



# Guia Prático dos DOACs\*

\* Anticoagulante Oral Direto



Stago

## INDICAÇÕES

Fármaco	rivaroxabana	apixabana	edoxabana	dabigatrana
Prevenção de TEV após cirurgia de quadril ou joelho	✓	✓	-	✓
Prevenção de AVC em FA não valvular	✓	✓	✓	✓
Tratamento e prevenção da recorrência de EP/TVP	✓	✓	✓	✓
Prevenção de eventos trombóticos após SCA ( <i>apenas na Europa</i> )	✓	-	-	-

## INTERAÇÃO DAS DROGAS

Droga	Combinação	Comentário
ASA ( $\leq 100$ mg) Clopidogrel (75mg)	✓ somente para rivaroxabana	Risco de sangramento aumentado com AVK e HBPM
AVK	✗	Risco de sangramento aumentado, efeito aditivo (mais do que efeito aditivo no INR): transitório
HNF, HBPM	✗	Risco de sangramento aumentado, efeito aditivo
Inibição plaquetária dupla (ASA + clopidogrel, ASA + prasugrel, ASA + ticagrelor)	✗	Grande aumento do risco de sangramento (como acontece com AVK e HBPM)

## CONTRA INDICAÇÕES

rivaroxabana, apixabana, edoxabana, dabigatrana

1. Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes

2. Sangramento ativo clinicamente significativo

3. Doença hepática associada à coagulopatia e risco de sangramento clinicamente relevante (ulceração gastrointestinal atual ou recente, presença de neoplasia maligna com alto risco de sangramento, lesão cerebral recente ou espinhal, cirurgia cerebral espinhal ou oftálmica recente, hemorragia intracraniana recente, varizes esofágicas conhecidas ou suspeitas, malformações das artérias, aneurismas vasculares ou anormalidades vasculares intraespinhais ou intracerebrais maiores, cirrose Child Pugh B e C, etc.)

4. Lesão ou condição, se considerado como um risco significativo de sangramento

5. Tratamento concomitante com quaisquer outros anticoagulantes (HNF, HBPM, fondaparinux, AVK, outros DOACs exceto para conversão ou quando a HNF é administrada para manter um cateter venoso central ou arterial aberto) e para dabigatrana, com antifúngicos azólicos, ciclosporina e dronedarona

6. Gravidez e lactação



## DOSAGEM

Indicação	rivaroxabana	apixabana	edoxabana	dabigatрана
Prevenção de TVP em pacientes com cirurgia do quadril ou cirurgia do joelho	10 mg dose diária por 2 semanas (CJ) ou 3 semanas (CQ)	2.5 mg duas vezes por dia por 10-24 dias (CJ) ou 32-38 dias (CQ)	-	220 mg dose diária por 10 dias (CJ) ou de 28-35 dias (CQ)
Tratamento de TVP e prevenção de recorrência (TVP e EP)**	15 mg duas vezes por dia por 3 semanas, depois 20 mg dosagem oral	10 mg duas vezes por dia por 7 dias, depois 5 mg duas vezes por semana	60 mg dose diária após anticoagulante parenteral por pelo menos 5 dias	150 mg duas vezes por dia após anticoagulante parenteral por no mínimo 5 dias
Prevenção de AVC e embolia sistêmica em pacientes com FANV*	20 mg dose diária	5 mg duas vezes por dia	60 mg dose diária	150 mg duas vezes por dia
Prevenção de eventos trombóticos após SCA com marcadores cardíacos elevados	2.5 mg duas vezes por dia	-	-	-

Ajuste de dosagem necessário para pacientes com insuficiência renal (ver a indicação na bula de cada medicamento- SmPC)

\* Fibrilação Atrial Não Valvar

\*\* A duração da terapia deve ser individualizada após avaliação cuidadosa do benefício do tratamento versus risco de sangramento

