

UMA REVISÃO SOBRE A TERAPÊUTICA ANTICOAGULANTE ORAL NO MANEJO DA TROMBOSE

A REVIEW ON ORAL ANTICOAGULANT THERAPEUTICS IN THE MANAGEMENT OF THROMBOSIS

Jonas Michel Wolf ^{1*}, Lucas Michel Wolf ²

¹Biomédico, Mestre em Biologia Celular e Molecular Aplicada à Saúde, Universidade Luterana do Brasil (ULBRA), Canoas, Rio Grande do Sul, Brasil

²Universidade Luterana do Brasil (ULBRA), Canoas, Rio Grande do Sul, Brasil

*Endereço para correspondência: Rodovia BR 158, Km 207, CEP: 87300-970, Campo Mourão – PR; E-mail: simone.viel@hotmail.com

RESUMO

A trombose é um agravo que contribui para significativas taxas de morbidade e mortalidade, sendo um grave problema de saúde pública. A utilização de anticoagulantes orais (ACO) é indicada para prevenção desse desfecho. Nesse sentido, podem ser administrados ACO clássicos como derivados cumarínicos, todavia, os ACO de ação direta (ACOD) como dabigatran, rivaroxaban, apixaban e edoxaban têm sido empregados na prática clínica de forma eficiente. Evidências suportam o fato de que os ACOD apresentam não inferioridade terapêutica em relação aos derivados cumarínicos. Além disso, a terapia com ACOD apresenta vantagens em relação aos tradicionais derivados cumarínicos. O objetivo deste estudo foi realizar uma revisão da literatura científica, visando destacar aspectos relacionados aos ACO como os derivados cumarínicos e os ACOD no manejo da trombose. Trata-se de uma revisão da literatura na qual a compilação do material foi efetuada tendo por base plataformas eletrônicas, tais como: NCBI / PUBMED, SciELO, Google Scholar, Science Direct, Scopus, MEDLINE e LILACS. O emprego dos ACOD no lugar dos derivados cumarínicos pode trazer muitas vantagens aos pacientes, evitando efeitos adversos e a necessidade de monitoramento laboratorial de rotina. Porém, o cuidado com interações medicamentosas e o monitoramento laboratorial em condições clínicas específicas é de extrema importância para o sucesso dessa terapia.

Palavras-Chave: trombose; derivados cumarínicos; anticoagulantes orais diretos.

ABSTRACT

Thrombosis is an aggravation that contributes to significant morbidity and mortality rates, being a serious public health problem. The use of oral anticoagulants (OAC) is indicated to prevent this outcome. In this sense, classical OAC can be administered as coumarin derivatives, however, direct OAC (DOACs), such as dabigatran, rivaroxaban, apixaban and edoxaban have been used in clinical practice in an efficient way. Evidence supports the fact that DOACs present no therapeutic inferiority in relation to coumarin derivatives. In addition, DOACs therapy has advantages over traditional coumarin derivatives. This study aimed to perform a review of the scientific literature, with the intention of highlighting aspects related to OACs, such as coumarin derivatives and DOACs in the management of thrombosis. This is a literature review, and the compilation of the material was done based on electronic platforms, such as NCBI / PUBMED, SciELO, Google Scholar, Science Direct, Scopus, MEDLINE, and LILACS. The use of DOACs in place of coumarin derivatives can bring many benefits to patients, avoiding adverse effects and the need for routine laboratory monitoring. However, care with drug interactions and laboratory monitoring under specific clinical conditions is extremely important for the success of this therapy.

Key Words: thrombosis; coumarin derivatives; direct oral anticoagulants.

INTRODUÇÃO

As interações entre proteínas pró-coagulantes, anticoagulantes, fibrinolíticas, as plaquetas e os vasos sanguíneos denotam o conceito de hemostasia. As relações desses componentes constituem os mecanismos da coagulação e da fibrinólise (1). Situações de desequilíbrio da coagulação são derivadas da quebra dessa harmonia, sendo que diversos constituintes, genéticos ou adquiridos, podem corroborar para tal situação. A trombose constitui um problema clínico caracterizado por um estado de hipercoagulabilidade (1-3). As doenças tromboembólicas continuam a serem causas frequentes de morbidade e mortalidade de abrangência mundial, apesar do avanço de seu diagnóstico e tratamento (4-6).

Nesse aspecto, a principal causa de morte no mundo são as doenças cardiovasculares que cursam com processos trombóticos. De forma mais específica, mundialmente, no ano de 2013, as incidências a cada 100.000 habitantes de doenças que podem cursar com trombose foram relevantes: 1518,7 para doença cardíaca isquêmica, 77,5 nos homens e 59,5 nas mulheres para fibrilação atrial e 2692,0 para tromboembolismo venoso (TEV). Taxas de mortalidades de 105,5 para doença cardíaca isquêmica, 1,7 para fibrilação atrial e 9,4 - 32,3 para TEV foram reportadas e conseqüentemente configuram um relevante problema de saúde pública (6).

Os medicamentos utilizados com maior frequência na profilaxia e tratamento da trombose são os anticoagulantes orais (ACO), como os derivados cumarínicos (DC) (7-9). Os ACO, como a varfarina, femprocumona e acenocumarol, têm utilização clínica no tratamento e profilaxia de eventos tromboembólicos, há mais de 60 anos (7-12). Porém, suas indicações estão relacionadas a imprevistos que dificultam sua utilização, como a imprevisibilidade de sua farmacodinâmica e farmacocinética, janela terapêutica tênue, relevantes interações medicamentosas, imprescindibilidade de monitoração laboratorial, interações alimentares, e, contraditoriamente, por vezes, pode ocasionar a indução de estados de hipercoagulabilidade, ocasionando eventos trombogênicos ou hipocoagulabilidade sistêmica, além do risco

de eventos adversos hemorrágicos (7-10,13-14).

O emprego da varfarina tem sido um padrão de anticoagulação tradicional por décadas, no entanto, os anticoagulantes orais de ação direta (ACOD) estão sendo popularizados em virtude de permitirem uma maior conveniência ao paciente, por possibilitarem a não necessidade de monitoramento terapêutico de rotina, menores restrições alimentares, início dinâmico da ação e aspectos farmacológicos mais previsíveis. Adicionalmente, evidências suportam que os ACOD reduzem as taxas de acidente vascular cerebral (AVC) hemorrágico quando comparados com a varfarina (14-20).

