

Serviço de Sangue/Medicina Transfusional

Edgar Cardoso

Interno do 4º ano do Internato Complementar de Imuno-hemoterapia

Diretora de Serviço: Drª Anabela Barradas

Orientador de Formação: Dr António Barra

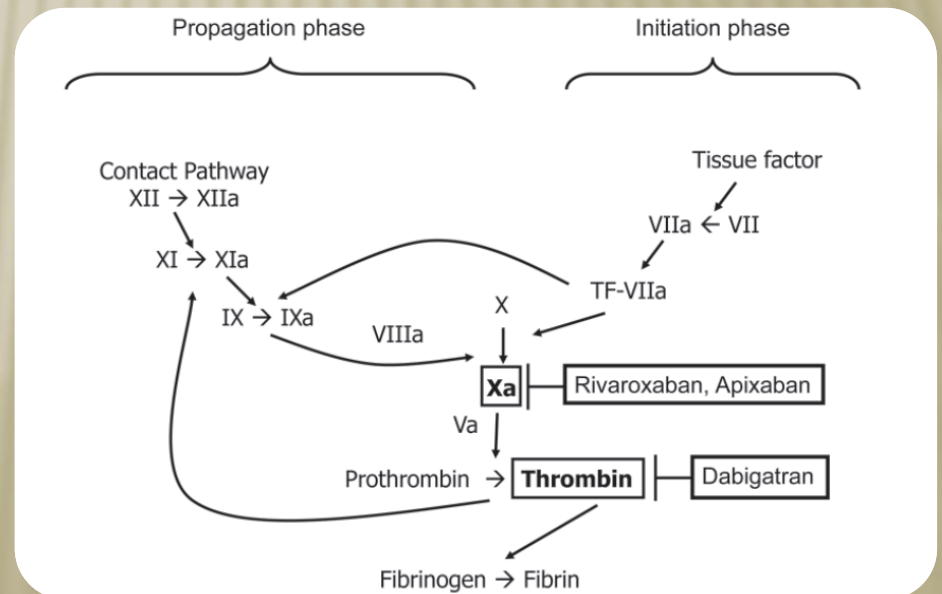
NOVOS ANTICOAGULANTES ORAIS CONTROLO DA HEMORRAGIA IATROGÉNICA



Amadora, 18 de Setembro de 2014

RESUMO

1. Novos anticoagulantes orais (NACO)
2. O doente que sangra sob NACO
3. Concentrado de complexo protrombínico
4. Experiência com Octaplex[®] no HFF



ANTICOAGULAÇÃO

- ✘ Tromboembolismo Venoso (TEV)
 - Trombose Venosa Profunda (TVP)
 - Embolia Pulmonar (EP)
- ✘ Importante problema de saúde pública (mundial)
 - 540.000 mortes/ano (União Europeia)
- ✘ Impacto em termos de:
 - Morbilidade
 - Mortalidade
 - Consumo de recursos

ANTICOAGULAÇÃO

- ✘ Primeira publicação de uso de heparina em 1937
 - Tratamento de TEP
- ✘ Únicas alternativas (durante décadas)
 - Antagonistas da Vit K (Varfarina e Acenocumarol)
 - Heparinas
- ✘ Nos anos 70 → HBPM
- ✘ Em 2011 → Dabigatrano aprovado nos EUA (FA não-valvular e fatores de risco adicionais)

O ANTICOAGULANTE “IDEAL”

1. Administração oral (1cp/dia)
2. Eficácia na redução de eventos TE
3. Farmacocinética previsível e $T_{1/2}$ curto
4. ↓ Taxa de eventos hemorrágicos
5. Sem necessidade de monitorização
6. Sem necessidade de ajuste de dose
7. Sem interações (fármacos ou dieta)
8. ↓ Ligação às proteínas plasmáticas
9. Inibição dos fatores de coagulação ativados

ANTAGONISTAS DA VIT K

Limitações importantes:

- × Estreita janela terapêutica
- × Variabilidade de ação individual
- × Resistências genéticas
- × Interferência de fármacos e alimentação
- × Necessidade de monitorização regular – manter doentes em níveis terapêuticos adequados

NOVOS ANTICOAGULANTES ORAIS (NACO)