## CARACTERÍSTICAS FARMACOCINÉTICAS

Características	rivaroxabana	apixabana	edoxabana	dabigatрана
Alvo	Fator Xa	Fator Xa	Fator Xa	Fator IIa
Peso molecular (Da)	436	460	548	628
Pró-fármaco	Não	Não	Não	Sim
Biodisponibilidade	80-100%	52%	62%	6-7%
Tempo para atingir a concentração máxima (h)	2-4	3-4	1-2	2
Meia-vida (h) (função renal normal)	5-13	9-14	10-14	12-17
Excreção renal enquanto droga inalterada	33%	20%	35%	80%
Substrato de citocromos P450	Sim	Sim	Sim	Não
Substrato de glicoproteína-P	Sim	Sim	Sim	Sim

SmPC: características da cada fármaco

## EFEITO DAS DROGAS NOS TESTES DE HEMOSTASIA

Testes	Efeito da rivaroxabana	Efeito da apixabana	Efeito da edoxabana	Efeito da dabigatrana
TP (seg)	↑	↑ (discreto)	↑	↑
TTPa (seg)	↑	↑ (discreto)	↑	↑
Fibrinogênio	Método de Clauss	=	=	= / ↓
	Fibrinogênio derivado	↓	=	↓ (discreto)
Tempo de Trombina	=	=	=	↑
Ensaio de fatores da coagulação (Método coagulométrico)	↓	↓ (discreto)	↓	↓
Ensaio Imunológico (Dímero-D, VWF: Ag, PC, PS e AT III)	=	=	=	=
Atividade anti-Xa calibrado para HNF ou HBPM	↑	↑	↑	=
Antitrombina (%)	Baseado na atividade do anti-Xa	↑	↑	=
	Baseado na atividade do anti-IIa	=	=	↑
Proteína C (%)	Ensaio coagulométrico	↑	↑	↑
	Ensaio cromogênico	=	=	=
Proteína S (%)	Ensaio coagulométrico	↑	↑	↑
	Ensaio imunológico: Proteína S Livre	=	=	=
Anticoagulante Lúpico (AL): TTPa sensível a AL e DRVV (triagem, mistura e confirmatório)	↑	↑	↑	↑
Resistência à Proteína C ativada	↑	↑	↑	↑
Anticorpos Anticardiolipina e Anti-β2GPI	=	=	=	=
Mutação do FV de Leiden e Mutação da Protombina G20210A	=	=	=	=

Kitchen S, Gray E, Mackie I et al. Measurement of non-Coumarin anticoagulants and their effects on tests of Haemostasis: Guidance from the British Committee for Standards in Haematology. Br J Haematol 2014; 166: 830-41.

Douxfils J, Chatelain B, Chatelain C et al. Edoxaban: Impact on routine and specific coagulation assays. A practical laboratory guide. Thromb Haemost 2016; 115: 368-81.

## SOLUÇÕES STAGO

Fármaco	Rivaroxabana	Apixabana	Edoxabana	Dabigatrana
Nome Comercial	XARELTO®	ELIQUIS®	LIXIANA®	PRADAXA®
Mecanismo de ação	Inibidor direto FXa			Inibidor direto FIIa
Reagente	STA®-Liquid Anti-Xa Ref. 00311(6x4mL) / Ref.00322 (6x8mL)			STA®-ECA II Ref.00992
Estabilidade do reagente on board	7 dias			3 dias
Estabilidade do reagente 2-8°C	3 meses			28 dias
Range	25-500ng/mL	23-500ng/mL	20-400ng/mL	15-460ng/mL*
Calibrador	STA®-Rivaroxaban Calibrator Ref.00704	STA®-Apixaban Calibrator Ref.01075	STA®-Edoxaban Calibrator Ref.01073	STA®Dabigatran Calibrator Ref.00993
Calibração	4 pontos	4 pontos	4 pontos	5 pontos
Estabilidade do calibrador on board	8 horas	4 horas	4 horas	8 horas
Controle	STA®-Rivaroxaban Control Ref.00706	STA®-Apixaban Control Ref.01074	STA®-Edoxaban Control Ref.01072	STA®Dabigatran Control Ref.00994
Estabilidade do controle on board	8 horas	8 horas	8 horas	8 horas
Estabilidade do controle 2 a 8°C	7 dias	7 dias	6 dias	5 dias

