



INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

ANTICOAGULANTES ORAIS

Trabalho submetido por
Sandra De Oliveira Gonçalves
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por
Professor Doutor José António Mesquita Martins Dos Santos

outubro de 2015

AGRADECIMENTOS

- Aos meus pais, irmãs e namorado pelo amor, motivação e paciência;
- Ao meu orientador Professor Doutor José Martins Dos Santos pela confiança e disponibilidade;
- Aos meus queridos amigos, Rita Piteira, Catarina Santos, Mariana Pêra e Luís Martins, pela força, boa disposição e ajuda na conclusão deste projeto;
- À Dra. Rosário, Mário Rodrigues, Andreia Guerreiro, Laura Fialho, Tiago Barata e Rute Teixeira, por toda a energia positiva transmitida ao longo destes meses e principalmente, por acreditarem em mim.

RESUMO

Os anticoagulantes orais são amplamente utilizados na prevenção e tratamento de doenças tromboembólicas, incluindo o tratamento da trombose venosa profunda (TVP) e o embolismo pulmonar (EP), e a prevenção dos acidentes vasculares cerebrais na fibrilhação auricular (FA).

Os antagonistas da vitamina K (varfarina e acenocumarol) eram os únicos anticoagulantes orais disponíveis. No entanto, estes agentes apresentam várias limitações, tais como múltiplas interações com fármacos e alimentos, um início e fim de ação lentos, polimorfismos genéticos, uma margem terapêutica estreita e é necessária monitorização frequente do *rácio normalizado internacional* (RNI).

Os anticoagulantes orais diretos são alternativas eficazes aos antagonistas da vitamina K. Os novos anticoagulantes orais apresentam eficácia similar e uma menor taxa de hemorragia comparativamente à varfarina. Contudo, em caso de hemorragia não existe um antídoto para reverter os seus efeitos.

Este trabalho aborda os antagonistas da vitamina K e os novos anticoagulantes orais e compara as propriedades farmacológicas, eficácia, segurança, monitorização, custo-efetividade, e aderência do doente. Estes novos agentes incluem o dabigatrano (inibidor direto da trombina) e o rivaroxabano, apixabano e edoxabano (inibidores diretos do fator Xa).

Palavras-chave: anticoagulantes orais, antagonistas da vitamina K, inibidor direto da trombina, inibidores diretos do fator Xa.

ABSTRACT

Anticoagulants are widely used for the prevention and treatment of thromboembolic diseases. This includes the treatment of deep venous thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE) and the prevention of strokes in atrial fibrillation (AF).

The vitamin K antagonists (warfarin and acenocoumarol) were the only available oral anticoagulants. However, these agents have several limitations, such as multiple drug-drug and food-drug interactions, a slow onset and offset of action, genetic polymorphisms, a narrow therapeutic window and frequent monitoring of the *international normalized ratio* (INR) is necessary.

The direct oral anticoagulants are effective alternatives to vitamin K antagonists.

New oral anticoagulants have similar efficacy and lower bleeding rates compared with warfarin. However, in case of bleeding there is no specific antidote to reverse their effects

This work describes the vitamin K antagonists and the new oral anticoagulants and compares the pharmacological properties, efficacy, safety, monitoring, cost-effectiveness and patient adherence. These new agents include dabigatran (direct thrombin inhibitor) and rivaroxaban, apixaban and edoxaban (direct factor Xa inhibitors).

Keywords: oral anticoagulants, vitamin K antagonists, direct thrombin inhibitor, direct factor Xa inhibitors.

ÍNDICE

AGRADECIMENTOS	3
RESUMO	5
ABSTRACT	7
ÍNDICE.....	9
ÍNDICE DE FIGURAS	11
ÍNDICE DE TABELAS	13
LISTA DE ABREVIATURAS.....	15
GLOSSÁRIO.....	19
1. INTRODUÇÃO	21
1.1. ENQUADRAMENTO HISTÓRICO DOS ANTICOAGULANTES ORAIS	21
1.2. FISIOLOGIA DA COAGULAÇÃO	22
1.3. INTERVENÇÃO DOS ANTICOAGULANTES ORAIS	25
2. OBJETIVOS.....	27
3. DESENVOLVIMENTO	29
3.1. ABORDAGEM AOS ANTICOAGULANTES ORAIS.....	29
3.1.1. ANTAGONISTAS DA VITAMINA K	30
a) VARFARINA	32
b) ACENOCUMAROL.....	34
3.1.2. INIBIDORES DIRETOS DO FATOR Xa	35
a) RIVAROXABANO	35
b) APIXABANO	36
c) BETRIXABANO.....	36
d) EDOXABANO	37
e) ERIBAXABANO	37
f) LETAXABANO	37
3.1.3. INIBIDORES DIRETOS DO FATOR IIa	37
a) DABIGATRANO	38
b) ARGATROBANO	38
c) XIMELOGATRANO	39
3.2. PRÓS E CONTRAS DOS NOVOS ANTICOAGULANTES ORAIS	39
3.2.1. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS	42

3.2.2. EFICÁCIA.....	45
a) NA PREVENÇÃO DE AVC E EMBOLISMO SISTÊMICO EM DOENTES COM FA NÃO VALVULAR.....	45
b) NA PREVENÇÃO E TRATAMENTO DO TROMBOEMBOLISMO VENOSO.....	49
3.2.3 INDICAÇÕES APROVADAS PELA AGÊNCIA EUROPEIA DE MEDICAMENTOS (EMA).....	53
3.2.4 SEGURANÇA.....	55
3.2.5. MONITORIZAÇÃO.....	59
3.2.6. CUSTO-EFETIVIDADE.....	62
3.2.7. ADERÊNCIA.....	65
3.2.8. PREFERÊNCIA DO DOENTE.....	68
4. PERSPETIVAS FUTURAS.....	71
5. CONCLUSÕES.....	73
BIBLIOGRAFIA.....	77

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1- Ordem cronológica da descoberta dos anticoagulantes	21
Figura 2- Representação esquemática atualizada da coagulação sanguínea	24
Figura 3 - Tromboembolismo venoso	25
Figura 4- Fatores genéticos e dietéticos de variabilidade do tempo de protrombina e INR	34
Figura 5- Estrutura química do rivaroxabano.....	43
Figura 6- Mecanismo de ação da varfarina e dos novos anticoagulantes orais.....	43
Figura 7- Incidência anual de AVC ou embolismo sistêmico em doentes com FA tratados com os novos anticoagulantes orais	48
Figura 8- Modelo de Markov	62
Figura 9- Volume total de prescrições anuais dos anticoagulantes orais no Canadá....	67
Figura 10- Preferências que influenciam a seleção do anticoagulante dos doentes estudados	69

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1- Características ideais de um anticoagulante oral.....	29
Tabela 2- Exemplos de interações medicamentosas com a varfarina e acenocumarol e os processos que estão na base das mesmas.....	31
Tabela 3- Alguns exemplos de alimentos com elevado, moderado e baixo teor de vitamina K	32
Tabela 4- Potenciais Vantagens e Desvantagens da Varfarina e dos Novos Anticoagulantes orais	41
Tabela 5- Comparação das características farmacológicas da varfarina com os novos anticoagulantes orais.....	44
Tabela 6- Estudos com os novos anticoagulantes orais na prevenção primária do TEV em cirurgia ortopédica	50
Tabela 7- Estudos com os novos anticoagulantes orais no tratamento do TEV agudo .	51
Tabela 8- Estudos com os novos anticoagulantes orais na prevenção secundária do TEV	52
Tabela 9- Recomendações para a monitorização e reversão do efeito dos novos anticoagulantes orais.....	61

LISTA DE ABREVIATURAS

AAS- Ácido acetilsalicílico

ADOPT- *Apixaban Dosing to Optimize Protection from Thrombosis*

ADVANCE I e II- *Apixaban Dosed Orally Versus Anticoagulation with Injectable Enoxaparin to Prevent Venous Thromboembolism*

AFFORD- *A Review of Cost Effectiveness of Novel Oral Anticoagulant Drugs*

AINE- Anti-inflamatório não esteróide

AMPLIFY- *Apixaban for the Initial Management of Pulmonary Embolism and Deep-Vein Thrombosis as First-line Therapy*

AMPLIFY-EXT- *Apixaban after the Initial Management of Pulmonary Embolism and Deep-Vein Thrombosis with First-line Therapy- Extended Treatment*

ARISTOTLE- *Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation*

AT- Antitrombina

AVAQ- Anos de vida ajustados pela qualidade

AVC- Acidente vascular cerebral

AVERROES- *Apixaban Versus Acetylsalicylic Acid to Prevent Stroke in Atrial Fibrillation Patients Who Have Failed or Are Unsuitable for Vitamin K Antagonist Treatment*

AVK- Antivitamínicos K

bid- *bis in die* (administração com a frequência de duas vezes ao dia)

CHMP- *European Committee for Medical Products for Human Use*

CMB- Micro hemorragia cerebral

EAM- Enfarte agudo do miocárdio

EINSTEIN- *Evaluating Oral, Direct Factor Xa Inhibitor Rivaroxaban in Patients with Acute Symptomatic DVT or PE*

EINSTEIN PE- *Oral, Direct Factor Xa Inhibitor Rivaroxaban in Patients with Acute Symptomatic Pulmonary Embolism*

EINSTEIN-DVT- *Oral, Direct Factor Xa inhibitor Rivaroxaban in Patients with Acute Symptomatic Deep Vein Thrombosis*

EINSTEIN-EXT- *Once-daily Oral Rivaroxaban Versus Placebo in the Long-Term Prevention of Recurrent Symptomatic Venous Thromboembolism*

EMA- *European Medicines Agency* (Agência Europeia de Medicamentos)

ENDORSE- *Venous Thromboembolism Risk and Prophylaxis in the Acute Hospital Care Setting*

ENGAGE AF-TIMI 48- *Global Study to Assess the Safety and the Effectiveness of Dabigatran Versus Standard Practice of Dosing with Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation*

EP- Embolia pulmonar

EXPERT- *A Randomized Evaluation of Betrixaban, a Oral Factor Xa Inhibitor, for Prevention of Thromboembolic Events After Total Knee Replacement*

EXPLORE-Xa- *Phase 2 Study of the Safety, Tolerability, and Pilot Efficacy of Oral Factor Xa Inhibitor Betrixaban Compared to Warfarin*

FA- Fibrilhação auricular

FDA- *Food and Drug Administration* (Autoridade Americana regulamentar do medicamento)

FT- Fator tecidual

GpP- *Glicoproteína P*

HBPM- Heparina de baixo peso molecular

HIC- Hemorragia intracraniana

HOKUSAY-VTE- *Comparative Investigation of Low Molecular Weight Heparin/Edoxaban Tosylate Versus Low Molecular Weight Heparin/Warfarin in the Treatment of Symptomatic Deep-Vein Blood Clots and/or Lung Blood Clots*

id- *in die* (Administração com a frequência de uma vez ao dia)