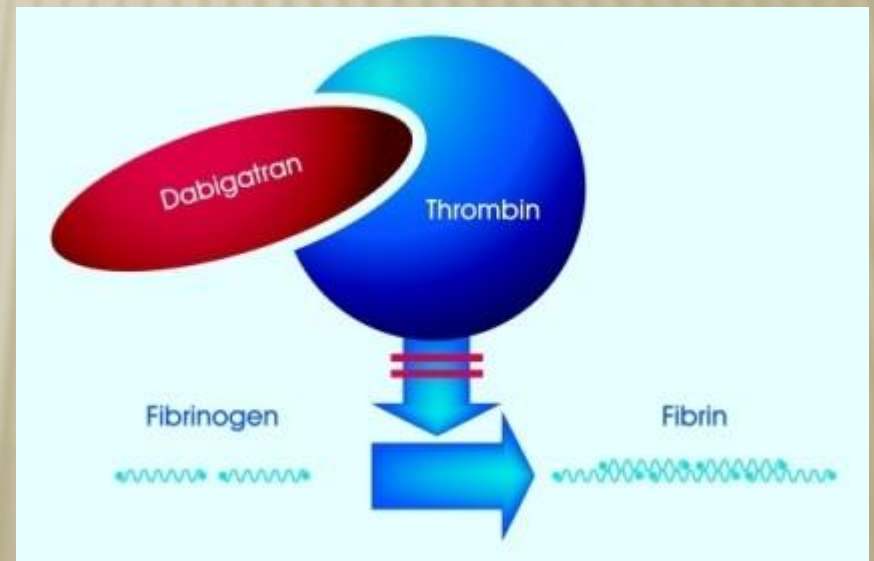
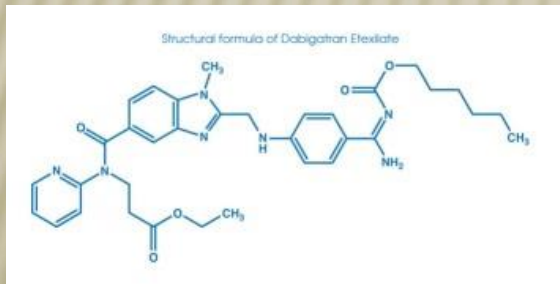
- × Dabigatrano (Pradaxa[®], Boehringer[®])
- × Rivaroxabano (Xarelto[®], Bayer[®])
- × Apixabano (Eliquis[®], Pfizer[®])

Classificação segundo Mecanismo
de ação

- × Atividade antitrombina
- × Atividade anti-Xa

DABIGATRANO

- ✘ Ação direta antitrombina
- ✘ Une-se diretamente à trombina (livre ou unida à fibrina) e bloqueia as ações com os seus substratos



DABIGATRANO - INDICAÇÕES

- ❑ Prevenção do AVC e embolismo sistémico em doentes adultos com FANV, com um ou mais fatores de risco, tais como:
 - ✘ AVC ou AIT prévios;
 - ✘ Idade \geq 75 anos;
 - ✘ IC sintomática (NYHA Classe $>$ II);
 - ✘ Diabetes mellitus;
 - ✘ Hipertensão;

- ❑ Posologia: 150mg (2id);

DABIGATRANO – INDICAÇÕES

- Prevenção primária de fenômenos TE venosos em doentes adultos submetidos a artroplastia eletiva total da anca ou do joelho
- × Posologia
 - Uma cápsula (110 mg), po, 1-4 h após cirurgia
 - Posteriormente com 220 mg (2x110 mg, 1id) durante 10 dias (joelho) ou 28-35 dias (anca)

DABIGATRANO - CONTRAINDICAÇÕES

- × Hipersensibilidade
- × Compromisso renal grave (ClCr < 30 mL/min)
- × Hemorragia ativa clinicamente significativa
- × Condições que constituam fator de risco significativo para hemorragia Major
- × Tratamento concomitante com outros anticoagulantes
- × Doença hepática grave
- × Tratamento concomitante com cetoconazol sistêmico, ciclosporina, itraconazol ou dronedarona
- × Próteses valvulares cardíacas que requeiram tratamento anticoagulante