\* Nos instrumentos STA-R

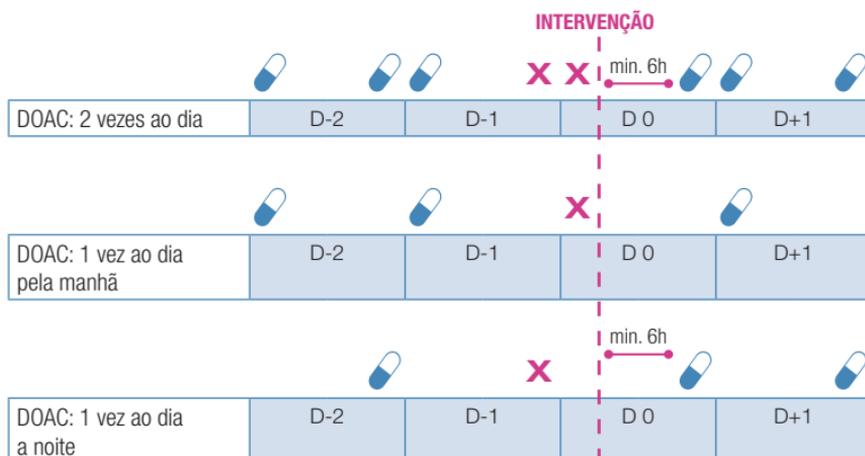
## GERENCIAMENTO DOS DOACS PARA CIRURGIAS E PROCEDIMENTOS INVASIVO

	Baixo risco de sangramento		Alto risco de sangramento		Muito alto risco de sangramento*
<b>Antes do procedimento</b>	Não usar DOAC na noite anterior ou na manhã do procedimento invasivo	rivaroxabana apixabana edoxabana	clearance de creatinina $\geq 30$ mL/mn	Última dose em D-3	Última dose em D-5
		dabigatrana	clearance de creatinina $\geq 50$ mL/mn	Última dose em D-4	Última dose em D-5
			clearance de creatinina 30-49 mL/mn	Última dose em D-5	Última dose em D-5**
Sem ponte - Sem ensaio de drogas - Nunca sobrepor DOAC a outro anticoagulante					
<b>Depois do procedimento</b>	Retomar DOAC no horário habitual, pelo menos até 6 horas após o procedimento	Dose profilática de anticoagulante pelo menos 6 horas após o procedimento invasivo, se estiver indicado a tromboprolifaxia venosa			
		Dose terapêutica de anticoagulante assim que a hemostasia adequada tenha sido estabilizada (após 24 a 72 horas)			

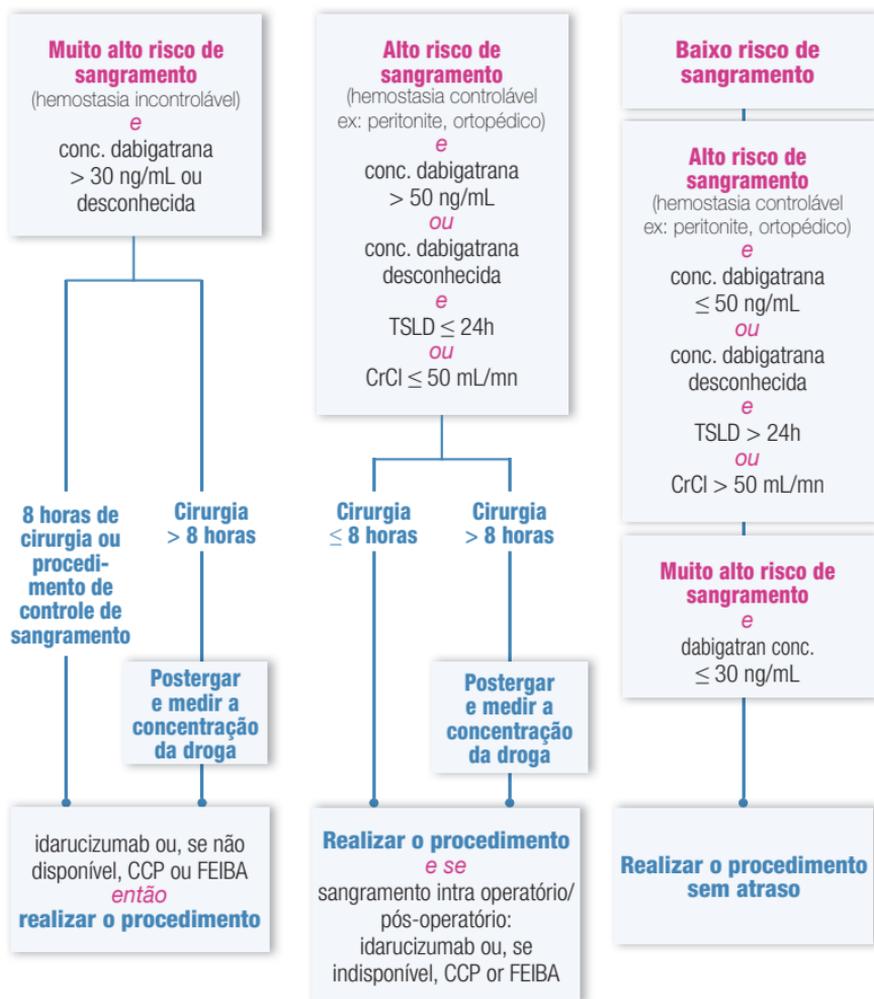
\* Neurocirurgia intracranial ou anestesia neuroaxial / punção