Atualmente, ACOD têm sido empregados no manejo da trombose, e resultados satisfatórios, como efetividade e redução de efeitos adversos, têm sido reportados por diferentes estudos (14-22). Em virtude desse contexto, as opções de medicamentos alternativos à varfarina, como os ACOD, exibem excelentes perspectivas no manejo de eventos trombóticos. Por muito tempo, os DC eram a única classe de ACO comprovadamente efetiva para o manejo profilático da trombogênese, mas vários grandes ensaios clínicos demonstraram que os ACOD podem substituir a varfarina neste cenário (15-17, 23-24).

A partir desse panorama, o enfoque do presente estudo foi a realização de um levantamento descritivo da literatura científica a respeito da terapêutica com DC e ACOD no manejo da trombose.

MATERIAIS E MÉTODOS

Esta pesquisa consiste em uma revisão da literatura científica sobre anticoagulação oral no manejo da trombose. A compilação do material foi efetuada tendo por base plataformas eletrônicas, tais como: US National Library of Medicine National Institutes of Health (NCBI / PUBMED), Scientific Eletronic Library Online (SciELO), Google Scholar, Science Direct, Scopus, Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). As palavras-chave utilizadas foram: *“thrombosis”, “oral anticoagulants”, “coumarin derivatives”, “warfarin”, “new anticoagulants”, “dabigatran”,*

“rivaroxaban”, “apixaban”, “edoxaban”, “direct acting oral anticoagulants”, “oral anticoagulants interactions”, e “laboratory monitoring of oral anticoagulation”. Estudos ou relatos de casos, correspondências, comentários, estudos não publicados e estudos que não apresentavam relações com o escopo da presente revisão foram excluídos. O Quadro 1 informa com maiores detalhes as seleções dos artigos científicos, de acordo com as plataformas de pesquisas. O intervalo temporal das publicações dos artigos selecionados para o presente estudo foi de 2001 a 2017.

Quadro 1. Lista dos artigos científicos selecionados de acordo com a plataforma eletrônica de pesquisa.

Plataformas de pesquisas	Selecionados		Excluídos*	
	n	%	n	%
NCBI/PUBMED	41	48,2	46	45,5
SciELO	19	22,4	18	17,8
Google Scholar	10	11,8	15	14,9
Science Direct	5	5,9	8	7,9
Scopus	2	2,4	4	4,0
Medline	3	3,5	6	5,9
LILACS	5	5,9	4	4,0
Total	85	100	101	100

*Estudos ou relatos de casos, correspondências, comentários, estudos não publicados e estudos que não apresentavam relações com o escopo da presente revisão foram excluídos.

CONTEXTUALIZAÇÃO DO USO DE DERIVADOS CUMARÍNICOS

As indicações para DC incluem a prevenção e tratamento do TEV, trombose venosa profunda (TVP), embolia pulmonar, prevenção primária de recorrência do infarto agudo do miocárdio, a profilaxia de fenômenos cardioembólicos nos indivíduos com fibrilação atrial ou próteses valvulares mecânicas e a prevenção secundária nos pacientes com síndromes coronárias agudas ou submetidos à intervenção coronária percutânea (2,5,25-28).

O mecanismo de ação dos DC, como por exemplo, a varfarina, é baseado no antagonismo da vitamina K e

consequentemente na inibição da descarboxilação dos fatores de coagulação dependentes de vitamina K II, VII, IX e X. Logo após a absorção intestinal, a varfarina é substancialmente biodisponível como uma mistura racêmica de proporções equiparadas de enantiômeros R e S (29). Devido à detecção de situações clínicas que favoreça a gênese de eventos trombóticos, as indicações para o uso crônico de DC vêm se difundindo de forma abrangente, exigindo um monitoramento adequado e seguro desse tipo de intervenção farmacológica (30-31).

Quando se detecta a suspeita de TEV, é recomendada a anticoagulação. O medicamento de base para o início da terapêutica é a heparina, devido ao seu dinâmico início de ação e maior eficácia na profilaxia de retrombose do que quando comparado com a utilização de DC apenas (9,32-34). É de extrema importância a realização da contagem plaquetária, determinação do tempo de tromboplastina parcialmente ativada (TTPa) e da Razão Normalizada Internacional (RNI), objetivando estabelecer o tipo de desordem do sistema hemostático, afim de definir a elegibilidade do manejo terapêutico adequado (9). A mensuração da RNI inicialmente é realizada com o intuito de estabelecer um valor base, sendo que a partir deste, trabalha-se terapêuticamente a anticoagulação (9,32,33).

A associação do uso concomitante dos DC com a heparina deve ser efetuada e perdurada por, ao menos, cinco dias. Quando os valores de RNI estiverem nos intervalos alvos (geralmente de 2,0 a 3,0) por dois dias consecutivos, a heparina é suspensa e o DC é mantido em dose ajustada. Caso a RNI alvo não seja alcançada, a heparina deve ser mantida até que este objetivo seja atingido. Se o uso da varfarina para a terapêutica de manutenção não puder ser realizado, pode ser indicado a heparina em doses terapêuticas (32,33).

Nesse sentido, é importante também lembrar que, em pacientes desnutridos ou idosos, com risco potencial de sangramento ou que utilizam um arsenal terapêutico, as doses iniciais, no intervalo de 2 a 5 mg, são prescritas geralmente (32,33). O tempo da terapia anticoagulante, após um episódio inicial de TEV, é dependente de duas variáveis: do potencial risco de novo episódio de TEV e do risco de sangramento associado com a anticoagulação (33-35). Em situações

clínicas nas quais perpetuem fatores de risco pró-trombóticos, é indicado a anticoagulação por tempo indeterminado, entretanto, nos pacientes com fatores de risco transitórios, o tratamento pode perdurar de 3 a 6 meses (2).

A anticoagulação ineficaz ou excessiva pode proporcionar fenômenos tromboembólicos e hemorrágicos, respectivamente, sendo o último entre os dois um grande contratempo na medicina, tendo em vista a frequência de eventos hemorrágicos de gravidades relevantes que variam de 2 a 13 % (36,37). No objetivo de se evitar a superdosagem e manter seu nível terapêutico adequado, a ação dos DC deve ser monitorada, de maneira cuidadosa e com periodicidade preconizada (9,22,38). Dessa forma, os indivíduos deverão controlar os níveis de anticoagulação sanguínea, delimitados para cada indicação dos DC, através da medida do tempo de protrombina (TP), expresso pela RNI (9,39).