IDT- Inibidor direto da trombina

IDXa- Inibidor direto do fator Xa

MAGELLAN- *Multicenter, Randomized, Parallel group Efficacy Safety Study for the Prevention of Venous Thromboembolism in Hospitalized Acutely Ill Medical Patients Comparing Rivaroxaban with Enoxaparin*

PTA- Prótese total da anca

PTJ- Prótese total do joelho

RECORD- *Regulation of Coagulation in Orthopedic Surgery to Prevent Deep Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism*

RE-COVER- *Efficacy and Safety of Dabigatran Compared to Warfarin for 6 months Treatment of Acute Symptomatic VTE*

RE-LY- *Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy*

RE-MEDY- *A Phase III, Randomised, Multicenter, Double-blind, Parallel-group, Active Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Oral Dabigatran Etxilate (150mg Bid) Compared to Warfarin (INR 2.0-3.0) for the Secondary Prevention of Venous Thromboembolism*

RE-MOBILIZE- *Oral Thrombin Inhibitor Dabigatran Etxilate Versus North American Enoxaparin Regimen for Prevention of Venous Thromboembolism After Knee Arthroplasty*

RE-MODEL- *Oral Dabigatran Etxilate Versus Subcutaneous Enoxaparin for the Prevention of Venous Thromboembolism After Total Knee Replacement*

RE-NOVATE- *Dabigatran Etxilate Versus Enoxaparin for Prevention of Venous Thromboembolism After Total Hip Replacement*

RE-SONATE- *Twice-daily Oral Direct Thrombin Inhibitor Dabigatran Etxilate in the Long-Term Prevention of Recurrent Symptomatic*

RNI/INR- *Razão Normalizada Internacional ou Índice Internacional Normalizado*

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*

TCE- Tempo de coagulação de ecarina

TEV- Tromboembolismo venoso

TFPI- Inibidor da via do fator tecidual

TP- Tempo de protrombina

TTd- Tempo de trombina diluída

TTPa- Tempo de tromboplastina parcial ativada

TVP- Trombose venosa profunda

VIH- Vírus da imunodeficiência humana

VKOR- Redutase do epóxido da vitamina K

GGCX- Gama-glutamil carboxilase

GLOSSÁRIO

Endpoint- Determina o fim do estudo para os doentes incluídos. Refere-se ou às condições adversas que conduzem à descontinuação precoce ou à total remissão da patologia que determinou a inclusão do doente no estudo.

Índice Internacional Normalizado- Utilizado para padronizar os valores obtidos de tempo de protrombina.

Um INR=5 indica que existe uma elevada possibilidade de ocorrência de hemorragia.

Um INR=0,5 indica que existe uma elevada possibilidade de ocorrência de um coágulo.

Para uma pessoa saudável, o intervalo de valores normais é 0,9-1,3.

Para pessoas em tratamento com varfarina é de 2,0-3,0. E por fim, os valores de INR podem ser elevado em doentes com válvula cardíaca mecânica ou sujeitos a tratamento com heparina de baixo peso molecular num contexto perioperatório.

Randomizado- Aleatorizado; os doentes incluídos são alocados aleatoriamente para um dos braços do estudo recebendo o medicamento programado para aquele braço.

Trombocitopénia- Redução do número de plaquetas no sangue para uma quantidade inferior a 150.000/mm³.

Trombofilia- Tendência aumentada à formação de coágulos nas veias ou artérias e decorre de alterações da hemostasia que determinam a predisposição à trombose.

1. INTRODUÇÃO

1.1. ENQUADRAMENTO HISTÓRICO DOS ANTICOAGULANTES ORAIS

Por mais de 50 anos, os antagonistas da vitamina K, nomeadamente a varfarina e o acenocumarol, foram os únicos anticoagulantes orais disponíveis (**Figura 1**). Estes eram os únicos fármacos utilizados na anticoagulação a longo prazo em doentes com fibrilhação auricular e tromboembolismo venoso.

Os agentes farmacológicos indicados para distúrbios trombóticos surgiram na primeira metade do século XX com a descoberta da heparina por McLean *et al.* em 1916. Tendo sido utilizada no tratamento de trombose pós-cirúrgica, em 1936, pela primeira vez.

Em 1920, Henrik Dam, verificou que a ausência de vitamina K em pintainhos, provocava uma doença hemorrágica, evidenciando níveis de protrombina reduzidos.

Já em 1939, Link sintetizou o dicumarol, entre outros antivitaminicos K (AVK), denominando varfarina ao mais potente. O seu primeiro uso clínico foi em 1955 (Shapiro, 2003).

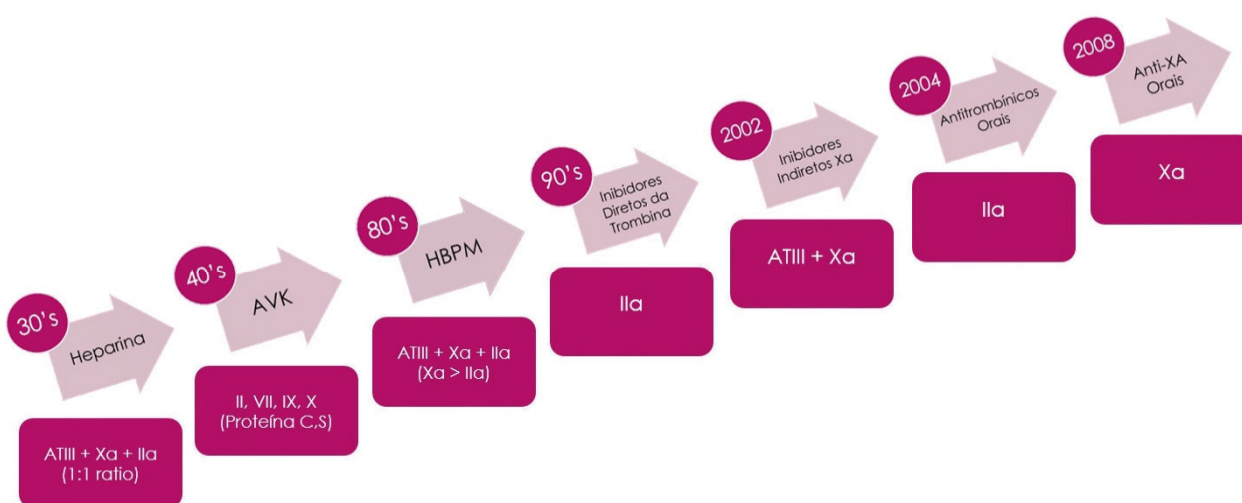


Figura 1- Ordem cronológica da descoberta dos anticoagulantes (adaptado de Reis, 2010).

A vitamina K é uma vitamina lipossolúvel essencial para a biossíntese normal de vários fatores da coagulação. Os AVK bloqueiam a regeneração da vitamina K reduzida, pelo que induzem um estado de deficiência funcional de vitamina K. Desta forma, os fatores de coagulação II, VII, IX e X, bem como as proteínas anticoagulantes C e S são biologicamente inativas (RCM Varfine 5mg, INFARMED, 2006).

Apesar da sua eficácia, existe uma imprevisibilidade da farmacocinética e farmacodinâmica desta classe de fármacos. E as suas limitações, nomeadamente o seu lento início de ação farmacológica, a margem terapêutica estreita, o metabolismo variável dependente do citocromo P450, as numerosas interações com fármacos e alimentos, o risco de hemorragias, a necessidade de monitorização regular, entre outros, conduziram a uma necessidade de encontrar novas moléculas (Marques da Silva, 2012).

No entanto, e apesar das desvantagens, estes continuam a ser os fármacos mais recomendados para a prevenção secundária do tromboembolismo venoso (TEV).

É de extrema importância entender quais os anticoagulantes orais mais benéficos, não só a nível de efeito terapêutico, mas também a nível de segurança, custo-efetividade, monitorização e comodidade para o doente.

Novos anticoagulantes orais estão agora disponíveis em vários países. Outras novas moléculas estão nas fases finais de ensaios clínicos. Através do seu perfil farmacocinético e farmacodinâmico, consegue prever-se que, ao contrário do que ocorria com os AVK, várias interações com alimentos e com fármacos não ocorrem com estes novos agentes farmacológicos, assim como a monitorização laboratorial de rotina não é recomendada. (Mani & Lindhoff-Last, 2014). Nos últimos anos, os avanços na compreensão da atuação do sistema da coagulação contribuíram precisamente para o desenvolvimento dos novos anticoagulantes. O alvo da terapêutica anticoagulante centra-se na inibição de fatores específicos da coagulação, nos quais se incluem os fatores IIa (trombina) e Xa, e na administração oral, a via que deve ser privilegiada e a que demonstra maior comodidade para os doentes.

1.2. FISILOGIA DA COAGULAÇÃO

Para uma melhor compreensão, é relevante abordar o sistema hemostático e os mecanismos envolvidos. Este sistema contempla na sua constituição, as plaquetas, vasos, proteínas, anticoagulantes naturais e o sistema de fibrinólise. O seu equilíbrio ocorre por meio de interações entre proteínas, respostas celulares e pela regulação do fluxo sanguíneo. São os sistemas de coagulação e fibrinólise responsáveis pela formação e pela dissolução do coágulo de fibrina, respetivamente. Os principais componentes deste sistema incluem o mecanismo dependente das plaquetas (hemostase primária), a coagulação (hemostase secundária) e a fibrinólise (hemostase terciária). De acordo com os objetivos deste trabalho, focar-me-ei na coagulação (hemostase secundária).

A coagulação é um processo de defesa, que tem como objetivo solidificar o sangue que permanece no vaso lesado. O contacto do sangue com o tecido conjuntivo do vaso lesado despoleta uma sequência de reações, denominadas como cascata de coagulação.

No ano de 1964, Macfarlane e Davie & Ratnoff propuseram uma teoria com o intuito de explicar a fisiologia da coagulação. Esta dividia a coagulação em duas vias, a extrínseca e a intrínseca, que convergia no ponto de ativação do fator X (“via final comum”). A cascata de coagulação dispunha portanto de duas vias clássicas distintas. Atualmente esta separação não é considerada adequada, uma vez que esta divisão não ocorre *in vivo* (Franco, 2001).

Recentemente, a coagulação tem sido descrita como um processo complexo cujo modelo é baseado no papel das células intervenientes, nomeadamente as células apresentadoras do fator tecidual (FT) e as plaquetas. São consideradas três fases distintas mas interligadas: iniciação, amplificação e propagação. Estas fases envolvem serino proteases dependentes da vitamina K, nomeadamente os fatores II, VII, IX e X, associadas a cofatores, V e VIII, que se localizam numa superfície de membrana contendo fosfolípidos. A via extrínseca ou via do FT é constituída pelos complexos FVIIa/FT (tenase extrínseca) e FXa/FVa (protrombinase) e tem ação nas células apresentadoras de FT de forma a iniciar a coagulação. A pequena quantidade de trombina sintetizada pelo complexo protrombinase recém-formado nas células apresentadoras de FT, é crucial para garantir a eficácia da iniciação da coagulação e da amplificação da mesma.