DABIGATRANO NA CIRURGIA

- ✘ Se intervenção cirúrgica urgente, interromper toma de Dabigatrano → Adiar, se possível, 12h após última toma
- ✘ Se não puder ser adiado → Risco hemorrágico acrescido (ponderar urgência da intervenção)

FR (CICr em ml/min)	Semivida estimada (h)	Interrupção antes de cirurgia eletiva	
		Cir Major ou Risco hemorrágico alto	Risco Normal
>80	13	2 dias antes	24h antes
50-80	15	2-3 dias antes	1-2 dias antes
30-50	18	4 dias antes	>48h antes

AVALIAÇÃO LABORATORIAL

Testes de coagulação de rotina (TP, aPTT e TT) → avaliação qualitativa (consoante o NACO em causa)

- Intervalo de tempo desde última toma
- Função renal e outros dados clínicos
- Testes específicos não disponíveis na rotina!

DABIGATRANO – TESTES DE COAGULAÇÃO

Testes específicos (não disponíveis na rotina):

- ❑ TT (relação direta com concentração plasmática de Dabigatrano, se usado dTT - Hemoclot[®])
- ❑ T de coagulação da ecarina
- ❑ Teste cromogénico da ecarina (quantifica concentração plasmática do dabigatrano)

DABIGATRANO – TESTES DE COAGULAÇÃO

Valores limite do teste de coagulação em vale, associados a risco ↑ de hemorragia (150mg, 2id)

Teste (valor em vale, colheita 10-16h após última toma)	
TTd (ng/ml)	>200
TCE (vezes sup ao N)	>3
aPTT (vezes sup N)	>2
INR	Não deve ser valorizado

DABIGATRANO – COMPLICAÇÕES HEMORRÁGICAS

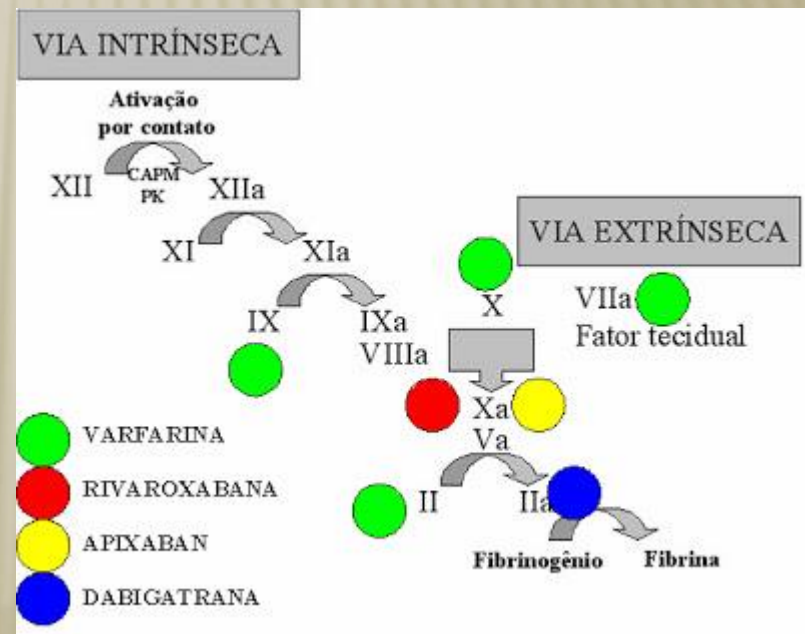
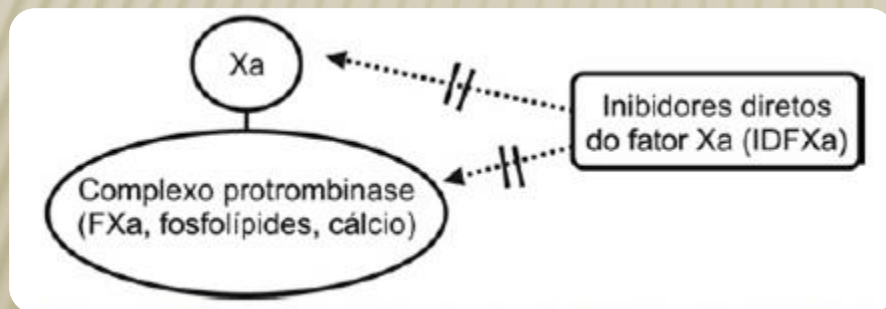
- ❑ Descontinuar terapêutica e investigar origem da hemorragia
- ❑ Hemostase cirúrgica e reposição de volume (quando indicado)
- ❑ Excreção predominantemente renal - manter diurese
- ❑ Baixa ligação às proteínas plasmáticas – Diálise
- ❑ Transfusão de Componentes Sanguíneos
- ❑ Uso de CPP, aCCP, rFVIIa ou concentrados de FII, FIX ou FX (estudos muito limitados, quanto a utilidade e possível risco de TE *rebound*)