Fatores que podem interferir na ação dos derivados cumarínicos

Existem múltiplas variáveis que circundam a resposta terapêutica aos DC, podendo refletir em eventos importantes, como hemorragias e a trombogênese (10,14). Variações na resposta aos DC estão associadas a fatores farmacodinâmicos (discrepâncias nas concentrações plasmáticas do fármaco e seu efeito), farmacocinéticos (relacionados aos mecanismos de absorção, distribuição, metabolização e excreção), não observância terapêutica, dieta, interações medicamentosas e genéticos (14, 40-43).

Fatores como idade, gênero e peso corporal representam uma variação de 10 a 20% da dose necessária de varfarina (44). A ingestão de alimentos que contenham grandes quantidades de vitamina K, consumo de álcool e condições patológicas atuam alterando a atividade dos DC, fazendo com que o fármaco possa ultrapassar ou não atingir sua ação terapêutica (14,45-46). Adicionalmente, condições clínicas como diarreia, esteatorreia, hipertermia, hipertireoidismo, hepatopatias, neoplasias, insuficiência cardíaca, dislipidemia e hipotireoidismo podem afetar a resposta terapêutica frente à administração da varfarina (46).

A relação dose-resposta da varfarina é largamente influenciada por fatores genéticos e ambientais (9,47-48). A

variabilidade dos valores da RNI no manejo com varfarina tem sido motivo de estudo e relacionado a mutações genéticas (29,48). A farmacocinética pode ser alterada por mutações no gene das enzimas do citocromo P450, que é responsável pela metabolização farmacológica (29). Alguns grupos familiares e étnicos estão relacionados à resistência à varfarina, devido a mutações nos genes que codificam isoformas da enzima epóxido redutase, localizados no braço curto do cromossomo 16, conduzindo à expressão enzimática com diferentes sensibilidades de inibição a varfarina, o que acarreta diferentes doses necessárias para manutenção da RNI adequada (29). Polimorfismos nas isoformas das enzimas do citocromo P450 e na enzima epóxido redutase, associados a fatores clínicos, são responsáveis por cerca de 50% da diversificação de resposta terapêutica em relação à dose de varfarina (29,49). Polimorfismos também são reportados no fator IX, levando a uma diminuição de sua atividade e alterando a farmacodinâmica da varfarina (39,50,51).

De acordo com registros do FDA (*Food and Drug Administration*), a varfarina encontra-se entre os 10 medicamentos com maiores taxas de ocorrências de efeitos adversos registrados no período de 1990 a 2000. De forma adicional, na literatura médica, os dados do sistema americano e nos certificados de óbitos, apontam que as complicações hemorrágicas derivadas da utilização da varfarina são as causas mais prevalentes de morbidade e mortalidade nos Estados Unidos da América (49). A partir de um estudo de prevalência de interações medicamentosas, foi identificado que a varfarina é o fármaco que apresenta maior número de interações com significado clínico importante (52).

A farmacocinética da varfarina pode ser influenciada por medicamentos que também se unem à albumina plasmática, promovendo um aumento em sua concentração livre e na atividade anticoagulante. Além disso, o metabolismo da varfarina pode ser alterado, seja por bioindução da isoenzima do citocromo P450 (CYP2C9), que eleva sua excreção, diminuindo o efeito anticoagulante e/ou por inibição enzimática, que aumenta a atividade anticoagulante (29,53-56).

O uso de varfarina deve ser evitado quando em terapia vigente com

antiagregantes plaquetários, devido ao efeito farmacodinâmico sinérgico, o que pode resultar em um risco significativo de hemorragias (57,58). Essa concomitância farmacológica apenas deve ser efetuada em casos específicos, e sob monitoração periódica bem definida (59). Também é importante destacar que o uso de contraceptivos orais em mulheres sob terapia com varfarina deve ser clinicamente cauteloso, visto o elevado risco de trombose

(4 a 5 vezes maior quando comparado com o placebo) (60).

A maior ou menor atividade anticoagulante da varfarina depende de interações medicamentosas, tendo em vista que a maioria dos indivíduos que apresentam acometimento cardiovascular com risco trombótico necessita de um leque farmacológico (14). O Quadro 2 informa as principais interações medicamentosas da varfarina.

Quadro 2. Exemplos de interações farmacológicas da varfarina.

Efeito da varfarina	Interação com fármacos
Potencializado	acetaminofeno, amiodarona, andrógenos, aspirina, cefalosporinas, cimetidina, ciprofloxacino, eritromicina, estatinas, fenítina, fibratos, fluconazol, fluoxetina, heparina, hormônio tireoidiano, indometina, isoniazida, itraconazol, metronidazol, norfloxacino, omeprazol, propranolol, citalopram, entacapona, anti-inflamatórios, celecoximib, sulfametoxazol+trimetropin, sulfoniluréis, tetraciclina, alopurinol, interferon, fenilbutazona, tramadol e tamoxifeno .
Reduzido	azatioprina, barbitúricos, carbamazepina, ciclosporina, clordiazepóxido, colestiramina, estrógenos, rifampicina, propofol, mesalazina, sulfassalazina, ciclosporina, raloxifeno e sulcrafato.

Fonte: Adaptado de Di Minno et al. (14).

Condições nutricionais do paciente podem influenciar na resposta do tratamento com a varfarina. Muitas são as substâncias que interagem com os DC, tornando fundamental a educação e orientação do paciente em relação aos seus hábitos alimentares. A resposta anticoagulante pode ser reduzida pela ingestão de alimentos ricos em vitamina K, como brócolis, nabo, alface, couve de Bruxelas, endívias, couve-lombarda e couve-flor (14,61). Deve-se recomendar uma dieta equilibrada neste aspecto para reduzir variações significativas da RNI, ou então em alternativa, manter uma dieta habitual e efetuar o monitoramento regular e adequar à dose dos DC. O álcool pode potencializar o efeito dos DC, principalmente em condições de patologias hepáticas (46,62).

