

Uso de Terapia Anticoagulante em Obesos: Qual a Evidência da Dose Ideal?

Use of Anticoagulant Therapy in Obese People: What is the Evidence for the Ideal Dose?

Marcia M. Noya-Rabelo,^{1,2,3}  Eduardo Novaes,¹ Renata Moll-Bernardes,² Olga Souza²

Hospital Aliança,¹ Salvador, BA – Brasil

Instituto D'Or de Ensino e Pesquisa (IDOR),² Salvador, BA – Brasil

Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP),³ Salvador-BA – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Fondaparinux versus Enoxaparina no Tratamento de Pacientes Obesos com Síndrome Coronariana Aguda

Dados da Organização Mundial de Saúde apontam para mais de 1 bilhão de pessoas no mundo, uma a cada oito, com obesidade.¹ No Brasil, segundo pesquisa da Vigilância de Fatores de Risco de Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (VIGITEC), uma a cada quatro pessoas da população adulta é obesa.² Obesidade é definida por índice de massa corporal (IMC) maior ou igual a 30 kg/m², enquanto obesidade mórbida é considerada para aqueles com IMC acima de 40 kg/m². Dados epidemiológicos também pontuam alta prevalência de doença coronariana na população brasileira estimada em 5 a 8%.³

Embora as taxas de obesidade atinjam proporções epidêmicas em todo o mundo, a literatura médica carece de dados precisos sobre alterações na farmacocinética e farmacodinâmica das diversas medicações em pacientes com obesidade. As possíveis diferenças fisiológicas entre obesos e não obesos podem resultar em diferenças na distribuição e eliminação de fármacos, fatores importantes a serem considerados na determinação da posologia adequada para o tratamento farmacológico. A dose ideal da maioria dos anticoagulantes para os obesos não foi estabelecida, incluindo heparina de baixo peso molecular e pentassacarídeos. Dessa forma, o manejo terapêutico dos pacientes com síndrome coronariana aguda (SCA) e obesidade é desafiador e, conseqüentemente, pode influenciar a eficácia e a segurança dos anticoagulantes.

A dose ideal de enoxaparina é calculada com base no peso do paciente; entretanto, como não há distribuição da droga na gordura, existe a possibilidade de exposição excessiva ao efeito anticoagulante em obesos, o que contribui para a preocupação de concentrações supra terapêuticas quando utilizamos dose baseada no peso corporal.⁴ Já o fondaparinux é um pentassacarídeo sintético que atua como um inibidor seletivo do fator Xa tendo como vantagem a dose fixa, independente do peso corpóreo. Até o momento,

poucos estudos foram realizados em pacientes obesos com a finalidade de testar o ajuste posológico, nenhum deles na população com SCA.

Nesta edição dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia, em estudo de coorte retrospectivo, Darzé et al., compararam uso de enoxaparina e fondaparinux em 367 pacientes obesos internados com SCA, no período de 2010 a 2020. Foi definido como desfecho primário a combinação de mortalidade por todas as causas, reinfarto, acidente vascular cerebral e sangramento maior durante a hospitalização. Os autores não encontraram diferença no desfecho composto destacando a possibilidade de uso de fondaparinux ser tão efetiva quanto enoxaparina sem a necessidade de ajuste de dose.⁵

Alguns especialistas recomendam medir o fator anti-Xa em obesos, no entanto, o nível mínimo de atividade necessário para que o tratamento seja eficaz não foi bem definido. Os níveis alvo máximos de anti-Xa para dosagem duas vezes ao dia são normalmente 0,5 ou 0,6-1,0 UI/mL e podem ser utilizados como marcador substituto de eficácia e segurança terapêutica.⁴ O primeiro estudo a definir uma dose ideal foi uma série de casos descritos por Deal et al.⁶ que determinaram que a dose inicial para atingir o nível ideal de anti-Xa seria de 0,74 mg/kg em pacientes com IMC médio de 49,5 kg/m². Estudos subsequentes definiram doses ótimas variando de 0,70 a 0,81 mg/kg por dose.⁷ Essa variabilidade provavelmente se deve a vários fatores: primeiro, parece que mesmo dentro de uma população de pacientes obesos, aqueles com IMC mais elevados necessitam de menor dose total para atingir níveis ideais de anti-Xa, particularmente em pacientes com IMC superior a 50 kg/m²; em segundo lugar, a variabilidade pode ser resultante do momento da mensuração do nível de anti-Xa.⁸

Para responder as questões anteriores Chilbert et al.,⁹ em revisão sistemática, avaliaram os níveis de anti-Xa em pacientes obesos recebendo terapia com enoxaparina na dose padrão ($\geq 0,95$ mg/kg) versus dosagens reduzidas que foram agrupadas em $<0,75$ mg/kg (muito baixa) e 0,75–0,85 mg/kg (baixa). Os pacientes que receberam 0,75–0,85 mg/kg apresentaram mais resultados na faixa terapêutica sem aumento aparente no risco trombótico, enquanto os pacientes que receberam $\geq 0,95$ mg/kg tiveram aumento de eventos hemorrágico. Se for indicada a monitorização do anti-fator Xa, o nível de atividade deve ser determinado três a cinco horas após a dose e apenas depois do paciente ter recebido pelo menos duas doses. Recomenda-se monitorização clínica rigorosa de sinais e sintomas de complicações, como hemorragia ou trombose, particularmente naqueles com peso >150 kg ou IMC >40 kg/m².^{10,11}

Palavras-chave

Anticoagulantes; Enoxaparina; Fondaparinux; Obesidade; Síndrome Coronariana Aguda

Correspondência: Marcia M. Noya-Rabelo •

Hospital Aliança – Diretoria Médica – Av. Juracy Magalhães Júnior, 2096.