DABIGATRANO

	Dabigatran
Mecanismo	Pró-fármaco
Ação	Direta, reversível
Biodisponibilidade (%)	6,5
Alvo	F IIa (livre e ligado)
T max	2-3h
Lig P Plasm (%)	35
T ½ (h)	12-14
Eliminação Renal	80
Dose Terapêutica	150mg 2id (ou 110mg 2id)
Monitorização	não

RIVAROXABANO, APIXABANO E EDOXABANO

- ✘ Ação direta anti-Xa
- ✘ Une-se diretamente ao sítio ativo do F Xa



RIVAROXABANO - INDICAÇÕES

- ❑ Prevenção do AVC e do embolismo sistémico em doentes adultos com FANV, com um ou mais fatores de risco, tais como: ICC, HTA, idade ≥ 75 anos, diabetes mellitus, antec de AVC ou AIT
- ❑ Posologia: 20mg (id);
- ❑ Tratamento da trombose venosa profunda (TVP) e embolismo pulmonar (EP) e prevenção da TVP recorrente e EP em adultos
- ❑ Posologia: 15mg (2id, por 3 semanas), depois 20mg (id)

RIVAROXABANO - INDICAÇÕES

- ❑ Prevenção de eventos aterotrombóticos em doentes adultos após SCA, com biomarcadores cardíacos elevados (concomitantemente com antiagregação ou antiagregação dupla: AAS isoladamente; ou AAS mais clopidogrel ou ticlopidina)
- ❑ Posologia: 2,5mg (2id, até 12 meses);

RIVAROXABANO

	Rivaroxabano
Mecanismo	Substância ativa
Ação	Direta, reversível
Biodisponibilidade (%)	80%
Alvo	F Xa (livre e ligado)
T max	2-4h
Lig P Plasm (%)	93
T ½ (h)	7-12
Eliminação Renal	33
Dose Terapêutica.	20mg id (ou 15mg id)
Monitorização	não

APIXABANO - INDICAÇÕES

- ❑ Prevenção do AVC e embolismo sistêmico em doentes adultos com FANV, com um ou mais fatores de risco, tais como:
 - ✗ AVC ou AIT prévios;
 - ✗ Idade ≥ 75 anos;
 - ✗ IC sintomática (NYHA Classe $>II$);
 - ✗ Diabetes mellitus;
 - ✗ Hipertensão;

- ❑ Posologia: 5mg (2id);

APIXABANO – REDUÇÃO DE DOSE

Critérios para dose de 2,5 mg de ELIQUIS® duas vezes por dia

Idade ≥ 80 anos

Peso Corporal ≤ 60 kg

Creatinina sérica $\geq 1,5$ mg/dL
(133 micromol/L)

Pelo menos 2
características



Eliquis®
2,5 mg duas vezes
por dia

Apenas compromisso renal
grave (depuração da
creatinina 15-29 mL/min)



Eliquis®
2,5 mg duas vezes
por dia

APIXABANO

	Apixabano
Mecanismo	Substância ativa
Ação	Direta, reversível
Biodisponibilidade (%)	50%
Alvo	F Xa (livre e ligado)
T max	3-4h
Lig P Plasm (%)	87
T ½ (h)	8-14
Eliminação Renal	27
Dose Terapêutica.	5mg 2id (ou 2,5mg 2id)
Monitorização	não