Por sua vez, a via intrínseca, é constituída pelo FIXa e pelos complexos FIXa/FVIIIa (tenase intrínseca) e FXa/FVa (protrombinase) e ocorre na superfície plaquetária durante a fase de propagação. O FXa formado associa-se ao FVa e ao Ca^{2+} , na superfície da plaqueta. Este complexo protrombinase catalisa a conversão da protrombina em trombina, sendo produzida uma grande quantidade desta. Para além da conversão do fibrinogénio em fibrina, a trombina também estabiliza o coágulo através da ativação do FXIII.

A coagulação do sangue é iniciada consoante a expressão do seu componente crítico, FT e a sua exposição ao espaço intravascular (Campos & Gonçalves, 2010). Na **Figura 2** encontra-se esquematizada a representação atualizada da coagulação sanguínea.

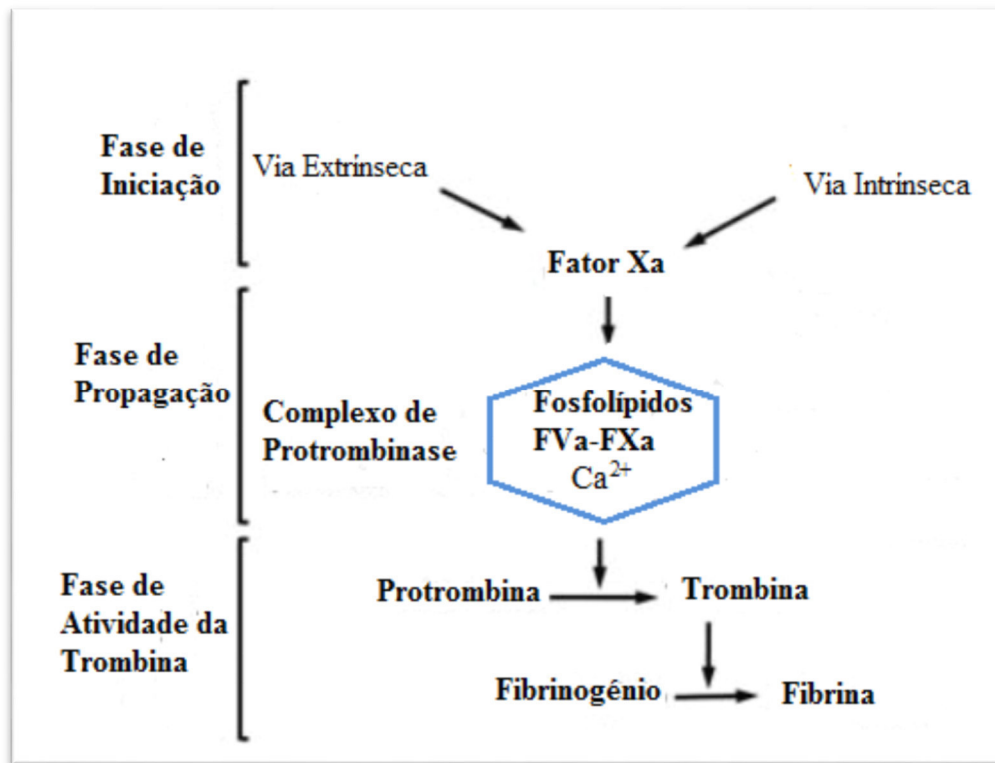


Figura 2- Representação esquemática atualizada da coagulação sanguínea (adaptado de Marques da Silva, 2010).

Há portanto uma produção equilibrada de trombina e de coágulo de fibrina adequada à lesão vascular em questão.

Todo este equilíbrio inerente a estas reações deve-se também a vias regulatórias da coagulação sanguínea, nomeadamente aos inibidores fisiológicos da coagulação: inibidor da via do fator tecidual (TFPI); proteína C; proteína S, e a antitrombina (AT).

É importante referir que a fluidez do sangue é conservada pelo facto de na ausência de lesão vascular, haver predominância dos mecanismos anticoagulantes sobre os procoagulantes. É portanto a perda deste equilíbrio nas reações de coagulação aqui descritas, que irá promover o aparecimento de distúrbios hemorrágicos ou trombóticos.

Desta forma, os anticoagulantes que inibem a síntese da vitamina K, ao inibirem a síntese dos fatores II, VII, IX e X, diminuem os níveis de concentração de trombina.

Por sua vez, a inibição do fator Xa, indiretamente ou diretamente, provoca uma diminuição da trombina (Franco, 2001). A compreensão das fases da cascata de coagulação, desde a fase de iniciação até às fases finais de formação e atividade da trombina, é crucial para um entendimento dos pressupostos que levam ao desenvolvimento de novos anticoagulantes orais.

1.3. INTERVENÇÃO DOS ANTICOAGULANTES ORAIS

Os anticoagulantes orais estão indicados na prevenção e tratamento do TEV, nomeadamente na TVP e EP e na prevenção de fenómenos tromboembólicos relacionados com a FA, com próteses valvulares mecânicas ou com estados crónicos de trombofilia (Pollack Jr, 2015).

O TEV caracteriza-se pela formação de coágulos nas veias, e compreende a TVP e a EP. A principal consequência da formação de tromboembolos acontece quando o êmbolo, ao circular até outra zona do sistema vascular, fica retido num pequeno vaso causando oclusão e, conseqüentemente, isquémia ou enfarte do tecido circundante. Na **Figura 3** encontra-se representado o TEV.

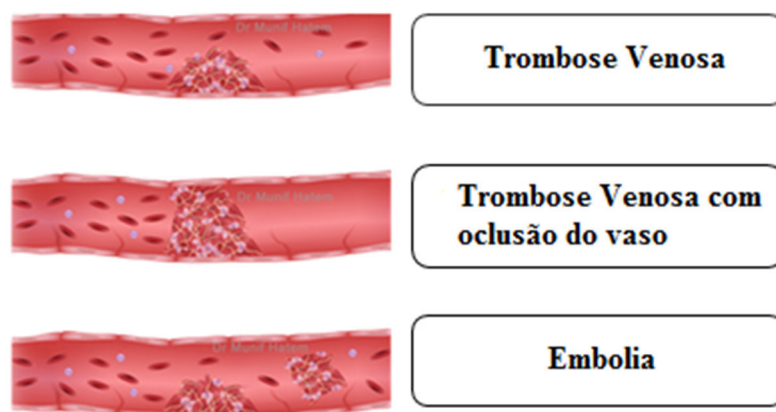


Figura 3 - Tromboembolismo venoso (adaptado de www.mundoeducacao.com/doencas/trombose.htm).

Estima-se que o TEV provocará cerca de 540.000 mortes/ano, nos países da União Europeia, o que corresponde a um número superior à soma das mortes provocadas pela infeção do VIH, cancro da mama, próstata e acidentes de viação (Cohen et al., 2005).

Nos hospitais Americanos, o TEV ocupa a segunda posição em complicações médicas e causas de prolongamento de internamento, sendo ainda a terceira causa de morte evitável. Em determinados países, os programas de prevenção do TEV são critérios obrigatórios e nos Estados Unidos da América, a falta da sua aplicação, é considerada pelo *American Institute of Medicine*, um erro médico, desde 1999 (Zhan, 2003).

A FA caracteriza-se por uma arritmia cardíaca, correspondente a uma frequência ou ritmo cardíaco anormais, resultando em batimentos irregulares. Esta é caracterizada por uma atividade irregular, em que os batimentos cardíacos causados não conseguem bombear eficientemente o sangue. A FA é a causa mais frequente de acidente vascular cerebral

(AVC) e a prevalência tem sido calculada globalmente em cerca de 0,9% da população (Sousa, 2015).

Devido ao facto dos AVK conterem numerosas limitações, como a farmacocinética e farmacodinâmica pouco previsíveis, um início de ação lento, uma margem terapêutica estreita, múltiplas interações com outros fármacos e alimentos e variabilidade inter e intraindividual, na relação entre a dose administrada e o efeito coagulante, estes exigem uma monitorização regular da coagulação e o correspondente ajuste de dose. Esta monitorização representa custos para o sistema de saúde e dispêndio de tempo. Todas estas características dificultam o manuseamento desta classe de fármacos, contribuindo para a subutilização destes fármacos, ainda que indicados para a FA e para o TEV.

A necessidade de um melhor perfil de segurança e facilidade de utilização levou ao desenvolvimento de novas moléculas que têm como mecanismo de ação, a inibição direta da trombina e do fator Xa (Silvestre, Ministro, Evangelista & Pedro, 2012).

Novos anticoagulantes orais estão agora a surgir na prática clínica. Por exemplo, a maioria dos doentes com FA não valvular requerem um anticoagulante a longo prazo e a varfarina ainda é prescrita, mas em aproximadamente 17% é prescrito o inibidor direto da trombina, dabigatrano (Pollack Jr, 2015). O uso vantajoso destes novos anticoagulantes prende-se com o facto de, ao contrário da varfarina, estes não necessitarem de monitorização do efeito anticoagulante e de apresentarem menos interações.

As vantagens apresentadas pelos novos anticoagulantes orais, face aos fármacos clássicos, podem vir a contribuir para uma melhoria da prática clínica, visto já estar demonstrada a sua eficácia e segurança.

Irão ser abordados vários tópicos essenciais destes novos anticoagulantes orais, de forma a possibilitar uma melhor compreensão dos seus benefícios em prol dos tradicionais, e até então muito utilizados, AVK.

2. OBJETIVOS

Este trabalho pretende responder às seguintes questões, no contexto de anticoagulantes orais:

- Quais os anticoagulantes orais disponíveis para o tratamento e prevenção de doenças tromboembólicas e suas características;
- Quais os prós e contras dos novos anticoagulantes orais, com foco na sua eficácia e segurança;
- Quais as indicações aprovadas pela *Agência Europeia de Medicamentos* (EMA);
- Qual o impacto do seu custo e avaliação do custo-efetividade;
- Qual a preferência do doente na seleção do anticoagulante oral e sua aderência à terapêutica;
- Quais as perspectivas futuras dos novos anticoagulantes orais.

3. DESENVOLVIMENTO

3.1. ABORDAGEM AOS ANTICOAGULANTES ORAIS

Um anticoagulante oral considerado ideal pressupõe a presença de determinadas características que remetem para um benefício correspondente.

O facto de ser ativo por via oral vai permitir uma fácil administração do mesmo, assim como um rápido início de ação e um rápido fim de ação vão permitir que se evite a sobreposição e que facilite em caso de hemorragia ou procedimento, respetivamente. É desta forma que se consegue caracterizar um anticoagulante oral ideal, tal como se verifica na **Tabela 1** (Marques da Silva, 2012).

Tabela 1- Características ideais de um anticoagulante oral (adaptado de Marques da Silva, 2012).