ANTICOAGULANTES ORAIS DIRETOS

O dabigatran foi o primeiro ACOD a ser disponibilizado comercialmente, e seu mecanismo de ação esta baseado na

inibição direta da trombina. O dabigatran é absorvido intestinalmente, e sua absorção é mediada pela glicoproteína P (P-gp) (63). Após, o dabigatran é hidrolisado em uma forma ativa por carboxilesterases intestinais e hepáticas (64). Aproximadamente 6,5% da dose de dabigatran total ingerida é biodisponível após o metabolismo de primeira passagem (64). O dabigatran é principalmente eliminado de maneira inalterada (80%) nos rins via P-gp, com o resto glucuronizado e expelido na bile (65).

Evidências do estudo RE-LY (*Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy*) suportam o fato de que o dabigatran demonstrou não inferioridade à varfarina na redução do AVC na fibrilação atrial (15). Nesse ensaio duplo-cego, que avaliou 18.113 pacientes diagnosticados com fibrilação atrial e risco de infarto, foi comparado o desempenho terapêutico de duas doses diárias de 110mg e 150mg de dabigatran em relação à dose ajustada de varfarina (RNI entre 2,0 e 3,0). Evidências estatísticas favoráveis ao

dabigatran foram identificadas, como taxa de desfecho primário ($p < 0.001$ para não inferioridade). A administração do dabigatran também exerceu menor risco de desfecho no grupo que recebeu dose de 150mg [Risco Relativo (RR) = 0.66; intervalo de confiança de 95% (IC 95%) = 0.53 – 0.82; $p < 0.001$]. Com relação ao principal efeito adverso, pacientes tratados com dabigatran nas doses de 110 mg e 150mg apresentaram estatisticamente menores frequências de hemorragias do que os tratados com varfarina. Além disso, a taxa de AVC hemorrágico foi inferior no grupo tratado com dabigatran (0,12% ao ano), com 110 mg de dabigatran ($p < 0,001$) e 0,10% ao ano com 150 mg de dabigatran ($p < 0,001$) em comparação ao grupo tratado com varfarina (0,38%). Foi evidente que a taxa de mortalidade anual foi superior no grupo onde a varfarina foi administrada (4,13%), em comparação com 3,75% ao ano no grupo tratado nas doses de 110 mg de dabigatran e 3,64% ao ano com 150 mg deste fármaco (15).

O rivaroxaban é um ACOD inibidor do factor Xa e aspectos farmacológicos como a absorção e excreção deste fármaco ocorrem, respectivamente, no lúmen intestinal e do túbulo renal mediada por P-gp e proteína de resistência ao câncer de mama (BCRP, codificada pelo gene *ABCG2*) (66-67). Aproximadamente 66% da dose do medicamento é biotransformado por enzimas citocromais; onde CYP3A4 (18%) e CYP2J2 (14%) são as mais importantes (67). A eliminação plasmática do rivaroxaban ocorre com meias-vidas terminais de 5 a 9 horas em indivíduos jovens e com meias-vidas terminais de 11 a 13 horas em idosos (67).

Evidências do estudo ROCKET AF (*Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation*) denotaram que este anticoagulante não é inferior à varfarina para prevenir eventos de fibrilação atrial e AVC (16). Neste ensaio clínico, que avaliou 14.264 pacientes com fibrilação atrial não valvular, o rivaroxaban foi administrado na dose diária de 20mg e comparado com pacientes que recebiam varfarina em dose ajustada. O desfecho primário ocorreu em menor frequência no grupo tratado com rivaroxaban (1,7% ao ano) do que em relação ao grupo da varfarina

(2,2% ao ano) (RR para o rivaroxaban = 0.79; IC 95% = 0.66 – 0.96; $p < 0.001$ para não inferioridade). Hemorragias intracranianas e sangramento fatal foram mais evidentes no grupo tratado com varfarina do que em relação ao grupo do rivaroxaban (0,7% vs. 0,5%, $p = 0,02$) e (0,5% vs. 0,2%, $p = 0,003$), respectivamente (16).

Assim como o rivaroxaban, o apixaban é um ACOD inibidor do factor Xa. Com relação a farmacocinética o apixaban é amplamente absorvido no intestino, sendo um substrato para P-gp e BCRP, e é largamente ligado a proteínas plasmáticas (68-70). Este medicamento é primordialmente biotransformado pelas enzimas CYP3A4 e CYP3A5 em vários subprodutos inativos, sendo o mais abundante o o-demethyl apixaban (56). Outras isoenzimas do complexo citocromal como CYP1A2 e CYP2J2 desempenham um papel menor no metabolismo do apixaban (69). A excreção ocorre pela via renal (25%) e pelas vias biliar / fecal (75%) (70).

O robusto ensaio clínico denominado ARISTOTLE (*Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation*) identificou que duas doses diárias deste fármaco demonstraram não inferioridade à varfarina na profilaxia do AVC em fibrilação atrial não valvular (71). Nesse ensaio clínico, duplo cego, que avaliou 18.201 pacientes com fibrilação atrial, foi comparado o desempenho terapêutico do apixaban (duas doses diárias de 5mg) com a varfarina (dose necessária para manutenção de RNI 2,0 – 3,0). A taxa de desfecho primário foi menor para o grupo tratado com apixaban (1,27% ao ano), em comparação com o grupo no qual a varfarina foi administrada (1,60% ao ano) (RR para o apixaban = 0.79; IC 95% = 0.66 – 0.95; $p < 0.001$ para não inferioridade e $p = 0,01$ para superioridade). Hemorragias foram mais evidentes no grupo tratado com varfarina (3,09% ao ano) do que com apixaban (2,13% ao ano) (RR = 0,69; IC 95%; 0,60 - 0,80; $p < 0,001$), e as taxas de infarto hemorrágico foram menores no grupo tratado com apixaban (0,24% ao ano) do que em comparação com a varfarina (0,47% ao ano) (RR = 0,51; IC 95%, 0,35 - 0,75; $p < 0,001$) (71).

O Edoxaban atua inibindo de forma direta o fator Xa. A absorção intestinal do

edoxaban é mediada por p-gp, e a biodisponibilidade pela administração via oral é de 62% (71-74). A maior parte das moléculas do edoxaban é excretada de forma inalterada pelos túbulos renais (70%), e este processo é novamente mediado pela P-gp (72). Apenas uma quantidade limitada de edoxaban é metabolizada pelas enzimas do citocromo, e dessa proporção, os metabolitos mais comuns são o M1, M4 e M6 (72-73).

