANDES, C. J. et al. Os novos anticoagulantes no tratamento do tromboembolismo venoso. **J Bras Pneumol**, v.42, n.2, p.146-154, 2016.
- GUYATT, G. H.; OXMAN, A. D.; VIST, G. E. et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. **BMJ**, v. 336, n. 7650, p. 924-926, 2008.
- HYERS, T. M. Management of venous thromboembolism: past, present, and future. **Arch Intern Med**, v.163, n.7, p.759-68, 2003.
- JACKSON, L. R. 2nd; BECKER, R. C. Novel oral anticoagulants: pharmacology, coagulation measures, and considerations for reversal. **J Thromb Thrombolysis**, v. 37, n. 3, p. 380-91, 2014.

TERRA-FILHO, M. et al. Medicamentos alternativos e novos fármacos. In: Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 36, p. 64-68, mar. 2010.

JOHNSTON, S. An evidence summary of the management of patients taking direct oral anticoagulants (DOACs) undergoing dental surgery. **Int J Oral Maxillofac Surg.**, v.45, n.5, p.618-30, 2016.

KEARON, C.; AKL, E. A.; ORNELAS J. et al. Antithrombotic therapy for VTE Disease: chest guideline and expert panel report. **Chest**, v. 149, n. 2, p. 315-352, 2016.

LEE, A. Y; CARRIER, M. Treatment of cancer-associated thrombosis: perspectives on the use of novel oral anticoagulants. **Thromb Res.**, v. 133, Supl. 2, p.S167-171, 2014.

MARSOUSI, N. et al. Impact of boosted antiretroviral therapy on the pharmacokinetics and efficacy of clopidogrel and prasugrel active metabolites. **Clin Pharmacokinet**, v. 57, n. 10, p. 1347-1354, 2018.

ROBERTSON, L.; KESTEVEN, P.; MCCASLIN, J. E. Oral direct thrombin inhibitors or oral factor Xa inhibitors for the treatment of deep vein thrombosis. **Cochrane Database Syst Rev.**, n. 6, p. CD010956, 2015.

SOEIRO, A. M. et al. Posicionamento sobre Uso de Antiplaquetários e Anticoagulantes nos Pacientes Infectados pelo Novo Coronavírus (COVID-19) – 2020. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 115, n. 2, p. 292–301, ago. 2020.

VEDOVATI, M. C. et al. Direct oral anticoagulants in patients with VTE and cancer: a systematic review and meta-analysis. **Chest**, v. 147, n. 2, p. 475-483, 2015.

WANG, Y.; BAJOREK, B. New oral anticoagulants in practice: pharmacological and practical considerations. **Am J Cardiovasc Drugs**, v. 14, n. 3, p. 175-89, 2014.

WEITZ, J. I.; HIRSH, J.; SAMAMA, M. M. New anticoagulant drugs: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. **Chest**, v.126, Supl. 3, 265S-286S, 2004.

YOSHIDA, W. B. Anticoagulantes orais diretos no tratamento do tromboembolismo venoso em pacientes com câncer. **Jornal Vascular Brasileiro**, v. 15, n. 4, p. 263–264, out. 2016.