Características	Benefícios
Ativo por via oral	Fácil administração
Rápido início de ação	Evita a sobreposição
Sem interações	Simplificação das doses
Efeito anticoagulante previsível	Sem monitorização
Depuração extra renal	Útil na insuficiência renal
Rápido fim de ação	Facilita com hemorragia ou procedimento
Antídoto seguro	Útil em hemorragia
Custo-efetivo	Benefício favorável

Os anticoagulantes orais podem ser classificados de acordo com o seu mecanismo de ação. E para um melhor enquadramento e uma melhor compreensão irão ser aqui descritos os seus mecanismos, assim como a sua farmacocinética e outras informações essenciais. De uma forma sucinta temos os antagonistas da vitamina K, que são a varfarina e o acenocumarol; os inibidores diretos do fator Xa, nomeadamente o apixabano, betrixabano, edoxabano, rivaroxabano, erixabano e letaxabano. E por fim os inibidores diretos do fator IIa (trombina), o argatrobano, dabigatran e ximelagatran.

3.1.1. ANTAGONISTAS DA VITAMINA K

A varfarina e o acenocumarol inibem a redutase do epóxido da vitamina K (VKOR), impedem a regeneração até à forma ativa da vitamina e reduzem a γ -carboxilação de certas moléculas de ácido-glutâmico, situadas em pontos próximos da extremidade terminal dos fatores de coagulação II (protrombina), VII, IX e X. Estes inibem também a γ -carboxilação, dependente da vitamina K, da proteína C ou do seu cofator proteína S.

Tal como foi referido anteriormente, estes fármacos requerem monitorização, uma vez que a sua sensibilidade varia significativamente de doente para doente e ao longo do tratamento. Esta é feita através do TP/RNI, de modo a ajustar a posologia. O tempo de protrombina (TP) reflete a redução dos fatores de coagulação VII, X e II. A *razão normalizada internacional* (RNI) foi criada visando padronizar o TP; a RNI é a relação do tempo de protrombina do plasma anticoagulado do doente para o tempo de protrombina do plasma normal. Habitualmente, o valor de INR a alcançar, na profilaxia e tratamento da maioria das situações tromboembólicas, é de 2-3, podendo, nos casos de doentes de maior risco (doentes com próteses valvulares) serem admitidos valores mais elevados (2,5-3,5) (Marques da Silva, 2012; RCM Varfine 5 mg, INFARMED, 2006).

Os AVK, apesar de serem mais eficazes na prevenção de eventos tromboembólicos venosos do que arteriais, têm também indicação na prevenção de embolismo sistémico em doentes com próteses valvulares cardíacas ou FA, como complemento da profilaxia do embolismo sistémico após enfarte do miocárdio e na redução do risco de enfarte do miocárdio.

É importante referir que um largo número de fármacos tem sido relacionado com interações medicamentosas, com a varfarina e o acenocumarol (Marques da Silva, 2012).

Tabela 2- Exemplos de interações medicamentosas com a varfarina e acenocumarol e os processos que estão na base das mesmas (adaptado de Juurlink, 2007).

Processos	Interações medicamentosas
Alteração da função plaquetária	Ácido acetilsalicílico, clopidogrel
Lesão gastrointestinal associada	Anti-inflamatórios não esteroides
Alteração da síntese de vitamina K no tubo gastrointestinal	Antibióticos (amoxicilina, ampicilina, cefalosporinas, metronidazol, claritromicina, norfloxacin, nitrofurantoína, clotrimoxazole)
Alterações no metabolismo da varfarina	Amiodarona, rifampicina, sinvastatina, gemfibrozil
Interferência com o metabolismo da vitamina K	Acetaminofeno

Tal como se verifica na **Tabela 2**, e relativamente à alteração da função plaquetária, todos os antiagregantes plaquetários aumentam o risco hemorrágico em doentes que tomam varfarina, o qual ocorre sem que haja um aumento do INR.

A lesão gastrointestinal associada tem por base os anti-inflamatórios não esteróides (incluindo os COX-2), uma vez que promovem a erosão da mucosa gástrica, que na presença de varfarina, podem originar hemorragias significativas, embora o INR esteja em níveis terapêuticos.

A alteração da síntese de vitamina K na flora intestinal poderá advir do uso de determinados antibióticos, esta alteração de equilíbrio poderá potenciar o efeito da varfarina.

A amiodarona por exemplo, é um fármaco que inibe o citocromo P450, e ao inibi-lo está a promover a potenciação do efeito da varfarina, uma vez que esta é metabolizada por essa mesma enzima. Por fim, a toma concomitante de acetaminofeno vai inibir uma enzima chave no ciclo da vitamina K, causando uma subida do INR.

Um exemplo menos óbvio é o das benzodiazepinas de longa duração, que aumentam o risco de hemorragia nos idosos, derivado do risco aumentado de quedas (Juurlink, 2007).

Em relação às interações alimentares, durante o tratamento com AVK é aconselhada uma ingestão equilibrada e constante de vitamina K, evitando oscilações significativas.

Alimentos ricos em vitamina K podem diminuir os efeitos destes fármacos. Na **Tabela 3** encontram-se alguns exemplos de alimentos com elevado, moderado e baixo teor de vitamina K.

Tabela 3- Alguns exemplos de alimentos com elevado, moderado e baixo teor de vitamina K (adaptado de Wittkowsky, Bussey, Walker, & Frei, 2007).

TABELA DE TEOR DE VITAMINA K

<u>Elevado</u>	Exemplos: chá verde; beterraba; kiwi; couve; espinafres; brócolos; alface; fígado; óleo de soja.
<u>Moderado</u>	Exemplos: amoras; figos; cereais; batata; pão integral/centeio; cenoura; margarina; azeite; carne de bovino.
<u>Baixo</u>	Exemplos: milho; leite; iogurte; banana; maçã sem casca; cogumelos; amendoins; peito de frango.

Em suma, as fontes primárias de vitamina K contida nos alimentos são os vegetais verdes escuros, nomeadamente espinafres, couve, brócolos e os óleos, essencialmente o óleo de soja. Outros vegetais como o nabo, o repolho, apresentam igualmente um elevado teor de vitamina K. Os óleos, para além de serem uma fonte desta vitamina, aumentam também a sua absorção nos alimentos. O consumo excessivo da vitamina K leva a uma diminuição do nível de anticoagulação (Nutescu, Shapiro, Ibrahim & West, 2006). No entanto, é importante referir que restringir a ingestão de vitamina K não é considerada a melhor solução. A restrição não irá permitir manter a função ótima das proteínas dependentes da vitamina K e leva a carência de outros nutrientes (Klack & Freire de Carvalho, 2006). Num estudo realizado nos Estados Unidos, verificou-se que 31% dos doentes a tomar varfarina tomavam simultaneamente suplementos alimentares que interagem com a mesma. O alho, a valeriana, ginkgo biloba, ginseng, vinpocetina, vitamina E, camomila, glucosamina e condroitina, são exemplos dos mesmos (Wittkowsky et al., 2007).

a) VARFARINA

A varfarina é um sal sódico da mistura racémica, onde o isómero S (-) é 3 a 5 vezes mais potente que o isómero R (+). Administrada por via oral, alcança o valor máximo da concentração plasmática dentro de 60 minutos. Possui uma semivida plasmática longa,

de aproximadamente 36 a 42 horas e circula no plasma intensamente ligada às proteínas (95-99%), em particular à albumina (razão de interações medicamentosas).

Os isómeros da varfarina são metabolizados no fígado e no rim, e dão origem a metabolitos inativos, que são excretados na urina e nas fezes.

A dose de manutenção depende do TP/RNI e varia de acordo com determinados fatores: estado nutricional, função hepática e renal, taxa de absorção gastrointestinal, grau de aderência ao tratamento, presença de interações medicamentosas e de fatores genéticos moduladores do metabolismo farmacológico. Só é atingido um nível estável de anticoagulação após 4 a 7 dias, isto porque o efeito anticoagulante dos AVK só é estabelecido quando os fatores de coagulação pré-existentes são degradados através do seu metabolismo natural.

Relativamente aos fatores genéticos, polimorfismos genéticos de 2 sistemas enzimáticos: CYP2C9 e VKORC1 estão relacionados com a variabilidade (**Figura 4**). Aparentemente estas alterações genéticas, no CYP2C9 e VKORC1, são responsáveis por 10% e 21% a 25% da variabilidade na dose de varfarina, respetivamente.

Os polimorfismos do CYP2C9 afetam a *clearance* da varfarina e por sua vez, as doses requeridas. Os doentes com as variantes genéticas mais comuns do CYP2C9 requerem doses inferiores de anticoagulante oral, mais tempo para atingirem a dose estável e apresentam um risco superior de hemorragia. Já os polimorfismos do VKORC1 afetam o ciclo da vitamina K, sendo que os doentes que apresentam as variantes genéticas mais comuns requerem também a necessidade de doses inferiores de anticoagulante oral durante a terapêutica a longo prazo (Marques da Silva, 2012).

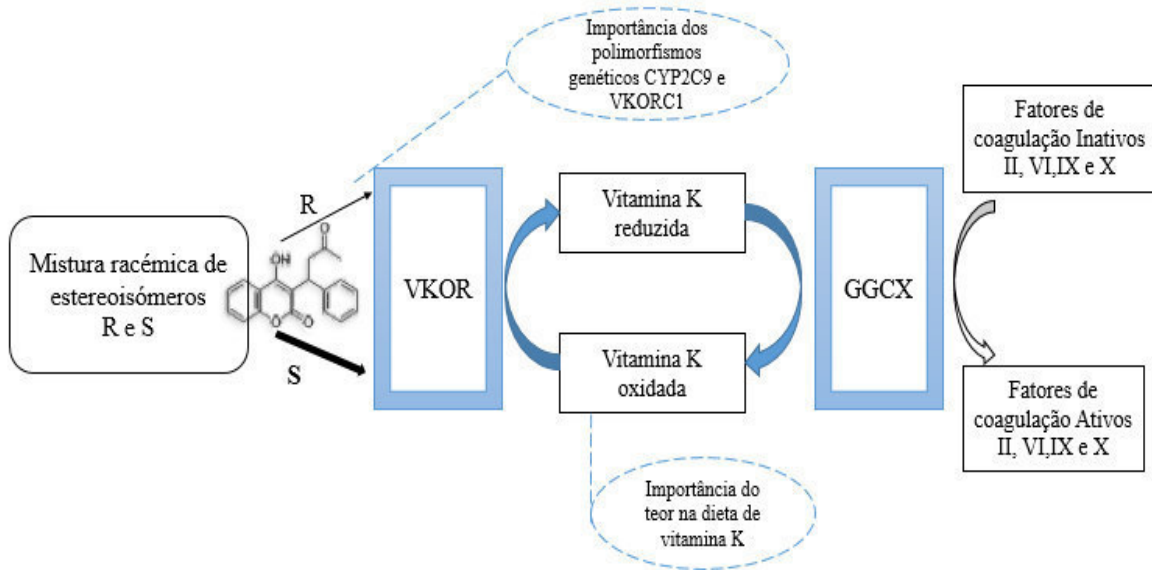


Figura 4- Fatores genéticos e dietéticos de variabilidade do tempo de protrombina e INR (adaptado de Marques da Silva, 2012).

b) ACENOCUMAROL

O acenocumarol é como a varfarina, um derivado da 4-hidroxicumarina, e partilha do mesmo mecanismo de ação farmacológico.