NACO – TESTES DE COAGULAÇÃO

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
aPTT	↑↑	↑ (↑)	(↑)
Prothrombin time (PT)	↑	↑ to ↑↑	↑
Quick	↓	↓ to ↓↓	↓
INR	(↑)	↑ to ↑↑	↑
Thrombin time (TT)	↑↑↑↑	↔	(↑)
Ecarin clotting time (ECT)	↑↑↑↑	↔	↔
Anti-Xa activity	↔ to ↑	↑↑↑	↑↑↑
Peak-level test ^a	aPTT	Anti-Xa activity (PT, aPTT)	Anti-Xa activity (PT, aPTT)
Trough level test ^b	TT	Anti-Xa activity	Anti-Xa activity
Drug-specific test systems	Hemoclot [®]	Anti-Xa activity (calibrated)	Anti-Xa activity (calibrated)

INIBIDORES DIRETOS DO F Xa

- ❑ aPTT: pouca sensibilidade e grande variabilidade entre testes diferentes
- ❑ TP apresenta prolongamento (mais sensível para Rivaroxabano; avaliação semi-quantitativa); INR inadequado para avaliação da atividade anti-Xa
- ❑ Testes cromogénicos para avaliação da atividade anti-Xa (calibradores específicos para cada um dos inibidores)

	Varfarina	Dabigatrano	Rivaroxabano	Apixabano
Mecanismo	Subst ativa	Pró-fármaco	Subst ativa	Subst ativa
Ação	Indireta, revers	Direta, revers	Direta, revers	Direta, revers
Biodisponib.	>80%	6,5%	80%	50%
Alvo	Redução de epóxido a Vit K	F IIa (livre e ligado)	F Xa (livre e ligado)	F Xa (livre e ligado)
T max	1-3 dias	2-3h	2-4h	3-4h
Lig P Plasm (%)	99	35	93	87
T ½ (h)	37-50	12-14	7-12	8-14
Elim Renal	0	80	33	27
Dose Terap.	Segundo INR	150mg 2id (ou 110mg 2id)	20mg id (ou 15mg id)	5mg 2id (ou 2,5mg 2id)
Monitorização	INR	não	não	não

NACO – CARATERÍSTICAS EM RESUMO

1. Alvos específicos (inibição direta, seletiva e reversível)
2. Início de ação rápido
3. Semi-vidas curtas
4. Poucas interações medicamentosas ou dietéticas
5. Uso de doses padronizadas (ajustada mediante a função renal)
6. Janelas terapêuticas amplas
7. Sem indicação para monitorização por rotina

NACO – O DOENTE QUE SANGRA

- ❑ Por enquanto → sem antídoto disponível!
- ❑ Tratamentos mais efetivos: suspensão da medicação anticoagulante (Rivaroxabano) e diálise (Dabigatrano)
- ✓ Hemorragia “life-threatening” ou refratária → pode estar recomendado o uso de concentrados de complexo protrombínicos ou rFVIIa (benefício apenas em estudos *in vitro*)

REVIEW

Clinical review: Clinical management of new oral anticoagulants: a structured review with emphasis on the reversal of bleeding complications

Alejandro Lazo-Langner^{*1,2}, Eddy S Lang³ and James Douketis⁴

Agent	Doses tested in human studies	Dabigatran etexilate	Rivaroxaban or Apixaban ^a
Four-factor prothrombinase complex concentrate (Beriplex, Octaplex)	12.5 to 100 IU/kg 50 IU/kg is the only dose tested <i>in vivo</i> in humans	<u>Possibly beneficial</u>	<u>Probably beneficial</u>
Activated four-factor prothrombinase complex concentrate (FEIBA)	20 to 160 IU/kg	<u>Probably beneficial</u>	<u>Probably beneficial</u>
Recombinant activated factor VII (Novoseven, Niasase)	20 to 500 µg/kg	<u>Possibly beneficial</u>	<u>Possibly beneficial</u>
Fresh frozen plasma	Not applicable	<u>Probably ineffective</u>	<u>Probably ineffective</u>
Cryoprecipitate	Not applicable	Probably ineffective	Probably ineffective
Three-factor prothrombinase complex concentrate	No data available	No available evidence	No available evidence
Antifibrinolytic agents (Aminocaproic acid-Amicar; Tranexamic acid-Cyklokapron) ^b	No data available	No available evidence	No available evidence

NACO – O DOENTE QUE SANGRA



- ❑ Controlo local
- ❑ Terapêutica de suporte
- ❑ Testes laboratoriais (hemograma, FR, FH e coagulação)
- ❑ Repetir cada 4h ou até controlar hemorragia

