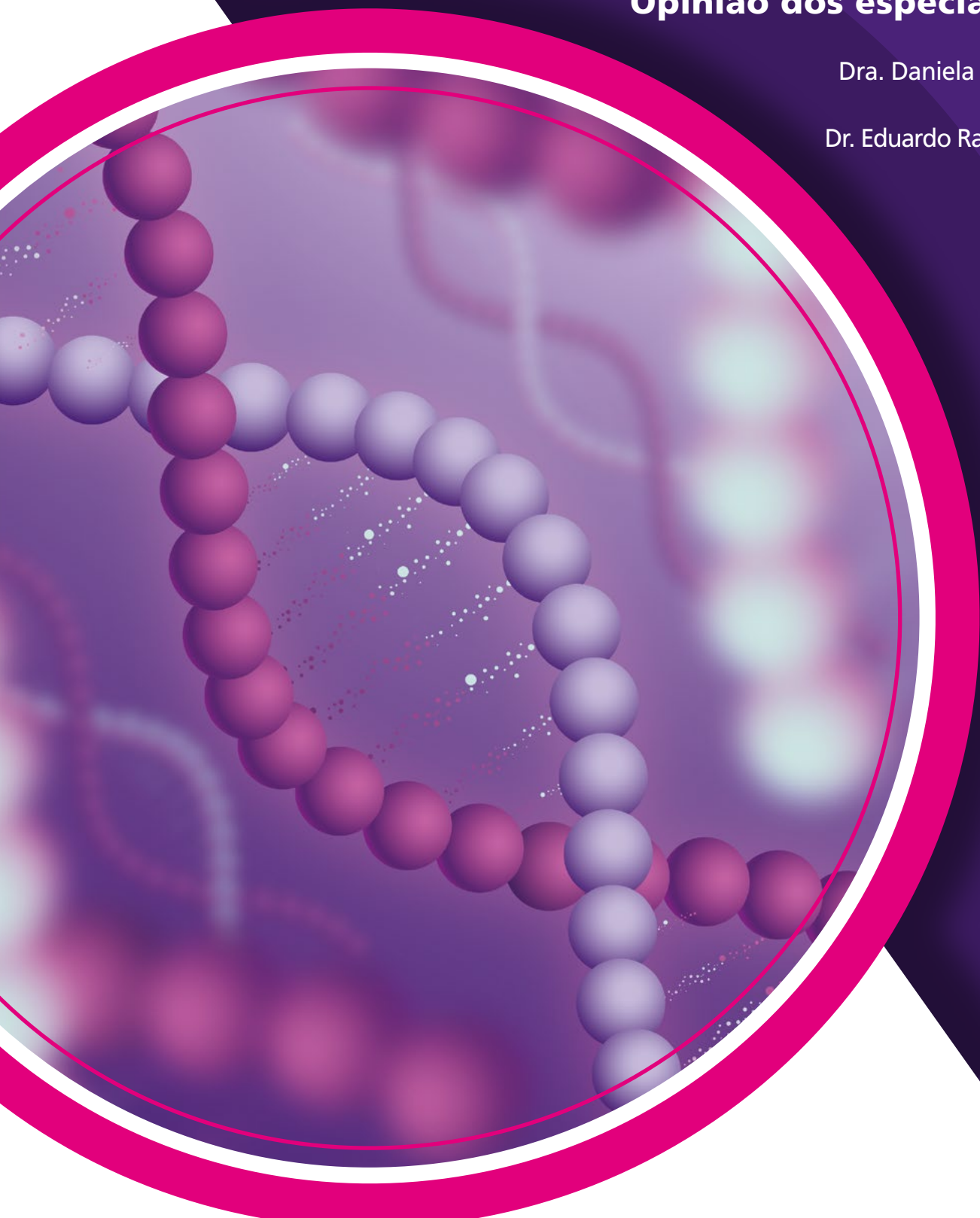


Janela terapêutica e biodisponibilidade impacto da flutuação plasmática nas doenças crônicas

Opinião dos especialistas

Dra. Daniela Archanjo
CRF-SP 23373

Dr. Eduardo Ramacciotti
CRM-SP 67006



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

imagem meramente ilustrativa

Janela terapêutica e biodisponibilidade impacto da flutuação plasmática nas doenças crônicas

Opinião dos especialistas



Dra. Daniela Archanjo | CRF-SP 23373

- ◆ Professora do curso de Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Medicina do ABC (FMABC) – Santo André, SP
- ◆ Professora de pós-graduação em Farmácia Clínica e Atenção Farmacêutica na FMABC
- ◆ Preceptora de Residência Farmacêutica na FMABC

A Organização Mundial da Saúde (OMS) define como doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) as enfermidades cerebrovasculares, cardiovasculares e renovasculares, as neoplasias, as doenças respiratórias e o *diabetes mellitus*. A OMS também inclui as doenças que contribuem para o sofrimento dos indivíduos, famílias e sociedade, como as desordens mentais e neurológicas, as doenças bucais, ósseas e articulares, as desordens genéticas e as enfermidades oculares e auditivas.¹⁻³ Considera-se que todas elas requerem contínua atenção e esforços de um grande conjunto de equipamentos de políticas públicas e recursos humanos em geral.