Este é rapidamente absorvido por via oral, com uma concentração plasmática máxima atingida 1 a 3 horas após a administração. Liga-se também às proteínas plasmáticas (98,7%) e à albumina. Tem uma semivida plasmática de 8 a 11 horas, e é extensivamente metabolizado no fígado (com recurso ao citocromo P450 2C9, mas também ao CYP1A2 e ao CYP2C19) e é eliminado na urina e nas fezes (Marques da Silva, 2012).

A farmacocinética do acenocumarol é muito idêntica à da varfarina, distinguindo-se na semivida de eliminação, que é maior para a varfarina, o que condiciona uma duração do efeito anticoagulante superior após suspensão do tratamento.

A posologia deve ser individualizada, e para idosos (≥ 65 anos), doentes com doença hepática ou insuficiência cardíaca grave com congestão hepática ou doentes malnutridos poderá ser necessário um ajuste de dose durante o início do tratamento e manutenção (RCM Sintron 4 mg, INFARMED, 2014).

3.1.2. INIBIDORES DIRETOS DO FATOR Xa

De acordo com as limitações referidas anteriormente, no que diz respeito aos AVK, tem havido uma procura de alternativas direcionada a solucionar essas mesmas limitações.

Os inibidores diretos do fator Xa (IDXa) atuam apenas num único fator, fator Xa, e desta forma permitem precisamente um início de ação mais rápido, não necessitam de monitorização e por terem uma semivida curta, tornam menos crucial a existência de um antídoto em caso de hemorragia iatrogénica.

Um outro ponto interessante, é o fato de a inibição do fator Xa resultar da diminuição da produção de trombina e não influenciar a trombina já formada, escapam algumas moléculas de trombina já formadas e por isso, mantêm-se algumas funções reguladoras da mesma no controlo da hemostase.

Atualmente, vários IDXa de administração oral estão em diferentes fases de investigação para o tratamento/prevenção das doenças tromboembólicas, sendo que o rivaroxabano e o apixabano já se encontram comercializados. E recentemente, o edoxabano foi aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA).

Apesar das vantagens, alguns inconvenientes continuam por resolver, nomeadamente a falta de antídotos específicos para o seu efeito (Laliberté et al., 2015).

a) RIVAROXABANO

O rivaroxabano é um IDXa, liga-se diretamente ao centro ativo do fator Xa e bloqueia a interação com o seu substrato, desta forma a inibição do fator Xa atenua a formação de trombina e previne a conversão de fibrinogénio em fibrina. Apresenta-se como uma molécula pequena, praticamente insolúvel em água e exibe ligação às proteínas plasmáticas (92% -95%).

Possui uma biodisponibilidade oral de cerca de 80% e atinge a concentração plasmática máxima em aproximadamente 2,5 a 4 horas e tem um tempo de semivida de eliminação de 9 a 13 horas (Mani & Lindhoff-Last, 2014).

A sua eliminação ocorre da seguinte forma: 1/3 é excretado pelo rim na sua forma inalterada; 1/3 tem metabolização hepática a metabolitos inativos que são posteriormente eliminados por via renal; e o 1/3 restante tem metabolização hepática e excreção intestinal dos metabolitos resultantes (Silvestre et al., 2012).

O rivaroxabano está contraindicado em doentes com doença hepática associada a coagulopatia e está contraindicado na gravidez e amamentação, uma vez que atravessa a placenta.

Este tem um baixo risco de interações medicamentosas e não tem quaisquer interações com alimentos. Ainda assim, a sua toma não é recomendada em doentes a receber tratamento sistémico concomitante com antimicóticos azólicos (tais como cetoconazol) ou inibidores da protease do VIH (ritonavir). Estes são potentes inibidores do CYP3A4 e da *glicoproteína P* (GpP) e por este motivo podem aumentar as concentrações plasmáticas de rivaroxabano, originando um aumento do risco de hemorragia (Marques da Silva, 2012).

b) APIXABANO

O apixabano é também um IDXa e após administração oral atinge a concentração plasmática máxima em cerca de 3 horas. O seu tempo de semivida é cerca de 8 a 14 horas (Silvestre et al., 2012).

Possui uma biodisponibilidade absoluta próxima dos 50% e a sua farmacocinética não é afetada por alimentos. Apresenta uma variabilidade farmacocinética baixa a moderada e um coeficiente de variação intra e interindividual de 20% a 30%.

Este é maioritariamente metabolizado via CYP3A4/5 e é também um substrato de proteínas de transporte. A sua excreção faz-se por várias vias, cerca de 25% eliminada por metabolitos, e 27% por via renal, não se excluindo a excreção biliar e intestinal direta adicional.

O apixabano está contraindicado nos doentes com doença hepática associada a coagulopatia e deve ser usado com precaução em doentes com afeção hepática ligeira ou moderada. Em relação a interações medicamentosas significativas, verificam-se com inibidores potentes da CYP3A4 e da GpP, como antimicóticos azólicos ou os inibidores das proteases do VIH e com indutores potentes da CYP3A4 e da GpP como por exemplo, a fenitoína e a carbamazepina (Marques da Silva, 2012).

c) BETRIXABANO

O betrixabano possui uma biodisponibilidade oral de cerca de 47%, tem uma semivida de eliminação de 19 a 20 horas e é excretado através da bÍlis (Marques da Silva, 2012).

d) EDOXABANO

O edoxabano é outro IDXa. A concentração plasmática máxima é alcançada cerca de 1 a 2 horas após administração oral e tem uma biodisponibilidade de aproximadamente 62%. Possui uma semivida plasmática de 9 a 11 horas e a sua eliminação é maioritariamente renal (Mani & Lindhoff-Last, 2014).

e) ERIBAXABANO

O eribaxabano é um outro inibidor direto, reversível e competitivo do fator Xa, com atividade antitrombótica demonstrada em diversos modelos animais (Marques da Silva, 2012).

f) LETAXABANO

O letaxabano já com estudos pré-clínicos e clínicos iniciais apresenta uma boa biodisponibilidade oral, com um pico de concentração plasmática máxima nas primeiras 1 a 2 horas e uma semivida de eliminação de 9 a 12 horas. Muitos outros inibidores do fator Xa estão em desenvolvimento (Marques da Silva, 2012)

3.1.3. INIBIDORES DIRETOS DO FATOR IIa

Os inibidores diretos da trombina (IDT) atuam diretamente sobre a trombina, tanto a livre como a que está ligada à fibrina.

Uma vez que a trombina permite a conversão do fibrinogénio em fibrina durante a cascata de coagulação, a sua inibição previne a formação de trombos.

A trombina como alvo da terapêutica oral anticoagulante começou com o primeiro inibidor direto da trombina, o ximelagatran, o que acabou por não ser aprovado pela FDA por problemas de toxicidade hepática. No entanto estão atualmente disponíveis resultados de estudos que compararam o dabigatran com a varfarina no tratamento do TEV e na prevenção de AVC nos doentes com FA (Marques da Silva, 2012).

a) DABIGATRANO

O dabigatrano etexilato é um pró-fármaco com atividade farmacológica. A forma ativa é o dabigatrano, produto de uma hidrólise por esterases. Este é um inibidor direto, reversível e competitivo da trombina (Marques da Silva, 2012).

Após administração oral, cuja biodisponibilidade é 6%, este atinge o pico plasmático ao fim de aproximadamente 2 horas e tem um tempo de semivida de 14 a 17 horas, o que possibilita uma posologia de 1 a 2 vezes por dia (Silvestre et al., 2012). Este circula no plasma com uma baixa ligação às proteínas (aproximadamente 35%) e não é metabolizado pelo citocromo P450, diminuindo o risco de interações medicamentosas.

É importante referir que nas condições clínicas habituais não se considera a necessidade de monitorização do tratamento.

A eliminação deste fármaco ocorre maioritariamente (80%) por via renal, através de uma bomba de efluxo, GpP. Desta forma, a administração simultânea de inibidores potentes da mesma, nomeadamente, a quinidina, cetoconazol, claritromicina, verapamilo, amiodarona, reduzem significativamente a depuração de dabigatrano, aumentando os seus níveis plasmáticos, pelo que está contraindicado. E como indutores temos a rifampicina, hipericão, carbamazepina ou fenitoína. É de considerar também que a toma concomitante de antiagregantes plaquetários e anti-inflamatórios não esteróides (AINE) pode aumentar o risco de hemorragia (Marques da Silva, 2012).

Não existe antídoto específico para o dabigatrano, e em caso de anticoagulação excessiva pode ser necessário interromper o tratamento. Em caso de complicações hemorrágicas, o tratamento deve ser descontinuado e investigada a origem da hemorragia. Uma vez que a via de excreção do dabigatrano é predominantemente renal, deve ser mantida uma diurese adequada. Por fim, os efeitos adversos mais comuns são os efeitos gastrointestinais (RCM Pradaxa 75mg, EMA).

b) ARGATROBANO

O argatrobano é uma pequena molécula sintética que deriva da L-arginina, capaz de bloquear quer a trombina ligada ao coágulo, quer a que está livre.

Apresenta uma ligação de 54% às proteínas plasmáticas, particularmente à albumina e à α 1-glicoproteína (Lewis et al., 2001).

Tem indicação aprovada na anticoagulação em doentes com trombocitopenia induzida pela heparina e com insuficiência renal. Demonstrou que é eficaz na redução das taxas de mortalidade associadas a trombose e na prevenção de novos eventos trombóticos com uma relação risco-benefício aceitável. Assim, o argatrobano oferece uma alternativa terapêutica para esses doentes nos quais as opções atuais são limitadas.

Apresenta como principais reações adversas hemorragias e dispepsia e as interações verificam-se com inibidores de CYP3A4/5, tais como eritromicina, acetaminofeno e digoxina.

Trata-se de um inibidor seletivo da trombina com uma semivida de eliminação de 45 minutos e eliminado predominantemente por metabolismo hepático (Koster, Fischer, Harder & Mertzluft, 2007).

c) XIMELOGATRANO

O ximelagatran é um pró-fármaco que após administração por via oral é rapidamente convertido em melagatran. Este é um potente, competitivo e reversível inibidor direto da trombina. Foi o primeiro inibidor direto da trombina e tal como referido anteriormente, não foi aprovado e a sua retirada do mercado foi desencadeada de acordo com dados de segurança de um estudo de 35 dias, que indicaram lesões hepáticas graves num doente após exposição ao fármaco.