Considerar diálise (se Dabigatrano);
Considerar T de Conc Plaquetário, se terapêutica antiagregante



Carvão ativado
(consoante tempo desde última toma)



Equacionar ativação de
Protocolo de
Transfusão Maciça



NACO – O DOENTE QUE SANGRA



Hemorragia refratária



Se sob Dabigatrano:
FEIBA® 50UI/Kg ev



Hemorragia refratária



rFVIIa 90mcg/Kg ev



Se sob Rivaroxabano ou
Apixabano:
Octaplex® 50UI/Kg ev



Hemorragia refratária



rFVIIa 90mcg/Kg ev

CONCENTRADO DE COMPLEXO PROTROMBÍNICO

- ❑ 2005 → Introdução na prática clínica do nosso hospital (Octaplex[®], Octapharma[®])



CONSTITUIÇÃO DO OCTAPLEX®

Componentes	Quantidade por frasco
Proteína Total	260-820 mg
F II	280-760 UI
F VII	180-480 UI
F IX	500 UI
F X	360-600 UI
Prot C	260-620 UI
Prot S	240-640 UI

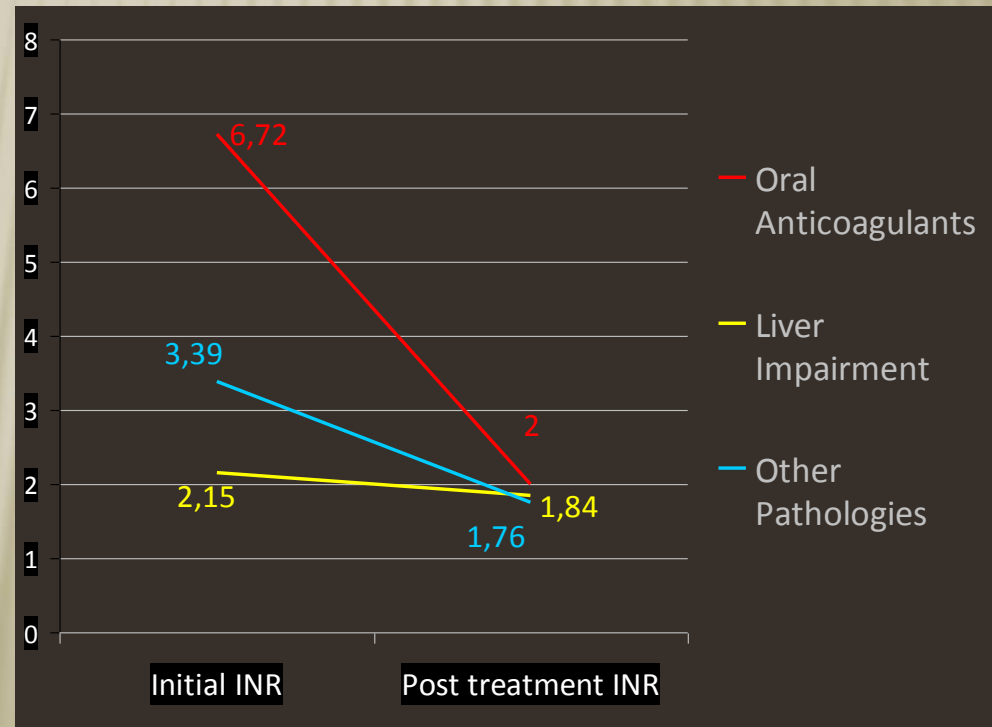
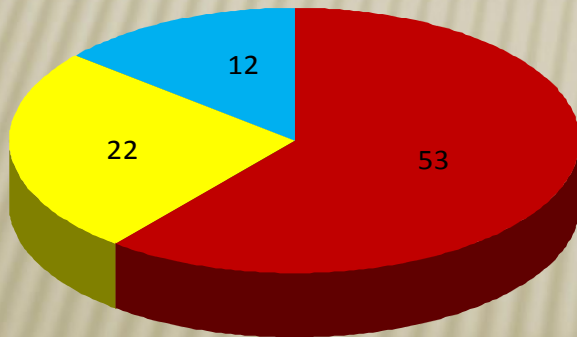
INDICAÇÕES (OCTAPLEX®)