Há também evidência de que este fármaco demonstra não inferioridade à varfarina para prevenção do AVC na fibrilação atrial não valvular (17). Em um ensaio clínico, duplo cego, com pacientes de risco para fibrilação atrial, foram administrados edoxaban nas doses de 30mg e 60mg e comparados com varfarina em dose ajustada. Participantes do estudo tratados com edoxaban apresentaram menores frequências do desfecho quando comparados com o grupo da varfarina (RR = 0,79; IC 97,5% = 0,63 - 0,99; $p < 0,001$ para não inferioridade). Essa mesma tendência foi observada para doses maiores de edoxaban ($p = 0,005$). Também foram identificadas tendências que favoreceram a terapia com edoxaban para intenção de tratar (RR = 0,87; IC 97,5% = 0,73 - 1,04; $p = 0,08$), e achados significativos com relação a menores taxas de hemorragia (RR = 0,80; IC 95% = 0,71 - 0,91; $p < 0,001$), menores taxas de mortes por etiologias cardiovasculares (RR = 0,86; IC 95% = 0,77 - 0,97; $p = 0,01$) do que em comparação com a varfarina (17).

Diferentemente dos DC, a terapêutica com ACOD não requer monitoramento laboratorial de rotina e ajustes de doses. Contudo, existe um conjunto de condições clínicas em que a dosagem dos níveis dos ACOD e exames laboratoriais são necessários, tais como: sangramento, falha no tratamento, má absorção gastrointestinal, interações medicamentosas, idade avançada, disfunção renal ou hiperfunção, extremos de peso corporal, dosagens inadequadas, avaliação da trombólise em paciente com isquemia aguda e necessidade de procedimento invasivo não planejado ou cirurgia (75,76). Avaliações de testes laboratoriais para verificar o nível de anticoagulação podem ser necessárias em

condições clínicas específicas, porém não são mandatórias como na terapia com DC (77).

Fatores que podem interferir na ação dos anticoagulantes orais diretos

Os ACOD apresentam menores taxas de interações medicamentosas quando comparados com a varfarina, no entanto, a concomitância farmacológica entre ACOD e outros medicamentos pode desencadear efeitos indesejáveis, pois alguns medicamentos podem interferir na farmacocinética do dabigatran, rivaroxaban, apixaban e edoxaban (14,56). A Tabela 1 sintetiza esse contexto, demonstrando as consequências das interações entre diferentes medicamentos e proteínas que atuam na farmacocinética dos ACOD.

As interações destacadas no quadro acima desencadeiam importantes reflexos na efetividade dos ACOD. Por exemplo, medicamentos como carbamazepina, ciclosporina, dronedarona, cetoconazol, fenitoína, rifampicina, e verapamil devem ser evitados quando a terapêutica com dabigatran estiver em curso. Um cuidado especial deve ser dado na coadministração de dabigatran com fármacos que potencializam seu efeito como a amiodarona, dronedarona, cetoconazol, quinidina, quinina e verapamil, assim como, com aqueles que reduzem o seu efeito, como os inibidores da bomba de prótons (14,56,79-82).

A concomitância da administração de medicamentos como amiodarona, cloranfenicol, ciclosporina, dronedarona, itraconazol, cetoconazol, quinina, quinidina, ritonavir e verapamil com rivaroxaban, apixaban e edoxaban deve ser evitada. Atenção especial deve ser considerada quando a terapêutica destes ACOD for simultânea com fármacos que potencializam seus efeitos como azitromicina, claritromicina, ciclosporina, diltiazem, dronedarona, itraconazol, cetoconazol, naproxeno, quinidina, ritonavir, antifúngicos sistêmicos e verapamil. Além disso, fármacos que reduzem os efeitos do ACOD, como carbamazepina, hypericum, perforatum, fenobarbital, fenitoína e rifampicina devem ser utilizados com precaução (23,56,67,69,72-73,78,83-85).

Tabela 1. Interações de diferentes medicamentos com proteínas importantes na farmacocinética dos ACOD.

Fármacos	Interação farmacocinética
Ciclosporina	Inibe P-gp
Digoxina	Inibe P-gp
Amiodarona	Inibe P-gp
Dronedarona	Inibe P-gp
Verapamil	Inibe P-gp
Quinidina	Inibe P-gp
Ritonavir	Inibe P-gp e CYP3A4
Cetoconazol	Inibe P-gp e CYP3A4
Itraconazol	Inibe P-gp e CYP3A4
Voriconazol	Inibe P-gp e CYP3A4
Posaconazol	Inibe P-gp e CYP3A4
Azitomicina	Inibe P-gp e CYP3A4
Eritromicina	Inibe P-gp e CYP3A4
Claritromicina	Inibe P-gp e CYP3A4
Rifampicina	Induz P-gp e CYP3A4
Fenitoína	Induz P-gp e CYP3A4
Carbamazepina	Induz P-gp e CYP3A4
Fenobarbital	Induz P-gp e CYP3A4

Fontes: Adaptado de Di Minno et al. (14), Nutescu et al. (56), Bounameaux e Camm (73), Kubitzka et al. (78).

Com relação a interações dietéticas com os ACOD, não há dados na literatura que informem possíveis interferências farmacocinéticas e farmacodinâmicas nesse sentido. Certas ervas e alimentos como, por exemplo, *Ginkgo biloba*, curcumin, Honokiol, chá verde, capsaicina, soja, uva, quercetina, leite de soja e sucralose podem influenciar a atividade da proteína p-gp, a qual é importante para a farmacocinética dos ACOD (14). No entanto, dado o nosso conhecimento, nenhum estudo identificou se este aspecto afeta a ação dos ACOD.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Visto a dificuldade de estabelecer doses ajustadas para a terapia com DC e do risco de hemorragias, a alternativa terapêutica dos ACOD é uma perspectiva para reduzir esses problemas. Em pacientes que apresentam dificuldades ou instabilidades de manutenção da dose da varfarina, os ACOD são bons candidatos para substituir este fármaco. Além disso, os pacientes que não se habituam a fazer exames laboratoriais de rotina ou têm dificuldade em acessar o local de monitoramento, por questões geográficas, também são bons candidatos para uso de

ACOD. A utilização de ACOD também poderia ser indicada para pacientes que apresentam dificuldades para atender os requisitos dietéticos necessários para a manutenção do efeito anticoagulante dos DC.