\*\* Pode ser considerado monitoramento biológico

## GERENCIAMENTO DOS DOACS PARA PROCEDIMENTOS INVASIVOS COM BAIXO RISCO DE SANGRAMENTO



## PROCEDIMENTO INVASIVO DE EMERGÊNCIA COM DABIGATRANA



Albaladejo P. GIHP recommendations [French], September 2016

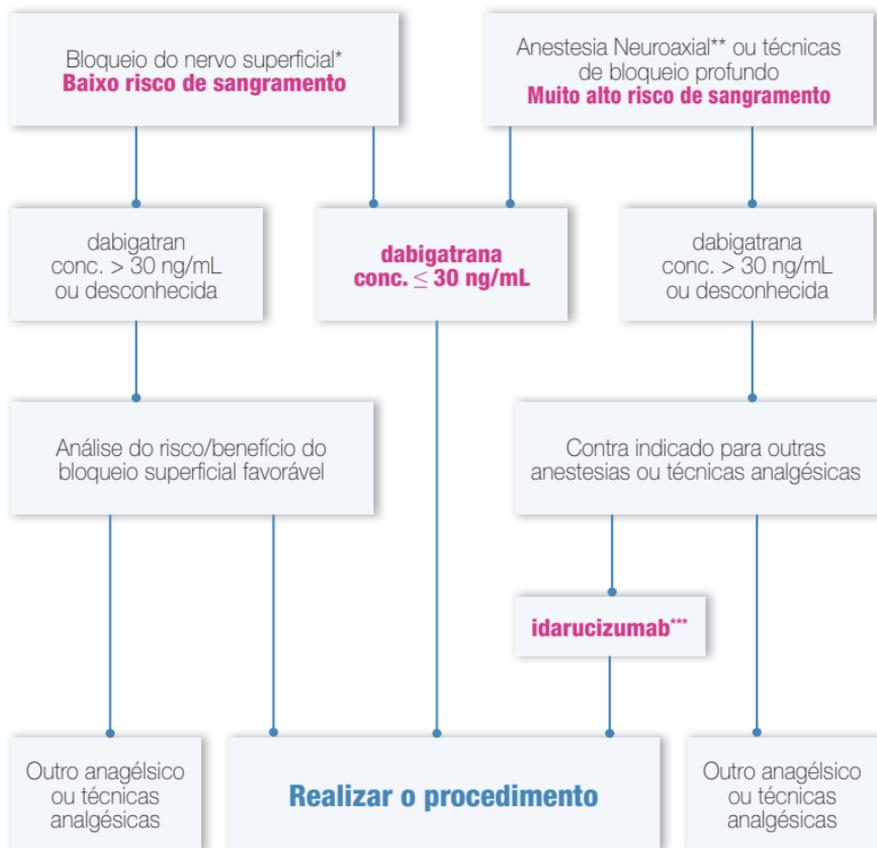
## PROCEDIMENTO EMERGENCIAL INVASIVO COM RIVAROXABANA

rivaroxabana ≤ 30 ng/mL	<ul style="list-style-type: none"> <li>Realizar o procedimento</li> </ul>
30 ng/mL < rivaroxabana ≤ 200 ng/mL	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aguardar até 12h* então refazer o teste</li> <li>Ou se não puder aguardar: realizar o procedimento</li> <li>Se o sangramento for anormal: agente de reversão*</li> </ul>
200 ng/mL < rivaroxabana ≤ 400 ng/mL	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aguardar de 12-14h e então refazer o teste</li> <li>Atrasar o procedimento máximo possível</li> <li>Realizar o procedimento, se sangramento anormal: agente de reversão*</li> </ul>
rivaroxabana > 400 ng/mL	<ul style="list-style-type: none"> <li>Overdose</li> <li>Principal risco de sangramento</li> </ul>

\*PCC=25-50 U/kg ou FEIBA=30-50 U/kg - Sem dados disponíveis para riscos trombóticos

Perrod G, Albaladejo P, Godier A et al. Working Group on Perioperative Haemostasis. Management of major bleeding complications and emergency surgery in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants, thrombin or factor-Xa inhibitors: proposals of the working group on perioperative haemostasis (GIHP) - March 2013. Arch Cardiovasc Dis 2013; 106: 382-93.

## ANESTESIA, ANALGESIA E CIRURGIA DE EMERGÊNCIA COM DABIGATRANA



\* bloqueios nervosos periféricos devem ser realizados por um anestesista experiente sob orientação de uma ultrassonografia. Colocação de cateter perineural não deve comprometer a reintrodução dos anticoagulantes no pós-operatório. Esta remoção deve ser realizada sob condições hemostáticas ótimas.