- 1) Tratamento e prevenção da hemorragia durante a terapêutica com antagonistas da Vit K (dose dependente de INR inicial e desejado)
- 2) Hemorragia e profilaxia peri-cirúrgica na deficiência congênita de F II ou F X, quando o concentrado com o fator específico não esteja disponível

CONCENTRADO DE COMPLEXO PROTROMBÍNICO

2005 a 2010 – Estudaram-se 87 doentes com idades compreendidas entre os 18 e 85 anos (média 66,5 anos de idade)

Octaplex® (number of patients 2005-2010)



CONCENTRADO DE COMPLEXO PROTROMBÍNICO

- ❑ Nos primeiros 6 meses de 2014 → 13 pedidos
- ❑ 12 dos quais → doentes hipocoagulados (6 dos quais ♂); média de 75,9 anos de idade (64-89)
- ❑ Apenas um deles sob NACO (Dabigatrano); 11 sob varfarina
- ❑ 9 pedidos por hemorragia/hematoma; 3 pedidos pré-cirurgia/procedimento

NACO - DESAFIOS

- ❑ Avaliação do potencial risco hemorrágico antes de intervenções de ↑ risco (NC, trombólise em caso de AVC isquêmico)
- ❑ Avaliação de falta de eficácia (quando ocorre TE, por falta de adesão terapêutica, por ex)
- ❑ Avaliação do risco hemorrágico (se DR, dose excessiva ou interação medicamentosa)
- ❑ Necessidade de reversão imediata (cirurgia emergente ou hemorragia major) → Antídoto

A RETER...

- ✓ O número de doentes sob NACO tem tendência a crescer (perfil favorável de risco/benefício, face aos antagonistas da Vit K)
- ✓ Neste momento, sem testes específicos de coagulação (de rotina), que permitam, de forma rápida, perceber o risco hemorrágico
- ✓ Em caso de hemorragia não severa, uma estratégia “wait and see” pode ser aceitável, e até recomendada
- ✓ Dados que recomendam o uso de CCP ou rFVIIa são muito limitados, e o seu uso é, por agora, sempre “*off-label*”
- ✓ Importância da multidisciplinaridade hospitalar face a novos desafios na necessidade de reversão imediata do efeito anticoagulante

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Garcia D., Libby E., Crowther M.A.; “The new oral anticoagulants”; *Blood* 2010;115; 15-20
2. Steiner T., Bohm M., et al; “Recomendations for the emergency management of complications associated with the new direct oral anticoagulants (DOACs), apixaban, dabigatran and rivaroxaban”; *Clin Res Cardiol* (2013); 102; 399-412
3. Kreuziger L., Keenan J.; “Management of the bleeding patient receiving new oral anticoagulants: a role for prothrombin complex concentrates”; *Biomed Research International* (2014); article ID 583794
4. Turpie A (2008) New oral anticoagulants in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 29:155-165
5. Bounameaux H (2009) The novel anticoagulants: entering a new era. *Swiss Med Wkly* 139:60-64
6. Ufer M (2010) Comparative efficacy and safety of the novel oral anticoagulants dabigatran, rivaroxaban and apixaban in preclinical and clinical development. *Thromb Haemost* 103:1-14
7. *Pradaxa - Resumo das Características do Medicamento. Boehringer Ingelheim. Versao atual*

O SERVIÇO DE SANGUE/MEDICINA TRANSFUSIONAL

Médicos do Quadro

- Anabela Barradas (Diretora do Serviço; CS)
- António Barra (MBMS; AHG)
- Carolina Melo e Costa (AH)

Internos de IHT

- Catarina Nunes (1º ano)
- Cheila Plácido (1º ano)
- Edgar Cardoso (4º ano)

Administrativos

- Cristina Barata
- Sónia Costa
- Telma Neves

Auxiliares de ação médica

- Elisabete Delgado
- Teresa Rodrigues
- Virgínia Duarte

TACSP:

- Fernanda Pereira (TC)
- Regina Ferreira (TSC)
- Alberto Simões
- António Fernandes
- Beatriz Venâncio
- Cinthia Santos
- Diana Magalhães
- Hermínio Moura
- Inês Silva
- Luís Santos
- Marcus Mota
- Sandra Rebelo