Os avanços na terapêutica cardiovascular vão além de moléculas inovadoras, com formas farmacêuticas que apresentam diferenças na biodisponibilidade e bioequivalência, estimulando o médico, o farmacêutico e a equipe multiprofissional a avaliar pontos importantes que evidenciam os benefícios de cada princípio ativo.⁴⁻⁶

Do ponto de vista farmacológico, a janela terapêutica pode ser conceituada como uma faixa de concentração de medicamento no organismo capaz de produzir efeitos terapêuticos adequados sem causar efeitos tóxicos.⁶ Tem por objetivo fornecer parâmetros de concentração segura de determinado medicamento, orientando dosagens a serem indicadas ao paciente para um benefício terapêutico com efeitos adversos mínimos. Alguns aspectos como idade, sexo, características físicas e genéticas, atividade física, estresse e doenças também podem afetar a biodisponibilidade de um fármaco.⁷⁻⁹

Os medicamentos orais apresentam especificidades que precisam ser monitoradas sempre que necessário para evitar erros de doses, posologias alteradas e modificações na farmacocinética quando administrados com alguns alimentos.⁷⁻⁹

Nos últimos anos, importantes observações relacionadas à anticoagulação se baseiam na ação dos medicamentos em programas de prevenção ou tratamento de doenças cardiovasculares.⁷⁻¹⁰

Os antagonistas da vitamina K (AVK) têm a vantagem de poderem ser ministrados por via oral; por outro lado, o controle feito pela razão normalizada internacional (RNI) pode ser difícil em alguns casos já que os AVK possuem janela terapêutica estreita, podendo haver interação com dieta e grande número de medicamentos, além de necessitarem de acompanhamento rigoroso para ajuste da dose a fim de assegurar que os efeitos anticoagulantes permaneçam no intervalo terapêutico. Os limites da concentração plasmática da varfarina, para atuar como anticoagulante ou anti-trombótico, são próximos e difíceis de serem mantidos sem flutuação. Inúmeras situações, por vezes impossíveis de serem evitadas, comprometem o resultado do tratamento proposto. Diante de sua concentração plasmática aquém do desejado, a varfarina é ineficaz, expondo a risco de tromboembolismo; em excesso, há o risco de sangramento.⁷⁻¹⁰

Considerações finais

Frente à dificuldade de se manter os níveis terapêuticos de alguns medicamentos orais, se faz necessário estabelecer programas de monitoramento clínico devido ao polimorfismo genético que pode influenciar a variabilidade de dose da varfarina.

Já os novos anticoagulantes orais apresentam segurança na utilização e aspectos farmacológicos importantes, como diminuição na interação com alimentos, posologia diária facilitada, não necessitam de acompanhamento laboratorial rigoroso, além de apresentarem estudos com quantitativo elevado de pacientes participantes, sendo de extrema relevância.



Dr. Eduardo Ramacciotti | CRM-SP 67006

- ◆ Chefe do Serviço de Cirurgia Vascular do Hospital e Maternidade Dr. Christóvão da Gama – Santo André, SP
- ◆ *Visiting professor do Loyola University Medical Center – Chicago, Estados Unidos*

Os anticoagulantes usados no passado para tratamento e prevenção das doenças tromboembólicas eram apenas as heparinas e os AVK. Essas medicações têm limitações importantes, como a estreita janela terapêutica e a alta variação dose-resposta para cada indivíduo, demandando monitorização laboratorial frequente. Os AVK têm muitas interações medicamentosas e podem ser alterados até pela dieta (alimentos ricos em vitamina K), causando problemas principalmente quando a anticoagulação é indicada por tempo indeterminado.¹¹ A heparina é utilizada na prática clínica desde a década de 30. Há vários efeitos colaterais relacionados ao seu uso, como hemorragias, osteoporose, reações cutâneas, eosinofilia, alopecia, alterações nos testes da função hepática e hipercalcemia ocasional. No entanto, um dos mais importantes é a trombocitopenia.¹²

