



Importância da dose adequada de NOACs para cada paciente: estudos clínicos *versus* evidências do mundo real

Dra. Carolina Casadei dos Santos



FANV, prevenção de acidente vascular cerebral em adultos com fibrilação atrial não-valvar e um ou mais fatores de risco.



Importância da dose adequada de NOACs para cada paciente: estudos clínicos *versus* evidências do mundo real

Dra. Carolina Casadei dos Santos
CRM-SP 127011



◆ Médica do setor de disfunção ventricular e transplante cardíaco do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia - São Paulo, SP

◆ Professora adjunta da disciplina de Cardiologia da Faculdade de Medicina do ABC (FMABC) - Santo André, SP

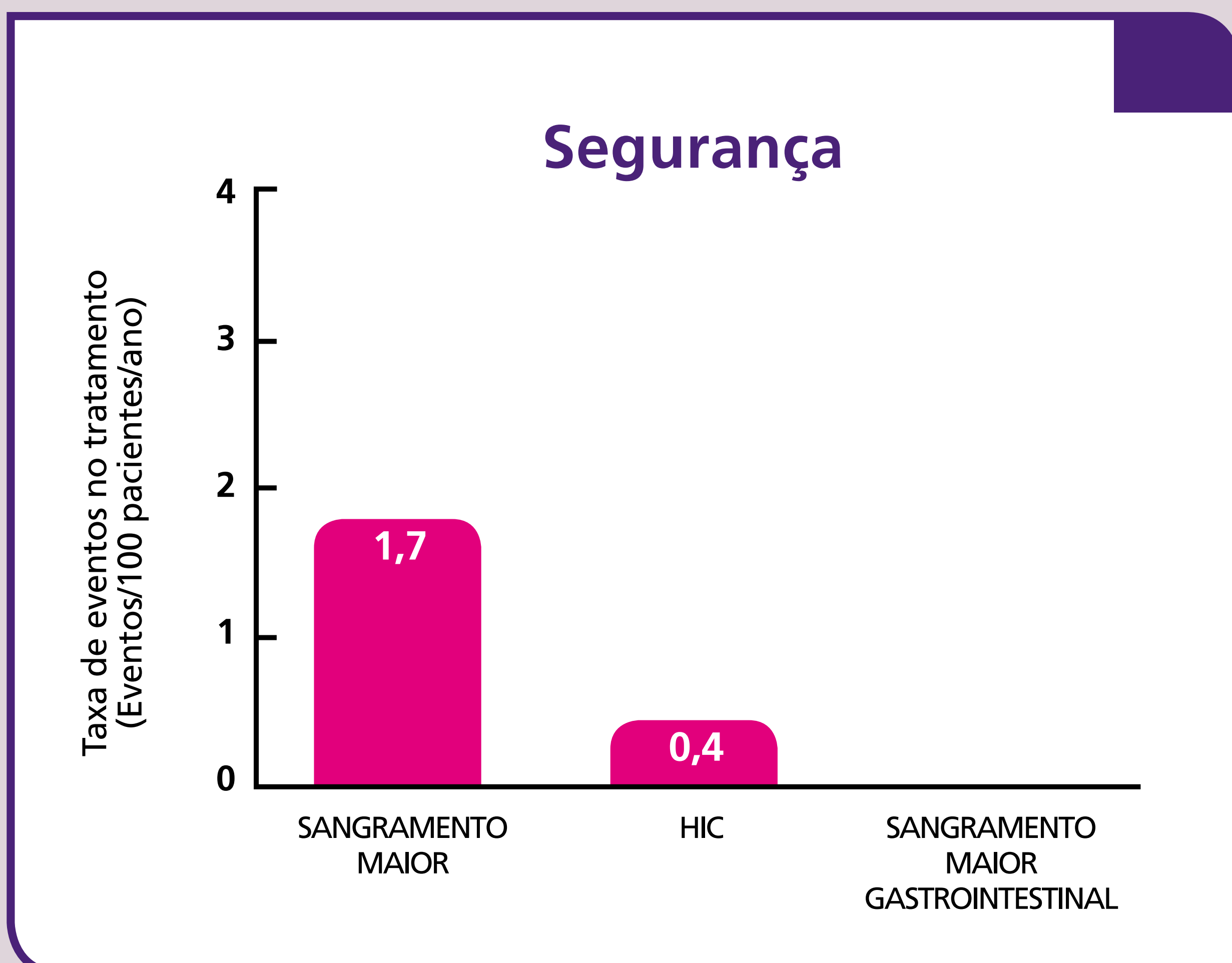
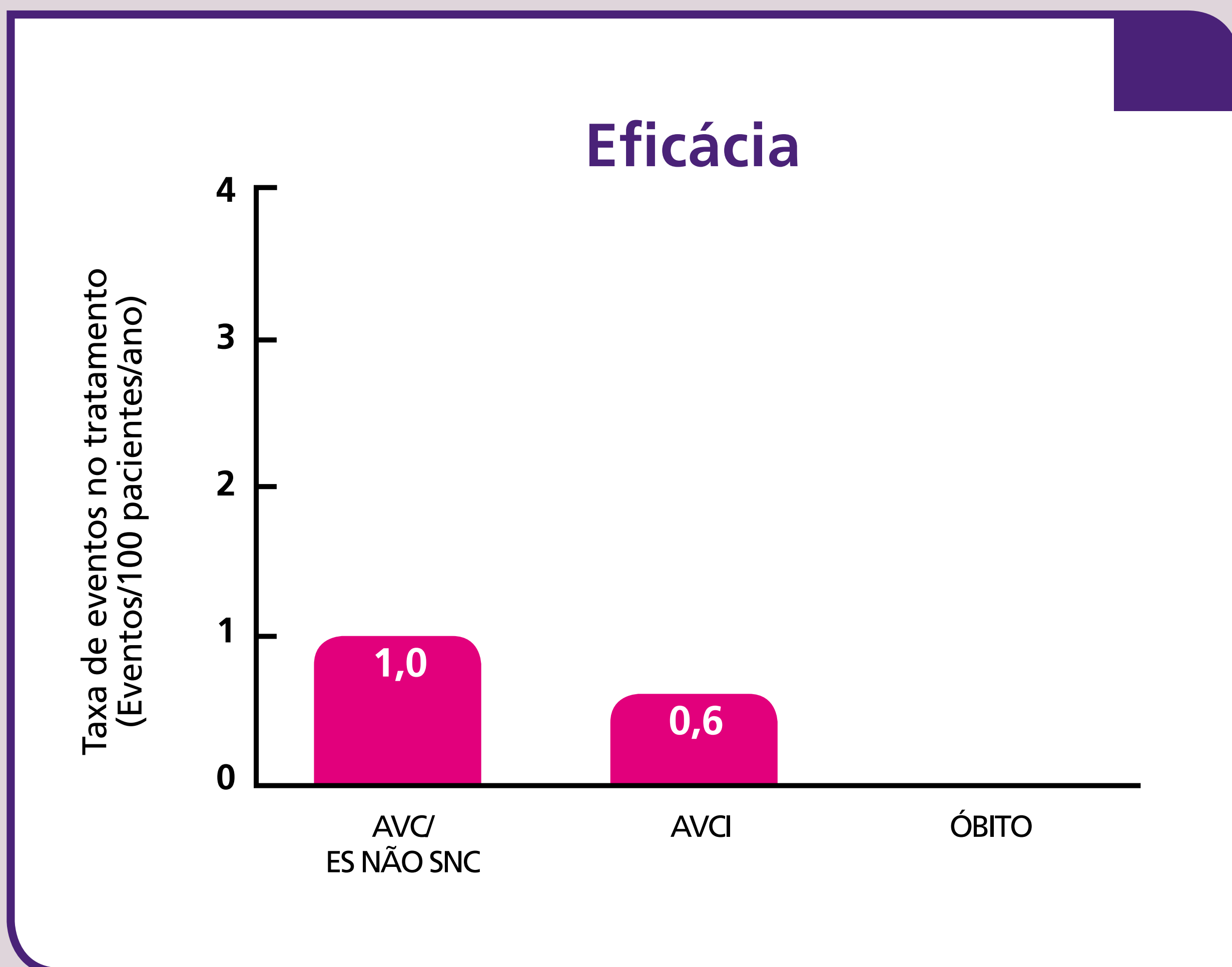
A fibrilação atrial não valvar (FANV) é uma arritmia cardíaca comum e está associada ao aumento do risco de acidente vascular cerebral (AVC).¹ Atualmente, cerca de 6 milhões de pessoas são afetadas pela FANV nos Estados Unidos.¹

Por mais de cinco décadas, os anticoagulantes antagonistas de vitamina K foram o tratamento padrão de longo prazo, tanto para a prevenção de AVC em pacientes com FANV quanto para o tratamento de tromboembolismo venoso (TEV). Embora eficaz, as variações interindividuais no metabolismo e as numerosas interações medicamentosas e alimentares trazem complicações à terapia.²