Cerca de 20% da dose oral é absorvida e a concentração plasmática máxima é alcançada 2 a 3 horas após administração oral com uma semivida de 4 a 5 horas. O fármaco é excretado exclusivamente pelo rim. De acordo com vários estudos realizados, o peso, sexo e etnia não afetam o perfil farmacocinético do fármaco (Girish & Jayanth, 2005).

3.2. PRÓS E CONTRAS DOS NOVOS ANTICOAGULANTES ORAIS

Tal como referido anteriormente, um anticoagulante ideal pressupõe a presença de determinadas características, nomeadamente administração oral; início rápido de ação/semivida curta; amplo espectro de ação; efeito terapêutico previsível com dose fixa; sem interações medicamentosas e alimentares; sem necessidade de monitorização mas com a possibilidade de avaliação da atividade farmacocinética bem definida, em caso de doença renal ou hepática; fácil reversibilidade do efeito e custo-efetividade. Estes pressupostos levaram precisamente à descoberta de novas moléculas, algumas já aprovadas e

comercializadas, o rivaroxabano, apixabano e dabigatrano. No entanto, apesar das vantagens, alguns inconvenientes permanecem por resolver tais como, a falta de testes laboratoriais específicos e a inexistência de antídoto específico para o seu efeito (Reis, 2012). É importante determinar quais as características que se pretendem, de forma a continuar a busca do anticoagulante oral ideal e até mesmo o aperfeiçoamento dos que já estão disponíveis.

Para uma melhor compreensão, irão ser abordados tópicos de comparação entre os novos anticoagulantes orais e os tradicionais, de forma a caracterizar as vantagens e desvantagens de cada um dos grupos. Na **Tabela 4** encontram-se resumidas as potenciais vantagens e desvantagens da varfarina e dos novos anticoagulantes orais, as quais serão abordadas detalhadamente ao longo deste trabalho.

Tabela 4- Potenciais Vantagens e Desvantagens da Varfarina e dos Novos Anticoagulantes orais (adaptado de Bauer, 2013).

Fármaco	Vantagens	Desvantagens
Varfarina	<p>Experiência clínica longa;</p> <p>Segurança a longo prazo conhecida;</p> <p>Antídotos (Vit. K, plasma fresco congelado, concentrado de complexo de protrombinase, fator VIIa recombinante);</p> <p>Eliminação não renal.</p>	<p>Efeito imprevisível;</p> <p>Início e fim de ação lentos</p> <p>Múltiplas interações (fármacos e alimentos);</p> <p>Margem terapêutica estreita;</p> <p>Obriga a monitorizar INR.</p>
Novos anticoagulantes orais	<p>Efeito previsível;</p> <p>Início e fim de ação rápidos;</p> <p>Poucas interações com fármacos;</p> <p>Sem interações alimentares;</p> <p>Margem terapêutica larga permite doses fixas em adultos sem necessidade de monitorização laboratorial;</p> <p>Maior comodidade para os doentes;</p> <p>Provavelmente mais custo-efetivos que os AVK (sem monitorização de rotina, poucos eventos que requerem hospitalização, menor recurso a cuidados de saúde);</p> <p>Baixo risco de complicações hemorrágicas, reduzindo a necessidade de antídoto.</p>	<p>Limitação nos ensaios de medição dos níveis de fármaco e ausência de validação de estratégias de monitorização;</p> <p>Elevado custo de aquisição;</p> <p>Uma semivida curta leva a um rápido declínio no efeito terapêutico, se má adesão;</p> <p>Ajuste de dose na insuficiência renal e disfunção hepática;</p> <p>Não existe antídoto em caso de hemorragia <i>major</i>.</p>

3.2.1. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

Durante muitos anos os únicos anticoagulantes orais disponíveis eram os derivados de 4-hidroxicumarina, varfarina e acenocumarol. Tal como referido anteriormente, estes são análogos estruturais da vitamina K e inibem a γ -carboxilação de resíduos de glutamato que se encontram presentes nos fatores de coagulação, dependentes da vitamina K (protrombina, fatores VII, IX e X), inibindo assim a sua síntese hepática.

Doses terapêuticas de varfarina reduzem 30% a 50% a quantidade total de cada fator dependente da vitamina K, sintetizado a nível hepático. Para além de que, as moléculas segregadas são sub-carboxiladas, com conseqüente diminuição da atividade biológica (10% a 40% do normal) (RCM Varfine 5 mg, INFARMED, 2006).

Num contexto fisiológico, o fator Xa constitui o instante comum de encontro entre a via intrínseca e extrínseca da coagulação e o ponto de ativação da protrombina em trombina. A trombina promove a conversão do fibrinogénio em fibrina e constitui, juntamente com as plaquetas, um “rolhão”, ao mesmo tempo que a trombina catalisa a ativação do fator XIII e a estabilização da rede hemostática com a fibrina. É precisamente neste contexto que os anticoagulantes tradicionais atuam. No entanto, as novas moléculas apresentam uma maior objetividade e um alvo farmacológico mais específico. Como o caso dos inibidores diretos do fator Xa, que se ligam diretamente ao centro ativo do fator Xa, bloqueando a interação com o seu substrato. O rivaroxabano é precisamente um inibidor direto e seletivo do fator Xa, que pertence a uma nova classe derivada oxazolidinona, a qual não aparenta um grupo básico no seu local de ligação ao centro ativo da serina protease, o que contribui para a sua elevada biodisponibilidade e perfil de absorção oral. A elevada seletividade deriva das suas metades clorotiofeno e morfolinona ligadas ao anel central oxazolidinona (**Figura 5**) que interatuam com elevada afinidade com as bolsas SI e S4 do fator Xa (Marques da Silva, 2010).

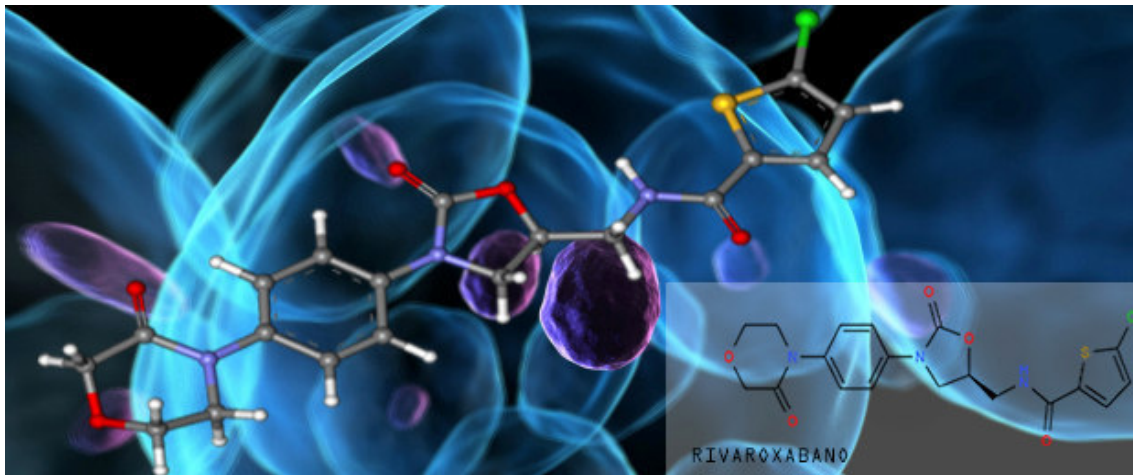


Figura 5- Estrutura química do rivaroxabano (adaptado de Marques da Silva, 2010).

A par do rivaroxabano, o dabigatrano etexilato é uma molécula profármaco que, após hidrólise catalisada por uma esterase, é convertida no fígado em dabigatrano. Tal como se verifica na **Figura 6**, este é um inibidor direto, competitivo da trombina.

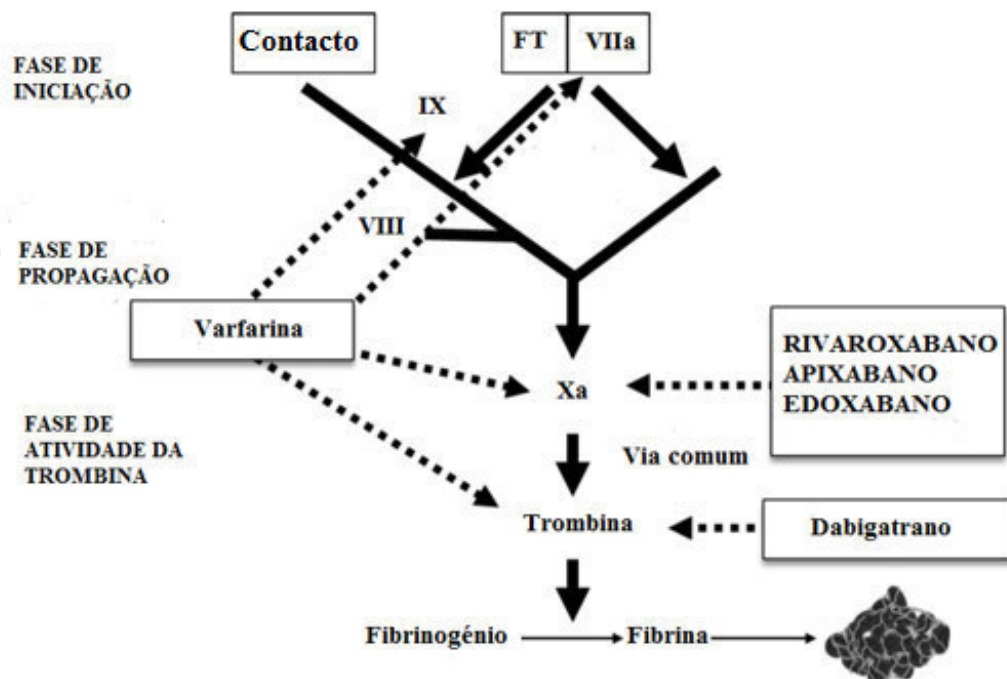


Figura 6- Mecanismo de ação da varfarina e dos novos anticoagulantes orais. (adaptado de Weitz, 2014).

Torna-se evidente que a investigação farmacológica tem procurado corresponder aos pressupostos que levam um anticoagulante a ser ideal. O que levou ao encontro das novas moléculas não peptídicas, administradas por via oral, direcionadas para alvos específicos da cascata de coagulação, sendo a trombina ou fator Xa (Marques da Silva, 2012).

Os novos anticoagulantes orais são similares em termos de rápido início de ação mas diferem em termos de semivida de eliminação e dependência do rim para a excreção. Não existem ainda estudos que comparem diretamente estes novos anticoagulantes em ensaios clínicos randomizados. No entanto, uma comparação indireta dos três novos anticoagulantes orais demonstrou algumas diferenças entre os agentes em termos de eficácia e risco de hemorragia, pelo que é requerida uma validação com ensaios clínicos randomizados. A **Tabela 5** sumariza as propriedades farmacológicas dos novos anticoagulantes orais e dos AVK.