\*\* anestesia neuroaxial deve ser realizada por um anestesista experiente. A colocação do cateter peridural não deve comprometer a reintrodução de anticoagulantes no pós-operatório. Sua remoção deve ser realizada sob condições hemostáticas ótimas.

\*\*\* Nem CCPs ativados ou não ativados tem demonstrado a neutralização da dabigatran. Eles não podem ser recomendados como meio de anestesia local.

Albaladejo P. GHP recommendations [French], September 2016

### Abreviaturas:

SCA: síndrome coronariana aguda  
ASA: ácido acetilsalicílico (aspirina)  
Conc: concentração plasmática  
CrCl: clearance de creatinina (Cockcroft e Gault)  
TVP: trombose venosa profunda  
HBPM: heparina de baixo peso molecular  
CCPs: concentrado de complexo de protrombina  
EP: embolia pulmonar  
CQ: cirurgia do quadril  
CJ: cirurgia do joelho  
TSLD: tempo desde a última dose de dabigatran  
HNF: heparina não fracionada  
AVK: antagonista da vitamina K  
DOAC: anticoagulante oral direto

## DOACS NA PRÁTICA



### Quando solicitar um ensaio DOAC?

- Hemorragia
- Antes da cirurgia
- Insuficiência renal
- Pessoa idosa
- Em casos de suspeita de:
  - overdose
  - dosagem baixa
  - baixa adesão
  - interações medicamentosas
- Pessoa com obesidade extrema



### Checklist da amostra do paciente:

- Tubo: citrato 0,109 M ou CTAD
- Selecionar o tipo de teste dependendo do medicamento a ser analisado
- Informar sobre a droga e sua dosagem
- Informar sobre o horário da última dose
- Informar sobre o horário da coleta
- Transportar o tubo para o laboratório rapidamente



No Coração da Hemostasia

Stago Brasil  
Av. Eng. Luís Carlos Berrini, 105  
Ed. Berrini One - 28º andar  
São Paulo, SP - Brasil  
04571-010  
Tel. +55 11 4410-4600  
info@br.stago.com  
www.stago-br.com