Em todo o mundo, a rivaroxabana, da classe dos anticoagulantes orais não antagonistas de vitamina K (NOACs), é cada vez mais utilizada para a prevenção de AVC entre pacientes com FANV e no tratamento de TEV, mas pouco se sabe sobre as possíveis complicações hemorrágicas relacionadas ao seu uso no cuidado diário.³

O estudo XANTUS⁴, ao analisar cerca de 11 mil pacientes do mundo todo em uso de rivaroxabana para prevenção de fibrilação atrial (FA), relatou baixas taxas de sangramento maior (1,7 evento para cada 100 pacientes/ano), embolia sistêmica (ES) e AVC (1,0 evento para cada 100 pacientes/ano) (*Figura 1*); 96% do total de indivíduos não relataram qualquer evento. Após o primeiro ano, o uso de rivaroxabana diminuiu as taxas de AVC e sangramento maior em pacientes com FA. Outras complicações, como hemorragia intracraniana (HIC), foram raras (menos de 0,6% dos pacientes).

Figura 1 - Eficácia e segurança do uso de rivaroxabana observadas no estudo XANTUS



AVC, acidente vascular cerebral; ES, embolia sistêmica; SNC, sistema nervoso central; AVCI, acidente vascular cerebral isquêmico; HIC, hemorragia intracraniana.

Adaptada de *Kirchhof P et al, 2018.*⁴

Consequências da prescrição de doses inadequadas de NOACs

Na realidade clínica, muitas vezes as doses prescritas de NOACs são diferentes das doses recomendadas pelos estudos clínicos e bulas.⁵⁻⁷

A dose recomendada para a rivaroxabana é:⁵

- 20 mg, uma vez ao dia, em pacientes com *clearance* de creatinina (ClCr) >50 ml/min
- 15 mg, uma vez ao dia, para aqueles com ClCr de 15–49 ml/min
- O uso de rivaroxabana não é recomendado em pacientes com ClCr <15 ml/min

A utilização de dose inadequada pode diminuir a segurança e efetividade do medicamento.

Estudo⁶ publicado em 2017 analisou 14.865 pacientes de um banco de dados norte-americano, que apresentavam FA e estavam em uso de NOACs (apixabana, dabigatrana e rivaroxabana), de 2010 a 2015.

Desses indivíduos, 43% necessitavam de correção da dose devido à disfunção renal;


porém, não estavam recebendo a dose reduzida preconizada. Neste grupo de pacientes sob regime de superdose houve um aumento do risco de sangramento maior (HR: 2,19; IC 95%: 1,07 – 4,46), mas não houve diferença significativa nas taxas de AVC com o uso desses NOACs. A utilização de subdose em 13,3% dos pacientes de um total de 13.392 que estavam recebendo dose reduzida dos NOACs, sem ter indicação de correção pelos critérios baseados nos índices de função renal, foi associada a um risco aumentado de AVC entre aqueles que receberam apixabana (HR 4,87; IC 95%: 1,30 – 18,26), sem diferença estatística quanto a sangramentos maiores. Por outro lado, não houve relação estatisticamente significativa entre o uso de subdose e o aumento do risco de AVC nos pacientes tratados com rivaroxabana ou dabigatrana.⁶ Em uma subanálise do registro FANTASIA⁷, realizado na Espanha, foi observado que 32% dos pacientes haviam recebido prescrição de doses inadequadas de NOACs. Este dado vem reforçar que a prescrição de doses inadequadas é uma prática comum na clínica diária.

Mensagem-chave

Visando sempre garantir a segurança e promover benefícios ao paciente, deve-se estar atento para a prescrição da dose adequada de NOACs para cada paciente.

Referências: **1.** January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr, *et al.* 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2014;130(23):2071–104. **2.** Ageno 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;141(2 Suppl):e44S–e88S. doi: 10.1378/chest.11-2292. **3.** Beyer-Westendorf J, Förster K, Pannach S, Ebertz F, Gelbricht V, Thieme C, *et al.* Rates, management, and outcome of rivaroxaban bleeding in daily care: results from the Dresden NOAC registry. *Blood*. 2014;124(6):955–62. **4.** Kirchhof P, Radaideh G, Kim YH, Lanas F, Haas S, Amarenco P, *et al.*; Global XANTUS program Investigators. Global prospective safety analysis of rivaroxaban. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(2):141–153. **5.** Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, *et al.*; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(10):883–91. **6.** Yao X, Shah ND, Sangaralingham LR, Gersh BJ, Noseworthy PA. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulant dosing in patients with atrial fibrillation and renal dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(23):2779–2790. **7.** Ruiz Ortiz M, Muñoz J, Raña Míguez P, Roldán I, Marín F, Asunción Esteve-Pastor M, *et al.* Inappropriate doses of direct oral anticoagulants in real-world clinical practice: prevalence and associated factors. A subanalysis of the FANTASIA Registry. *Europace*. 2018;20(10):1577–1583.