De forma geral, para a efetividade da anticoagulação, certos aspectos são importantes, tais como: a multidisciplinaridade profissional de atenção e acompanhamento do paciente; a conscientização do paciente quanto aos seus hábitos de vida e alimentares, observância da dose estipulada e do monitoramento laboratorial (sobretudo para a terapia com DC); a harmonia entre a conduta médica, o sistema de saúde, o monitoramento laboratorial e o paciente, com vistas à eficácia terapêutica.

Finalmente, torna-se digno de nota que a presente revisão tem como principal limitação o fato de não ser sistemática ou integrativa. No entanto, destacamos que a compilação dos estudos discutidos referentes à temática abordada poderá gerar subsídios teóricos para que futuras pesquisas, com metodologia de revisão mais criteriosa, possam ser realizadas no objetivo de explorar um tema de grande relevância na saúde pública.

REFERÊNCIAS

- (1) GUYTON, A.C; HALL, J.E. **Tratado de fisiologia médica**: Hemostasia e coagulação sanguínea. 11 ed., Rio de Janeiro: Elsevier, 2006, p. 457-468.
- (2) KEARON, C.; et al. American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). **Chest**, v. 133, n. 6, p. 454-545, 2008.
- (3) BAUER, K. New anticoagulants: anti IIa vs anti Xa - is one better ? **Journal of thrombosis and thrombolysis**, v. 21, n. 1, p. 67-72, 2006.
- (4) ALEXANDER, J.; SINGH K. Inhibition of factor Xa: a potential target for the development of new anticoagulants. **American journal of cardiovascular drugs**, v. 5, n. 5, p. 279-290, 2005.
- (5) COMEROTA, A.; RAMACCIOTTI, E. A Comprehensive Overview of Direct Oral Anticoagulants for the Management of Venous Thromboembolism. **The American Journal of the Medical Sciences**, v. 352, n. 1, p. 92-106, 2016.
- (6) WENDELBOE, A.; RASKOB, G. Global Burden of Thrombosis. **Circulation research**, v. 118, n. 9, p. 1340-1347, 2016.
- (7) HIRSH, J.; et al. Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. **Chest**, v. 119, n. 1, p. 8-21, 2001.
- (8) HIRSH, J.; et al. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Guide to Warfarin Therapy. **Circulation-Chest**, v. 107, p. 1692-1711, 2003.
- (9) KONKLE, B.A. Direct Oral Anticoagulants: Monitoring Anticoagulant Effect. **Hematology/oncology clinics of North America**, v. 30, n. 5, p. 995-1006, 2016.
- (10) OAKE, N.; et al. Anticoagulation intensity and outcomes among patients prescribed oral anticoagulant therapy: a systematic review and meta-analysis. **Canadian Medical Association journal**, v. 179, n. 3, p. 235-244, 2008.
- (11) PULIDO, T.; et al. Tratamiento de tromboembolia pulmonar aguda. **Archivos de cardiología de México**, v. 82, n. 1, p. 48-53, 2012.
- (12) BROWN, L.; BOOS, C. Atrial fibrillation and heart failure: Factors influencing the choice of oral anticoagulant. **International Journal of Cardiology**, v. 5273, n. 16, p. 32512-32518, 2016.
- (13) LOPES, R.; et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: guidelines translated for the clinician. **Journal of thrombosis and thrombolysis**, v. 26, n. 3, p. 167-174, 2008.
- (14) DI MINNO, A.; et al. Old and new oral anticoagulants: Food, herbal medicines and drug interactions. **Blood Reviews**, v. 31, n. 4, p. 193-203, 2017.
- (15) CONNOLLY, S.J.; et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. **New England Journal of Medicine**, v. 361, n. 12, p. 1139-1151, 2009.
- (16) PATEL, M.; et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. **New England Journal of Medicine**, v. 365, n. 10, p. 883-891, 2011.
- (17) GIUGLIANO, R.P.; et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. **New England Journal of Medicine**, v. 369, n. 22, p. 2093-2104, 2013.
- (18) DA LUZ, L.; et al. Efficacy and safety of the drugs used to reverse direct oral anticoagulants: a systematic review and meta-analysis. **Transfusion**, v. 57, n. 7, p. 1834-1846, 2017.
- (19) KIM, J. H.; LIM, K. M.; GWAK, H. S. New Anticoagulants for the Prevention and Treatment of Venous Thromboembolism. **Biomolecules & therapeutics**, 2017.
- (20) THAKKAR, R.N.; RATHBUN, S.W.; WRIGHT, S.M. Role of Direct Oral Anticoagulants in the Management of Anticoagulation. **Southern medical journal**, v. 110, n. 4, p. 293-299, 2017.
- (21) AMERENA, J.; RIDLEY, D. An Update on Anticoagulation in Atrial Fibrillation. **Heart, Lung and Circulation**, v. 26, n. 9, p. 911-917, 2017.
- (22) OWENS, R.; KABRA, R.; OLIPHANT, C. Direct oral anticoagulant use in nonvalvular atrial fibrillation with valvular heart disease: a systematic review.