CEP 41920-180, Rio Vermelho, Salvador, BA – Brasil

E-mail: marcianoya@gmail.com

Artigo recebido em 17/07/2024, revisado em 07/08/2024, aceito em 07/08/2024

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20240496>

Frente à escassez de dados, mais estudos são necessários, como o realizado por Darzé et al.,⁵ para fornecer diretrizes sobre a melhor abordagem para o uso adequado de anticoagulantes em pacientes obesos com SCA, garantindo assim a otimização dos resultados clínicos e a segurança dos pacientes. A enoxaparina oferece a vantagem de dosagem ajustada ao peso, o que pode ser crucial em alguns casos, mas requer uma vigilância mais rigorosa para evitar complicações hemorrágicas.

O fondaparinux, com sua dosagem fixa e menor risco de sangramento, apresenta uma opção atraente, especialmente para pacientes com maior risco de eventos hemorrágicos. Sendo assim, a decisão terapêutica para o uso de anticoagulante em obesos, deve ser respaldada em uma abordagem holística, considerando as particularidades com atenção especial à função renal, histórico de sangramento e risco trombótico, visando maximizar os benefícios terapêuticos e minimizar os riscos.

Referências

1. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide Trends in Underweight and Obesity from 1990 to 2022: A Pooled Analysis of 3663 Population-representative Studies with 222 Million Children, Adolescents, and Adults. *Lancet*. 2024;403(10431):1027-50. doi: 10.1016/S0140-6736(23)02750-2.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Departamento de Análise Epidemiológica e Vigilância de Doenças Não Transmissíveis. *Vigil Brasil 2023: Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico: Estimativas sobre Frequência e Distribuição Sociodemográfica de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas nas Capitais dos 26 Estados Brasileiros e no Distrito Federal em 2023*. Brasília: Ministério da Saúde; 2023.
3. Piegas LS, Avezum A, Guimarães HP, Muniz AJ, Reis HJ, Santos ES, et al. Acute Coronary Syndrome Behavior: Results of a Brazilian Registry. *Arq Bras Cardiol*. 2013;100(6):502-10. doi: 10.5935/abc.20130101.
4. Sebaaly J, Covert K. Enoxaparín Dosing at Extremes of Weight: Literature Review and Dosing Recommendations. *Ann Pharmacother*. 2018;52(9):898-909. doi: 10.1177/1060028018768449.
5. Darzé BR, Souza CCS, Borges QO, Ramos JVSP, Viana MS, Darzé ES, et al. Fondaparinux versus Enoxaparina no Tratamento de Pacientes Obesos com Síndrome Coronariana Aguda. *Arq Bras Cardiol*. 2024; 121(8):e20230793. DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20230793>.
6. Deal EN, Hollands JM, Riney JN, Skrupky LP, Smith JR, Reichley RM. Evaluation of Therapeutic Anticoagulation with Enoxaparín and Associated Anti-Xa Monitoring in Patients with Morbid Obesity: A Case Series. *J Thromb Thrombolysis*. 2011;32(2):188-94. doi: 10.1007/s11239-011-0584-7.
7. Lee YR, Palmere PJ, Burton CE, Benavides TM. Stratifying Therapeutic Enoxaparín Dose in Morbidly Obese Patients by BMI Class: A Retrospective Cohort Study. *Clin Drug Investig*. 2020;40(1):33-40. doi: 10.1007/s40261-019-00855-9.
8. Lee YR, Vega JA, Duong HN, Ballew A. Monitoring Enoxaparín with Antifactor Xa Levels in Obese Patients. *Pharmacotherapy*. 2015;35(11):1007-15. doi: 10.1002/phar.1658.
9. Chilbert MR, Zammit K, Ahmed U, Devlin A, Radparvar S, Schuler A, et al. A Systematic Review of Therapeutic Enoxaparín Dosing in Obesity. *J Thromb Thrombolysis*. 2024;57(4):587-97. doi: 10.1007/s11239-024-02951-w.
10. Czupryn MJ, Exline C. Dosing of Enoxaparín in Morbidly Obese Patients: A Retrospective Cohort. *Hosp Pharm*. 2018;53(5):331-7. doi: 10.1177/0018578718757518.
11. Abildgaard A, Madsen SA, Hvas AM. Dosage of Anticoagulants in Obesity: Recommendations Based on a Systematic Review. *Semin Thromb Hemost*. 2020;46(8):932-69. doi: 10.1055/s-0040-1718405.