Expediente

Importância da dose adequada de NOACs para cada paciente: estudos clínicos versus evidências do mundo real 452/102018 – janeiro, 2019
Produção Editorial  **Congresses Update**[®] redacao@congressesupdate.com.br
www.congressesupdate.com.br

Consultoria científica Dra. Carolina Casadei dos Santos (CRM-SP 127011)

Direção Magali A. Luiz Martins **Coordenação e Edição** Fabiane Martins (Mtb 45459) **Produção** Vinícius Enguel

Revisão Carolina Guimarães **Projeto Gráfico** Vivian Luis **Produção gráfica e Distribuição** Bayer

É proibida a reprodução parcial ou total desta publicação sem autorização prévia da Editora. O anúncio publicado nesta edição é de exclusiva responsabilidade do anunciante, assim como os conceitos emitidos em artigos assinados são de exclusiva responsabilidade de seus autores, não refletindo necessariamente as opiniões e recomendações da Editora e do Laboratório.

Todos os direitos reservados à Luiz Martins Editorial Ltda. Material destinado exclusivamente a profissionais de saúde habilitados a prescrever ou dispensar medicamentos.

XARELTO®: RIVAROXABANA 2,5 MG / 10 MG / 15 MG / 20 MG. REG. MS 1.7056.0048. INDICAÇÕES: XARELTO® 10 MG, 15 MG E 20 MG: PREVENÇÃO DE ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL (AVC) E EMBOLIA SISTÊMICA EM PACIENTES ADULTOS COM FIBRILAÇÃO ATRIAL NÃO VALVAR (FANV). TRATAMENTO DE TROMBOSE VENOSA PROFUNDA (TVP) E PREVENÇÃO DE TVP E EMBOLIA PULMONAR (EP) RECORRENTES APÓS TVP AGUDA, EM ADULTOS. TRATAMENTO DE EP E PREVENÇÃO DE EP E TVP RECORRENTES, EM ADULTOS. PREVENÇÃO DE TROMBOEMBOLISMO VENOSO (TEV) EM PACIENTES ADULTOS SUBMETIDOS À CIRURGIA ELETIVA DE ARTROPLASTIA DE JOELHO OU QUADRIL. XARELTO® 2,5 MG, COADMINISTRADO COM ÁCIDO ACETILSALICÍLICO (AAS) 100 MG: PREVENÇÃO DE EVENTOS ATERTROMBÓTICOS (AVC, INFARTO DO MIOCÁRDIO E MORTE CARDIOVASCULAR) EM PACIENTES ADULTOS COM DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA (DAC) OU DOENÇA ARTERIAL PERIFÉRICA (DAP) SINTOMÁTICA EM ALTO RISCO DE EVENTOS ISQUÊMICOS. CONTRAINDICAÇÕES: HIPERSENSIBILIDADE AO PRINCÍPIO ATIVO OU A QUALQUER EXCIPIENTE; SANGRAMENTO ATIVO CLINICAMENTE SIGNIFICATIVO; DOENÇA HEPÁTICA ASSOCIADA À COAGULOPATIA; GRAVIDEZ E LACTAÇÃO. TRATAMENTO CONCOMITANTE DE DAC/DAP COM AAS EM PACIENTES COM AVC HEMORRÁGICO OU LACUNAR PRÉVIO OU QUALQUER AVC DENTRO DE UM MÊS. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES: TRATAMENTO SISTÊMICO CONCOMITANTE COM ANTIMICÓTICOS AZÓLICOS OU INIBIDORES DAS PROTEASES DO HIV, POTENTES INIBIDORES DO CYP3A4 E DA GP-P; COMPROMETIMENTO RENAL GRAVE (CLCR <15 ML/MIN). VÁLVULAS CARDÍACAS PROSTÉTICAS. DEVE SER INTERROMPIDO ANTES DE INTERVENÇÃO OU CIRURGIA. XARELTO® 2,5 MG DUAS VEZES AO DIA NÃO É INDICADO EM ASSOCIAÇÃO COM TERAPIA ANTIPLAQUETÁRIA DUPLA. USO COM CAUTELA: PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA RENAL MODERADA (CLCR < 50-30 ML/MIN) OU GRAVE (CLCR < 30-15 ML/MIN); RECEBENDO MEDICAÇÕES CONCOMITANTES QUE LEVAM AO AUMENTO DA CONCENTRAÇÃO DE RIVAROXABANA NO PLASMA EM PACIENTES TRATADOS, COMO INIBIDORES POTENTES DO CYP3A4; RISCO ELEVADO DE SANGRAMENTO, DOENÇA GASTROINTESTINAL ULCERATIVA; MONITORAMENTO CLÍNICO DE ACORDO COM AS PRÁTICAS DE ANTICOAGULAÇÃO É RECOMENDADO DURANTE TODO O PERÍODO DE TRATAMENTO. ANESTESIA NEURAXIAL (EP DURAL/ESPI-NAL). EVENTOS ADVERSOS: ANEMIA, TONTURA, CEFALÉIA, SÍNCOPE, HEMORRAGIA OCULAR, TAQUICARDIA, HIPOTENSÃO, HEMATOMA, EPISTAXE, HEMORRAGIADO TRATO GASTROINTESTINAL E DORES ABDOMINAIS, DISPEPSIA, NÁUSEA, CONSTIPAÇÃO, DIARRÉIA, VÔMITO, PRURIDO, ERUPÇÃO CUTÂNEA, EQUIMOSE, DOR EM EXTREMIDADES, HEMORRAGIA DO TRATO UROGENITAL, FEBRE, EDEMA PERIFÉRICO, FORÇA E ENERGIA EM GERAL REDUZIDAS, ELEVAÇÃO DAS TRANSAMINASES, HEMORRAGIA PÓS- PROCEDIMENTO, CONTU-SÃO. POSOLOGIA: PREVENÇÃO DE AVC EM FANV: 20 MG UMA VEZ AO DIA. PACIENTES COM DISFUNÇÃO RENAL MODERADA (CLCR < 50-30 ML/MIN) OU GRAVE (CLCR < 30-15 ML/MIN): 15 MG UMA VEZ AO DIA. PACIENTES SUBMETIDOS A INTERVENÇÃO CORONÁRIA PERCUTÂNEA (ICP) COM COLOCAÇÃO DE STENT: 15 MG DE XARELTO® UMA VEZ AO DIA (OU 10 MG DE XARELTO® UMA VEZ AO DIA, SE INSUFICIÊNCIA RENAL MODERADA {CLCR < 50-30 ML/MIN}) ASSOCIADO A UM INIBIDOR DE P2Y12 POR NO MÁXIMO 12 MESES APÓS A ICP COM COLOCAÇÃO DE STENT. TRATAMENTO DO TEV: O TRATAMENTO INICIAL DE TVP E EP AGU-DAS É DE 15 MG DUAS VEZES AO DIA PARA AS TRÊS PRIMEIRAS SEMANAS, SEGUIDO POR 20 MG UMA VEZ AO DIA. APÓS PELO MENOS 6 MESES, 10 OU 20 MG UMA VEZ AO DIA, COM BASE EM UMA AVALIAÇÃO DE RISCO INDIVIDUAL. XARELTO® 15 E 20 MG DEVEM SER INGERIDOS COM ALIMENTOS. PROFILAXIA DE TEV APÓS ARTROPLASTIA DE QUADRIL (ATQ) E JOELHO (ATJ): 10 MG UMA VEZ AO DIA, COM OU SEM ALIMEN-TO. OS PACIENTES DEVEM SER TRATADOS POR 5 SEMANAS APÓS ATQ OU POR DUAS SEMANAS APÓS ATJ. A DOSE INICIAL DEVE SER TOMADA 6 A 10 HORAS APÓS A CIRURGIA, CONTANTO QUE TENHA SIDO ESTABE-LECIDA A HEMOSTASIA. XARELTO® 2,5 MG 2 VEZES AO DIA PODE SER TOMADO COM OU SEM ALIMENTOS. PRODUTO MEDICINAL SUJEITO A PRESCRIÇÃO MÉDICA (CÓD: XAR 2020-03-26-167) PARA INFORMAÇÕES COMPLETAS, VIDE BULA DO PRODUTO (VE0219-CCDS12 E VE0219-CCDS11VE0319-CCDS14)

CONTRAINDICAÇÃO: DOENÇA HEPÁTICA ASSOCIADA À COAGULOPATIA. INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA: ANTI-MICÓTICO AZÓLICO DE USO SISTÊMICO.

ESSA MENSAGEM NÃO DEVE SER COMPARTILHADA POR SE DESTINAR SOMENTE A PROFISSIONAIS DE SAÚDE HABILITADOS A PRESCREVER OU DISPENSAR MEDICA-MENTOS. CASO QUEIRA CANCELAR O ENVIO DESTA MENSAGEM, INFORME PELO E-MAIL PRIVACYBR@BAYER.COM.

PP-XAR-BRA-0259-1
86352176