Por conta dessas limitações, foram necessárias pesquisas para o desenvolvimento de novas drogas anticoagulantes.¹³ Os anticoagulantes orais diretos (DOACs, *direct oral anticoagulants*) têm uma ampla janela terapêutica, com poucas interações medicamentosas, nenhuma interação dietética e não requerem ajuste de dose de acordo com os resultados dos testes de coagulação de rotina. Apesar dessas vantagens sobre a varfarina, os DOACs continuam sendo medicamentos que requerem conhecimento para seu uso seguro. Há evidências de que a não adesão, dosagens *off-label* e transições inadequadas durante a terapia com DOACs aumentem o risco de sangramento e complicações tromboembólicas.¹⁴ Apesar desses riscos, não há indicação de monitorização da ação anticoagulante dos DOACs.¹⁵

Embora os DOACs sejam aprovados para um número crescente de indicações, ainda existem populações de pacientes que não são bons candidatos. A experiência existente na literatura deve ser aproveitada para otimizar todas as terapias anticoagulantes. O médico bem treinado no uso dos anticoagulantes deve providenciar a seleção inicial da terapia medicamentosa e o gerenciamento da dose, reforçar a educação e a adesão do paciente, bem como gerenciar interações medicamentosas e procedimentos invasivos. No caso de uma transição para outra estratégia anticoagulante (por exemplo, redução de dose depois de seis meses em paciente com tromboembolismo venoso), ela deverá ocorrer sob supervisão médica, de preferência com quem conheça o caso em detalhes. Essa estratégia limita o risco de atendimento fragmentado ao paciente e garante que a anticoagulação terapêutica seja conduzida de forma adequada, reduzindo o risco de efeitos colaterais.

Considerações finais

A educação médica continuada auxilia médicos, farmacêuticos e enfermeiros a fornecerem gerenciamento abrangente para todos os pacientes que recebem medicamentos anticoagulantes, além de promover experiência para toda a equipe de saúde, garantindo eficácia e segurança aos pacientes que precisam da anticoagulação.¹⁶

Referências: 1. Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). Idoso na saúde suplementar: uma urgência para a saúde da sociedade e para a sustentabilidade do setor [Internet]. Rio de Janeiro: ANS, 2016. [cited at 2021, Jun 14]. Available from: https://www.ans.gov.br/images/stories/Materiais_para_pesquisa/Materiais_por_assunto/web_final_livro_idosos.pdf 2. Organização Mundial da Saúde. CID-10 Vol. 1 Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde. 10th ed. São Paulo: Edusp; 1993. 3. Gontijo S. Envelhecimento ativo. 1ª ed. Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde - OPAS; 2005. 4. Organização Mundial da Saúde; Organização Pan-Americana da Saúde. Prevenção de doenças crônicas: um investimento vital. Geneva: WHO Global Report, 2005. 36p. 5. Stein A, Zelmanowicz AM, Lima AK. Promoção da saúde e detecção precoce de doenças no adulto. In: Duncan BB, Schmidt MJ, Giugliani ERJ, et al; organizadores. Medicina ambulatorial: condutas de atenção primária baseadas em evidências. 3ª ed. Porto Alegre: Artmed; 2006:567-75. 6. Laux V, Perzborn E, Heitmeier S, et al. Direct inhibitors of coagulation proteins - the end of the heparin and low-molecular-weight heparin era for anticoagulant therapy? *Thromb Haemost.* 2009;102(5):892-9. 7. Benmira S, Banda ZK, Bhattacharya V. Old versus new anticoagulants: focus on pharmacology. *Recent Pat Cardiovasc Drug Discov.* 2010;5(2):120-37. 8. Weitz JI. New oral anticoagulants in development. *Thromb Haemost.* 2010;103(1):62-70. 9. Bauer KA. New oral anticoagulants in development: potential for improved safety profiles. *Rev Neurol Dis.* 2010;7(1):1-8. 10. Haas S. New oral Xa and IIa inhibitors: updates on clinical trial results. *J Thromb Thrombolysis.* 2008;25(1):52-60. 11. Hyers TM. Management of venous thromboembolism: past, present, and future. *Arch Intern Med.* 2003;163(7):759-68. 12. Walenga JM, Bick RL. Heparin-induced thrombocytopenia, paradoxical thromboembolism, and other side effects of heparin therapy. *Med Clin North Am.* 1998;82(3):635-58. 13. Comerota AJ, Ramacciotti E. A comprehensive overview of direct oral anticoagulants for the management of venous thromboembolism. *Am J Med Sci.* 2016;352(1):92-106. 14. Clark NP. Role of the anticoagulant monitoring service in 2018: beyond warfarin. *Hematol Oncol Soc Hematol Educ Program.* 2018;2018(1):348-52. 15. Garcia D, Barrett YC, Ramacciotti E, Weitz JI. Laboratory assessment of the anticoagulant effects of the next generation of oral anticoagulants. *J Thromb Haemost.* 2013;11(2):245-52. 16. Kaufman E, Lagu T, Hannon NS, et al. Mythmaking in medical education and medical practice. *Eur J Intern Med.* 2013;24(3):222-6.