- Clinical Cardiology**, v.40, n. 6, p. 407-412, 2017.
- (23) RUFF, C.T.; et al. Evaluation of the novel factor Xa inhibitor edoxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation: Design and rationale for the Effective anticoagulation with factor Xa next generation in Atrial Fibrillation–Thrombolysis In Myocardial Infarction study 48 (ENGAGE AF–TIMI 48). **American heart journal**, v. 160, n. 4, p. 635-641. e2, 2010.
- (24) ZALEWSKI, J.; UNDAS, A. Antithrombotic management in patients with percutaneous coronary intervention requiring oral anticoagulation. **Postępy w Kardiologii Interwencyjnej**, v. 12, n. 4, p. 290-302, 2016.
- (25) GEERTS, W.; et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). **Chest**, v. 133, n. 6, p. 381-453, 2008.
- (26) SINGER, D.E.; et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). **Chest**, v. 133, n. 6, p. 546-592, 2008.
- (27) WEITZ, J.; HIRSH, J.; SAMAMA, M. **New antithrombotic drugs**: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. 8th ed, v. 133, p. 234-256, 2008.
- (28) KAILAS, S., THAMBULURU, S. Efficacy and Safety of Direct Oral Anticoagulants Compared to Warfarin in Prevention of Thromboembolic Events Among Elderly Patients with Atrial Fibrillation. **Cureus**, v. 8, n. 10, p. 1-7, 2016.
- (29) O'CONNOR, C.T.; KIERNAN, T.J.; YAN, B.P. The genetic basis of antiplatelet and anticoagulant therapy: A pharmacogenetic review of newer antiplatelets (clopidogrel, prasugrel and ticagrelor) and anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban and edoxaban). **Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology**, v. 13, n. 7, p. 725-739, 2017.
- (30) BURNETT, A.; et al. Guidance for the practical management of the direct oral anticoagulants (DOACs) in VTE treatment. **Journal of thrombosis and thrombolysis**, v. 41, n. 1, p. 206-232, 2016.
- (31) SKELLEY, J.; WHITE, C.; THOMASON, A. The use of direct oral anticoagulants in inherited thrombophilia. **Journal of Thrombosis and Thrombolysis**, v. 43, n. 1, p. 24-30, 2017.
- (32) WIGLE, P.; et al. Updated Guidelines on Outpatient Anticoagulation. **Am Fam Physician**, v. 87, n. 8, p. 558A-558F, 2013.
- (33) WITT, D.M.; et al. Guidance for the practical management of warfarin therapy in the treatment of venous thromboembolism. **Journal of thrombosis and thrombolysis**, v. 41, n. 1, p. 187-205, 2016.
- (34) OKUMURA, K.; et al. Special considerations for therapeutic choice of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants for Japanese patients with nonvalvular atrial fibrillation. **Clinical Cardiology**, v.40, n.2, p.126-131, 2016.
- (35) AMIN, A. Choosing Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants: Practical Considerations We Need to Know. **The Ochsner Journal**, v. 16, n. 4, p. 531-541, 2016.
- (36) VAN WALRAVEN, C.; et al. The effect of hospitalization on oral anticoagulation control: a population-based study. **Thrombosis research**, v. 119, n. 6, p. 705-714, 2007.
- (37) WIEDERMANN, C.J.; STOCKNER, I. Warfarin-induced bleeding complications -clinical presentation and therapeutic options. **Thrombosis Research**, v. 122, n. 2, p. 13-18, 2008.
- (38) DALE, B.; CHAN, N.; EIKELBOOM, J. Laboratory measurement of the direct oral anticoagulants. **British Journal of Haematology**, v. 172, n. 3, p. 315-336, 2016.
- (39) ANSELL, J.; et al; American College of Chest Physicians. Pharmacology and Management of the Vitamin K Antagonists. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). **Chest**, v. 133, n. 6, p.160-198, 2008.
- (40) ROMANO, E.; et al. Como iniciar a anticoagulação e sua duração. **Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado São Paulo**, v. 16, n. 4, p. 256-263, 2006.

- (41) LIMA, N. Varfarina: uma revisão baseada na evidência das interações alimentares e medicamentosas. **Revista Portuguesa de Clínica Geral**, v. 24, p. 475-826, 2008.
- (42) JACOBS, L.G. Warfarin pharmacology, clinical management, and evaluation of hemorrhagic risk for the elderly. **Cardiology clinics**, v. 26, n. 2, p. 157-167, 2008.
- (43) TELES, J.S.; FUKUDA, E.Y.; FEDER, D. Varfarina: perfil farmacológico e interações medicamentosas com antidepressivos. **Einstein**, v. 10, n. 1, p. 110-115, 2012.
- (44) ZHANG, K.; YOUNG, C.; BERGER, J. Administrative claims analysis of the relationship between warfarin use and risk of hemorrhage including drug-drug and drug-disease interactions. **Journal of Managed Care Pharmacy**, v. 12, n. 8, p. 640-648, 2006.
- (45) DAVIS, N.J.; et al. Impact of adherence, Knowledge, and quality of life on anticoagulation control. **The Annals of Pharmacotherapy**, v. 39, n. 4, p. 632-636, 2005.
- (46) GUIMARAES, J.; ZAGO, A.J. Anticoagulação ambulatorial. **Revista do Hospital de Clínicas Porto Alegre**, v. 27, n. 1, p. 30-38, 2007.
- (47) LEITE, P.; MARTINS, M.; CASTILHO, R. Review on mechanisms and interactions in concomitant use of herbs and warfarin therapy. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 83, p. 14-21, 2016.
- (48) BAKER, W.; JOHNSON, S. Pharmacogenetics and oral antithrombotic drugs. **Current Opinion in Pharmacology**, v. 27, p. 38-42, 2016.
- (49) WYSOWSKY, D.K.; NOURJAH, P.; SWARTZ, L. Bleeding complications with warfarin use: a prevalent adverse effect resulting in regulatory action. **Archives of Internal Medicine**, v. 167, n. 13, p. 1414-1419, 2007.
- (50) SCHWARZ, U.I.; et al. Genetic Determinants of Response to Warfarin during Initial Anticoagulation. **The New England journal of medicine**, v. 358, n. 10, p. 999-1008, 2008.
- (51) GAGE, B.F. Pharmacogenetics-Based Coumarin Therapy. **American Society of Hematology Education Program**, v. 105, n. 1, p. 467-473, 2006.
- (52) GAGNE, J.J.; MAIO, V.; RABINOWITZ, C. Prevalence and predictors of potential drug-drug interactions in Regione Emilia-Romagna, Italy. **Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics**, v. 33, n. 2, p. 141-151, 2008.
- (53) JOHNSON, J.A.; et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guidelines for CYP2C9 and VKORC1 genotypes and warfarin dosing. **Clinical Pharmacology and Therapeutics**, v. 90, n. 4, p. 625-629, 2011.
- (54) BUNGARD, T.J.; et al. Evaluation of a multi staged professional development course for practising pharmacists in anticoagulation management. **International Journal of Pharmacy Practice**, v. 20, n. 2, p. 107-117, 2012.
- (55) ANG, Y.; BAJOREK, B. New oral anticoagulants in practice: pharmacological and practical considerations. **American Journal of Cardiovascular Drugs**, v. 14, n. 3, p. 175-189, 2014.
- (56) NUTESCU, E.; CHUATRISORN, I.; HELLENBART, E. Drug and dietary interactions of warfarin and novel oral anticoagulants: an update. **Journal of thrombosis and thrombolysis**, v. 31, n. 3, p. 326-343, 2011.
- (57) AGENO, W.; et al. Oral anticoagulant therapy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. **Chest**, v. 141, n. 2, p. e44S-e88S, 2012.
- (58) MILLER, C.S.; et al. Meta-analysis of efficacy and safety of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) versus warfarin in patients with atrial fibrillation. **The American journal of cardiology**, v. 110, n. 3, p. 453-460, 2012.
- (59) HOLBROOK, A.; et al. Evidence-based management of anticoagulant therapy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. **Chest**, v. 141, n. 2, p. e152S-e184S, 2012.
- (60) VLIEG, A.V.H.; et al. The venous thrombotic risk of oral contraceptives,

- effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. **Bmj**, v. 339, p. b2921, 2009.
- (61) WHITE, P.J. Patient factors that influence warfarin dose response. **Journal of Pharmacy Practice**, v. 23, n. 3, p. 194-204, 2010.
- (62) HARENBERG, J. Development of new anticoagulants: present and future. **Seminars in thrombosis and hemostasis**, v. 34, n. 8 p. 779-793, 2008.
- (63) HANKEY, G.J.; EIKELBOOM, J.W. Dabigatran etexilate: a new oral thrombin inhibitor. *Circulation*. v. 123, p. 1436-50, 2011.
- (64) STANGIER, J.; et al. The pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatran etexilate, a new oral direct thrombin inhibitor, in healthy male subjects. **British journal of clinical pharmacology**, v. 64, n. 3, p. 292-303, 2007.
- (65) EBNER, T.; WAGNER, K.; WIENEN, W. Dabigatran acylglucuronide, the major human metabolite of dabigatran: in vitro formation, stability and pharmacological activity. **Drug metabolism and disposition**, v. 38, n. 9, p. 1567-75, 2010.
- (66) GNOTH, M.J.; et al. In vitro and in vivo P-glycoprotein transport characteristics of rivaroxaban. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 338, n. 1, p. 372-380, 2011.
- (67) MUECK, W.; et al. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of rivaroxaban. **Clinical pharmacokinetics**, v. 53, n. 1, p. 1-16, 2014.
- (68) ALBERTS, M. J.; et al. Das leisten die neuen Antikoagulanzen. **Lancet Neurol**, v. 11, p. 1066-81, 2012.
- (69) WANG, L.; et al. In vitro assessment of metabolic drug-drug interaction potential of apixaban through cytochrome P450 phenotyping, inhibition, and induction studies. **Drug Metabolism and Disposition**, v. 38, n. 3, p. 448-58, 2010.
- (70) RAGHAVAN, N.; et al. Apixaban metabolism and pharmacokinetics following oral administration to humans. **Drug metabolism and disposition**, v. 37, n. 1, p. 74-81, 2008.
- (71) GRANGER, C.B.; et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. **New England Journal of Medicine**, v. 365, n. 11, p. 981-992, 2011.
- (72) BATHALA, M.S.; et al. Pharmacokinetics, biotransformation, and mass balance of edoxaban, a selective, direct factor Xa inhibitor, in humans. **Drug Metabolism and Disposition**, v. 40, n. 2, p. 2250-5, 2012.
- (73) BOUNAMEAUX, H.; CAMM, A. Edoxaban: an update on the new oral direct factor Xa inhibitor. **Drugs**, v. 74, n. 11, p. 1209-1231, 2014.
- (74) MATSUSHIMA, N.; et al. Bioavailability and safety of the factor Xa inhibitor edoxaban and the effects of quinidine in healthy subjects. **Clinical pharmacology in drug development**, v. 2, n. 4, p. 358-366, 2013.
- (75) CUKER, A.; SIEGAL, D. Monitoring and reversal of direct oral anticoagulants. **ASH Education Program Book**, v. 2015, n. 1, p. 117-124, 2015.
- (76) WRIGHT, C.; BROWN, R.; CUKER, A. Laboratory measurement of the direct oral anticoagulants: Indications and impact on management in clinical practice. **International Journal of Laboratory Hematology**, v. 39, n. S1, p. 31-36, 2017.
- (77) DOUXFILS, J.; GOSSELIN, R.C. Laboratory Assessment of Direct Oral Anticoagulants. In: **Seminars in thrombosis and hemostasis**, v. 43, n. 3, p. 277-290, 2017.
- (78) KUBITZA, D.; et al. Effect of hepatic impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of a single dose of rivaroxaban, an oral, direct Factor Xa inhibitor. **British journal of clinical pharmacology**, v. 76, n. 1, p. 89-98, 2013.
- (79) BLECH, S.; et al. The metabolism and disposition of the oral direct thrombin inhibitor, dabigatran, in humans. **Drug metabolism and disposition**, v. 36, n. 2, p. 386-99, 2007.
- (80) SCAGLIONE, F. New oral anticoagulants: comparative pharmacology with vitamin K antagonists. **Clinical pharmacokinetics**, v. 52, n. 2, p. 69-82, 2013.

- (81) EISERT, W.G.; et al. Dabigatran: an oral novel potent reversible nonpeptide inhibitor of thrombin. **Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology**, v. 30, n. 10, p. 1885-1889, 2010.
- (82) HÄRTTER, S.; et al. Oral bioavailability of dabigatran etexilate (Pradaxa®) after co-medication with verapamil in healthy subjects. **British journal of clinical pharmacology**, v. 75, n. 4, p. 1053-1062, 2013.
- (83) LIPPI, G.; FAVALORO, E.J.; MATTIUZZI, C. Combined administration of antibiotics and direct oral anticoagulants: a renewed indication for laboratory monitoring?. In: **Seminars in thrombosis and hemostasis**. Thieme Medical Publishers, v. 40, n. 7, p. 756-65, 2014.
- (84) CABRAL, K.P. Pharmacology of the new target-specific oral anticoagulants. **Journal of thrombosis and thrombolysis**, v. 36, n. 2, p. 133-140, 2013.
- (85) MENDELL, J.; et al. Drug-drug interaction studies of cardiovascular drugs involving P-glycoprotein, an efflux transporter, on the pharmacokinetics of edoxaban, an oral factor Xa inhibitor. **American Journal of Cardiovascular Drugs**, v. 13, n. 5, p. 331-342, 2013.

Enviado: 13/04/2017

Revisado: 04/08/2017

Aceito: 11/08/2017