Tabela 5- Comparação das características farmacológicas da varfarina com os novos anticoagulantes orais. Biodispon=Biodisponibilidade; Elim.=Eliminação GpP=Glicoproteína P (adaptado de Weitz, 2014 e Aguiar, 2010).

	Varfarina	Dabigatrano	Rivaroxabano	Apixabano	Edoxabano
Pro fármaco	Não	Sim	Não	Não	Não
Biodispon	99%	6%	60% a 80%	50% a 85%	62%
Início ação	3 a 5 dias	2 horas	2,5 a 4 horas	3 horas	1 a 2 horas
Posologia	Variável, 1x por dia	Fixa, 2x por dia	Fixa, 1 a 2x por dia	Fixa, 2x por dia	Fixa, 1 a 2x por dia
Semivida	36 a 42 horas	14 a 17 horas	7 a 11 horas	8 a 14 horas	9 a 11 horas
Interações	Múltiplas	Inibidores da GpP	Inibidores da CYP3A4 e da GpP	Inibidores da CYP3A4	Inibidores da GpP
Elim. renal	Não	80%	66%	27%	35%

O início de ação dos AVK é atrasado até que os novos fatores da coagulação parcialmente γ -carboxilados, cuja atividade biológica é reduzida, substituam os seus análogos totalmente ativados. O facto de a estabilidade de anticoagulação com a varfarina só ser atingida após alguns dias, leva à necessidade de, inicialmente, ser instituída anticoagulação parenteral concomitante. Da mesma forma que o seu efeito perdura após a cessação da sua toma, o que leva à necessidade de interrupção por alguns dias antes de uma intervenção cirúrgica.

Relativamente aos novos anticoagulantes orais, estes também devem ser interrompidos 2 a 5 dias antes do procedimento, de acordo com o risco de hemorragia. É necessária precaução quando se retomam estes fármacos após a intervenção, uma vez que o seu rápido início de ação pode aumentar o risco de hemorragia. Pelo que a terapêutica deve ser retomada pelo menos 24 horas após a cirurgia.

É sabido que os AVK apresentam várias interações alimentares e medicamentosas, já descritas anteriormente, por outro lado os novos anticoagulantes orais demonstram ter menos limitações nesse aspeto. Apesar disso é importante considerar alguns aspetos, como por exemplo, o uso a longo termo de AINE deve ser evitado em doentes tratados com os novos anticoagulantes orais uma vez que aumentam o risco de hemorragia. O acetaminofeno é preferível para a dor de cabeça e sintomas associados à gripe, pelo facto de não ter efeito antiplaquetário e não causar úlcera péptica, assim como o uso de ácido acetilsalicílico (AAS) ou de outro antiplaquetário, tanto para doentes a tomar varfarina como para os doentes a tomar os novos anticoagulantes orais, não é aconselhada, uma vez que aumenta o risco de hemorragia e não aumenta a prevenção de tromboembolismo.

Em termos de interações alimentares, ao contrário dos AVK, estes não apresentam restrições.

Outros aspetos importantes a considerar em relação aos novos anticoagulantes orais, são por exemplo, que o dabigatrano deve ser administrado com as refeições de forma a reduzir o risco de dispepsia; o rivaroxabano deve ser também administrado com a refeição para aumentar a absorção, e pode também ser esmagado e administrado juntamente com determinados alimentos de forma a facilitar a administração. A dispepsia pode ocorrer em cerca de 10% dos doentes a fazer dabigatrano. O uso de ranitidina ou inibidores da bomba de prótons pode aliviar os sintomas gastrointestinais e não afetam a eficácia dos novos anticoagulantes orais (Douketis, Bell, Eikelboom, & Liew, 2014).

3.2.2. EFICÁCIA

a) NA PREVENÇÃO DE AVC E EMBOLISMO SISTÉMICO EM DOENTES COM FA NÃO VALVULAR

O dabigatrano foi o primeiro novo anticoagulante oral a ser aprovado baseado nos resultados do estudo clínico RE-LY (*Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy*) para a prevenção de AVC e embolismo sistémico em doentes

com FA não valvular. Neste estudo, 18.113 doentes com diagnóstico de FA não valvular e com pelo menos um fator de risco para AVC ou embolismo sistémico foram randomizados em dois diferentes tratamentos: dabigatrano (110mg bid ou 150mg bid), em oclusão, ou a terapêutica convencional, varfarina com dose ajustada a um INR de 2-3. Ambos os regimes de tratamento com dabigatrano mostraram ser não inferiores à varfarina em termos de *endpoint* primário de eficácia (AVC e embolismo sistémico) assim como para o *endpoint* primário de segurança (complicações de hemorragia *major*). A dose mais elevada de dabigatrano (150mg bid) mostrou ser superior em termos de eficácia, sem no entanto, aumentar o risco de hemorragia. Por sua vez, a dose mais baixa (110mg bid) demonstrou uma efetividade comparável em termos de prevenção de AVC e tromboembolismo, com um risco de hemorragia mais baixo.

Ambos os regimes posológicos do dabigatrano foram associados a um risco mais baixo de hemorragia intracraniana (HIC) comparativamente à varfarina. Por outro lado, foram relatados mais efeitos secundários gastrointestinais, como dispepsia e hemorragia gastrointestinal, nos doentes a fazer dabigatrano.

O rivaroxabano foi o primeiro inibidor do fator Xa a ter aprovação para profilaxia de tromboembolismo em FA não valvular.

O 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*) incluiu aproximadamente 14.000 doentes com diagnóstico de FA não valvular; os doentes tinham pelo menos um dos fatores de risco, ou história de AVC ou embolismo sistémico. Foi comparado o rivaroxabano (20mg id) com uma dose de varfarina ajustada a um INR de 2-3. Doentes com *clearance* de creatinina de 30-49mL/minuto foram tratados com uma dose de 15mg id de rivaroxabano.

O rivaroxabano mostrou ser não inferior à varfarina para o *endpoint* primário de AVC e embolismo sistémico. Não foi demonstrada uma redução nas taxas de mortalidade ou de AVC isquémico, no entanto houve uma redução significativa no AVC hemorrágico e HIC. O *endpoint* primário de segurança, hemorragias *minor* ou hemorragias *major*, não foi muito diferente entre o rivaroxabano e a varfarina no entanto, com o rivaroxabano observou-se uma redução significativa da hemorragia fatal e HIC (Mani & Lindhoff-Last, 2014).

O apixabano foi o segundo inibidor do fator Xa analisado em dois estudos de fase III, o AVERROES (*Apixaban Versus Acetylsalicylic Acid to Prevent Stroke in Atrial Fibrillation Patients Who Have Failed or Are Unsuitable for Vitamin K Antagonist*

Treatment) e o ARISTOTLE (*Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation*).

O estudo AVERROES randomizou 5.599 doentes que não eram candidatos, ou que não desejavam fazer tratamento com AVK, para um tratamento com apixabano, em dupla ocultação, 5 mg bid (ou 2,5mg bid em doentes com idade \geq a 80 anos, peso \leq a 60 kg ou uma creatinina sérica \geq a 1,5mg/dL) ou AAS (81-324mg/dia). É sabido que o AAS tem apenas um efeito antitrombótico limitado na FA, e que o apixabano poderá demonstrar uma atividade antitrombótica superior comparativamente ao mesmo. O estudo foi interrompido precocemente devido a uma redução significativa no *endpoint* primário de AVC e embolismo sistémico com apixabano quando comparado com a aspirina. O apixabano foi melhor tolerado, com abandonos permanentes da medicação em estudo de 20,5% para a aspirina por ano contra 17,9% por 2 anos no grupo de apixabano (Camm et al., 2012). O estudo ARISTOTLE foi um estudo realizado em doentes com diagnóstico de FA com pelo menos um fator de risco para AVC, em dupla ocultação, comparando apixabano 5mg bid (ou 2,5mg em doentes selecionados) com varfarina (INR alvo de 2-3). Os doentes selecionados para a dose de 2,5mg eram doentes com risco aumentado de hemorragia e com a presença de dois marcadores de risco (idade > 80 anos; peso corporal < 60kg e creatinina > 1,5mg/dL). O *endpoint* primário consistia em AVC e embolismo sistémico. E verificou-se que tanto o risco de AVC e embolismo sistémico, como também o risco de complicações hemorrágicas foram significativamente menores com apixabano do que com varfarina. O apixabano teve um impacto significativamente menor na mortalidade dos doentes, estatisticamente, em relação à varfarina. Na **Figura 7** está representada a incidência anual de AVC ou embolismo sistémico de doentes com FA tratados com os novos anticoagulantes orais.

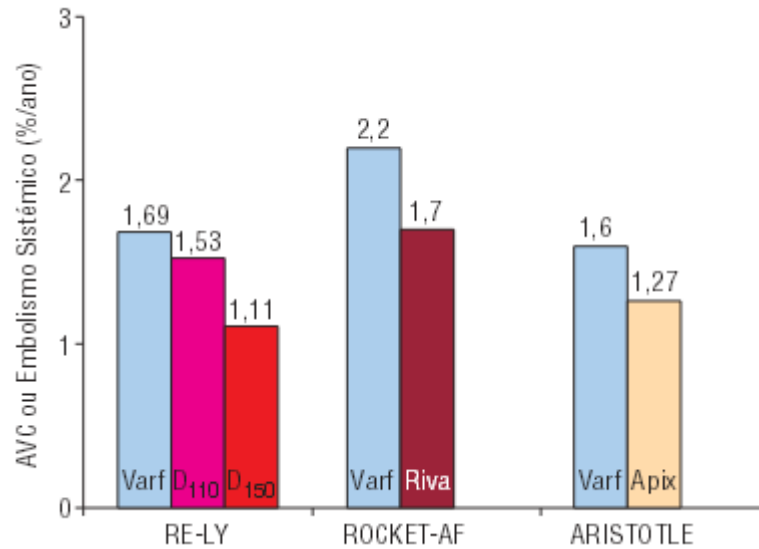


Figura 7- Incidência anual de AVC ou embolismo sistémico em doentes com FA tratados com os novos anticoagulantes orais. As diferentes taxas de eventos no grupo tratado com varfarina mostram que o risco tromboembólico inicial varia de estudo para estudo (retirado de Aguiar, 2012).

O edoxabano é outro inibidor do fator Xa, que foi analisado num estudo de fase III versus varfarina em doentes com FA, ENGAGE AF-TMI 48 (*Global Study to Assess the Safety and the Effectiveness of DU-176b Versus. Standard Practice of Dosing with Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation*). Com mais de 20.000 doentes, este foi o maior estudo comparativo para a prevenção de eventos tromboembólicos em FA não valvular. Dois regimes (30 ou 60mg id) foram testados para não inferioridade em comparação com a varfarina durante o período de 2,8 anos. O *endoint* primário de eficácia, AVC e embolismo sistémico em ambos os regimes demonstrou ser não inferior à varfarina. Em relação à segurança, a taxa de hemorragia e morte derivado de causas cardiovasculares, foi significativamente menor com o edoxabano (Mani & Lindhoff-Last, 2014).