Expediente

Janela terapêutica e biodisponibilidade: impacto da flutuação plasmática nas doenças crônicas – Opinião dos especialistas
578/22021 – junho, 2021

Produção Editorial



redacao@congressesupdate.com.br

Consultoria científica Dra. Daniela Archanjo (CRF-SP 23373) e Dr. Eduardo Ramacciotti (CRM-SP 67006) **Direção** Magali A. Luiz Martins **Coordenação e Edição** Fabiane Martins (Mtb 45459)

Produção Monika Uccella **Revisão** Carolina Guimarães

Projeto Gráfico Vivian Luis **Capa** Freepik **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.



PROTEÇÃO COMEÇA COM VOCÊ!

Proteja o que mais importa para o seus pacientes.



Xarelto® é uma molécula amplamente estudada em diversos cenários clínicos, dentro de um dos maiores programas de desenvolvimento científico.

Conheça e divulgue para seus pacientes



O programa de benefícios e descontos da Bayer.

até **55%** de desconto



Para informações completas consulte www.bayerparavoce.com.br.

REFERÊNCIAS: 1. Patel MR et al. N Engl J Med. 2011;365(10):883-891.

XARELTO®: Rivaroxabana 2,5 mg/10 mg/15 mg/20 mg. REG. MS 1.7056.0048. **INDICAÇÕES:** Xarelto® (rivaroxabana) 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® (rivaroxabana) 2,5 mg, coadministrado com ácido acetilsalicílico (AAS) 100 mg: Prevenção de eventos aterotrombóticos (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:** Xarelto® não é recomendado para tromboprofilaxia em pacientes que foram recentemente submetidos a substituição da válvula aórtica transcaterter (TAVR). Não há dados em pacientes com válvulas cardíacas protésicas. Xarelto® 2,5 mg duas vezes ao dia não é indicado em associação com terapia antiplaquetária dupla. Deve ser interrompido antes de intervenção ou cirurgia. Xarelto® não é recomendado em pacientes com antecedentes de trombose diagnosticados com síndrome antifosfolípide e com persistência tripla positiva. Comprometimento renal grave (ClCr <15 mL/min). Tratamento sistêmico concomitante com antimicóticos azólicos ou inibidores das proteases do HIV, potentes inibidores do CYP3A4 e da gp-p. O benefício individual do tratamento antitrombótico deve ser avaliado em relação ao risco de sangramento em pacientes com câncer ativo. **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 (epidural/espinal). Pacientes com peso corporal baixo (≤ 60 kg) quando coadministrado com AAS. **EVENTOS ADVERSOS:** anemia, tontura, cefaléia, síncope, hemorragia ocular, taquicardia, hipotensão, hematoma, epistaxe, hemorragia do trato gastrointestinal e dores abdominais, dispênia, náusea, constipação, diarreia, 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, contusão. **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 agudas 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 alimento. 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 estabelecida a hemostasia. A dose recomendada para pacientes no regime vascular com DAC ou DAP é de 1 comprimido de 2,5 mg de Xarelto® duas vezes ao dia em associação com dose diária de 100 mg AAS. A duração do tratamento deve ser determinada para cada paciente com base em avaliações regulares. Xarelto® 2,5 mg pode ser tomado com ou sem alimentos **PRODUTO DE VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. PARA INFORMAÇÕES COMPLETAS, VIDE BULA DO PRODUTO. VERSÃO: XAR 2021-03-11-201.**

CONTRAINDICAÇÃO: DOENÇA HEPÁTICA ASSOCIADA À COAGULOPATIA.
INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA: ANTIMICÓTICO AZÓLICO DE USO SISTÊMICO.

Material destinado exclusivamente a profissionais de saúde habilitados a prescrever ou dispensar medicamento.
Para mais informações consulte a bula do produto ou a BAYER S.A - produtos farmacêuticos. Rua Domingos Jorge, 1100 - São Paulo - SP - CEP: 04779-900

PP-XAR-BR-0775-1 | Maio 2021



sac@bayer.com
Respeito por você