O betrixabano, outro inibidor do fator Xa, foi analisado no estudo EXPERT (*A Randomized Evaluation of Betrixaban, a Oral Factor Xa Inhibitor, for Prevention of Thromboembolic Events After Total Knee Replacement*), onde demonstrou a sua eficácia e segurança em 215 doentes submetidos a cirurgia de substituição total do joelho. Os resultados do estudo do betrixabano na indicação FA, EXPLORE-Xa (*Phase 2 Study of the Safety, Tolerability and Pilot Efficacy of Oral factor Xa Inhibitor Betrixaban Compared to Warfarin*), demonstraram a sua segurança, com um risco de hemorragia dose dependente e comparável ao da varfarina. É importante o facto de este ser o único dos novos anticoagulantes, que é excretado inalterado por via biliar e com excreção renal

mínima (< 5%) e que o torna adequado para doentes com insuficiência renal (Schirmer et al., 2010).

Em suma, os resultados dos estudos demonstraram não inferioridade em termos de eficácia no AVC isquémico e embolismo sistémico. E o risco de hemorragia foi similar ou menor com os novos anticoagulantes orais.

b) NA PREVENÇÃO E TRATAMENTO DO TROMBOEMBOLISMO VENOSO

• PREVENÇÃO PRIMÁRIA

Relativamente à prevenção do TEV, foram realizados estudos clínicos onde se verificou a eficácia e a segurança dos novos anticoagulantes orais, sendo que os mais estudados são o apixabano, o rivaroxabano e o edoxabano, inibidores seletivos do fator Xa e o dabigatran, inibidor do fator IIa. Estes já têm estudos de fase III concluídos e publicados. Sendo que já estão aprovados pelas agências europeia e norte-americana do medicamento e recomendados nas *guidelines* internacionais, exceto o edoxabano, que foi recentemente aprovado pela FDA.

É importante referir que o doente com TEV é submetido à prevenção primária, tratamento da fase aguda e posteriormente à prevenção e recorrência ou tratamento prolongado. O tratamento do TEV agudo não complicado faz-se com heparinas de baixo peso molecular (HBPM) ou fondaparinux, juntamente com um AVK, mantendo este último durante pelo menos 3 meses (prevenção secundária). As HBPM são ainda o comparador para a prevenção primária do TEV e os AVK para a prevenção secundária. Tal como já foi referido, a procura de novos fármacos que simplifiquem a prevenção tem sido uma preocupação constante ao longo dos anos. O apixabano, edoxano, rivaroxabano, e o dabigatran, são os novos anticoagulantes orais em estudo na prevenção primária do TEV. O estudo RECORD envolveu mais de 12.000 doentes submetidos a cirurgia ortopédica eletiva, no qual o rivaroxabano demonstrou igual eficácia e segurança comparativamente à enoxaparina. Os estudos com apixabano (ADVANCE I e II) e com o dabigatran (RE-MODEL, RE-NOVATE e RE-MOBILIZE) demonstraram resultados similares quando comparados com enoxaparina (Reis, 2012).

O estudo ADOPT (*Apixaban Dosing to Optimize Protection from Thrombosis*), que comparou o apixabano com a enoxaparina, não cumpriu o *endpoint* primário de eficácia,

demonstrando ser inferior à enoxaparina. Para além de que, foi associado a taxas de hemorragia significativamente superiores, comparativamente com o regime recomendado de enoxaparina (Goldhaber et al., 2011).

O estudo MAGELLAN (*Multicenter, Randomized, Parallel Group Efficacy Safety Study for the Prevention of Venous Thromboembolism in Hospitalized Acutely Ill Medical Patients Comparing Rivaroxaban with Enoxaparin*), demonstrou não inferioridade do rivaroxabano comparativamente com o regime padrão da enoxaparina. E eficácia superior quando comparado com o placebo. No entanto, as taxas de hemorragias foram superiores com rivaroxabano em todo o período de estudo, e como resultado este não demonstrou um perfil favorável de benefício- risco (Cohen et al., 2013).

Na **Tabela 6** encontram-se os estudos com os novos anticoagulantes orais na prevenção primária do TEV em cirurgia ortopédica.

Tabela 6- Estudos com os novos anticoagulantes orais na prevenção primária do TEV em cirurgia ortopédica. ACO: anticoagulantes orais; PTJ: prótese total do joelho; PTA: prótese total da anca (adaptado de Reis, 2012).

ACO	Estudo	N	Indicação	Comparador	Eficácia	Segurança
Apixabano (2,5mg bid)	ADVANCE I	3.195	PTJ	Enox 30 bid	-	+
	ADVANCE II	3.057	PTJ	Enox 40 id	+	+
Dabigatran (150/220 id)	RE-MODE	2.076	PTJ	Enox 40 id	+	+
	RE-NOVATE	3.494	PTA	Enox 40 id	+	+
	RE-MOBILIZE	2.615	PTJ	Enox 30 bid	-	+
Rivaroxabano (10mg id)	RECORD 1	4.541	PTA	Enox 40 id	+	+
	RECORD 2	2.509	PTA	Enox 40 id	+	+
	RECORD 3	2.531	PTJ	Enox 40 id	+	+
	RECORD 4	3.148	PTJ	Enox 30 id	+	+
	CONJUNTA	9.581	PTJ/ PTA	Enox 30/40	+	+

• TRATAMENTO DO TEV AGUDO

Apesar de ser eficaz e seguro, o tratamento do TEV agudo apresenta algumas desvantagens tais como, a administração concomitante de fármacos (sendo que um é feito por via parentérica) a falta de previsibilidade dos AVK; as interações medicamentosas e

alimentares e a monitorização que requer. Estes inconvenientes levaram à realização de várias estudos com os novos anticoagulantes orais para o tratamento do TEV agudo, os quais já foram publicados e estão apresentados resumidamente na **Tabela 7**.

No geral, demonstraram resultados não inferiores aos dos comparadores, em termos de eficácia e segurança.

O RE-COVER (*Efficacy and Safety of Dabigatran Compared to Warfarin for 6 months Treatment of Acute Symptomatic VTE*) foi o primeiro estudo realizado com um dos novos anticoagulantes orais para esta indicação. O *endpoint* primário de eficácia e o de segurança foram atingidos, demonstrando que, a administração de dabigatrano após administração de um anticoagulante parentérico, apresenta uma não inferioridade em termos de eficácia, comparativamente com a varfarina, no tratamento do TEV agudo.

O programa EINSTEIN (*Evaluating Oral, Direct Factor Xa Inhibitor Rivaroxaban in Patients with Acute Symptomatic DVT or PE*) com o objetivo de estudar o rivaroxabano no tratamento e prevenção secundária do TEV engloba três estudos: EINSTEIN-DVT;-PE e -EXT, envolvendo 10.000 doentes. O *endpoint* primário de eficácia foi atingido, TVP sintomático e/ou recorrência, e o de segurança, hemorragia *major/não major* igualmente (Reis, 2012).

Tabela 7- Estudos com os novos anticoagulantes orais no tratamento do TEV agudo. ACO: anticoagulantes orais; ND: não disponível (adaptado de Reis, 2012).

ACO	Estudo	HBPM inicial	Comparador	Eficácia	Segurança
Apixabano (10mg/bid- 5mg/id)	AMPLIFY	Não	HBPM/V	ND	ND
Dabigatrano (150mg/bid)	RE-COVER	Sim	Varfarina	+	+
	RE-COVER II	Sim	Varfarina	+	+
Rivaroxabano (15mg/bid- 20mg/id)	EINSTEIN-DVT	Não	HBPM/V	+	+
	EINSTEIN-PE	Não	HBPM/V	ND	ND

O estudo com edoxabano (HOKUSAY) para a mesma indicação, demonstrou não inferioridade relativamente à terapêutica convencional, nomeadamente HBPM seguida

de varfarina, na prevenção de TEV. O estudo HOKUSAY-VTE e ENGAGE AF-TIMI 48 demonstrou que o edoxabano é também não inferior á varfarina na prevenção do TEV e foi também associado a um baixo risco de hemorragia. O tratamento com apixabano foi também associado a um baixo risco de hemorragia *major* ou clinicamente significativa comparativamente ao tratamento convencional (Cohen, Imfeld, & Rider, 2014).

• PREVENÇÃO SECUNDÁRIA

Em relação à prevenção secundária, os estudos com o apixabano (AMPLIFY-EXT) com o rivaroxabano (EINSTEIN-EXT) e com o dabigatrano (RE-MEDY e RE-SONATE) vieram demonstrar a sua eficácia quando comparados com os AVK na prevenção secundária do TEV. O *endpoint* primário de eficácia, recorrência de TEV, e de segurança, hemorragia *major*, foram atingidos.

À exceção do RE-MEDY, os estudos são duplamente cegos, aleatorizados, controlados e multicêntricos, comparando o fármaco em estudo com o placebo em doentes com TEV agudo (TVP e/ou EP) e tratados por seis a doze meses com anticoagulantes orais. Os resultados disponíveis encontram-se na **Tabela 8** (Reis, 2012).

Tabela 8- Estudos com os novos anticoagulantes orais na prevenção secundária do TEV. ACO: anticoagulantes orais; ND: não disponível (adaptado de Reis, 2012).

ACO	Estudo	HBPM inicial	Comparador	Eficácia	Segurança
Apixabano (5mg/id)	AMPLIFY-EXT	Não	Placebo	ND	ND
Dabigatrano (150mg/bid)	RE-MEDY RE-SONATE	Não Não	Varfarina Placebo	ND +	ND +
Rivaroxabano (20mg/id)	EINSTEIN-EXT	Não	Placebo	+	+

Foi demonstrada a sua eficácia, uma vez que o *endpoint* primário foi atingido, recorrência do TEV, e de segurança, hemorragia clinicamente relevante. Os seus resultados vieram

comprovar a alta taxa de recorrência do TEV após a suspensão da anticoagulação e assim o benefício da prevenção secundária prolongada.

Em suma, os novos agentes farmacológicos têm as suas vantagens e desvantagens, sendo que alguns são de administração de apenas uma vez por dia, e outros de duas, e alguns requerem heparina parentérica. É importante citar que desde os resultados, à caracterização dos doentes, à extensão da doença, à flexibilidade de dosagem, e a outras evidências demonstradas nos estudos. Todos estes fatores, e outros, devem ser considerados ao decidir qual dos anticoagulantes orais utilizar, em cada doente, individualmente (Cohen et al., 2014).

3.2.3 INDICAÇÕES APROVADAS PELA AGÊNCIA EUROPEIA DE MEDICAMENTOS (EMA)

Primeiramente, é importante referir quais as indicações aprovadas para os anticoagulantes tradicionais, nomeadamente varfarina e acenocumarol.

A varfarina (Varfine ®) e o acenocumarol (Sintrom ®) estão indicados:

- Na terapêutica e profilaxia de trombozes das veias profundas e de tromboembolismo pulmonar;
- Na prevenção do tromboembolismo em doentes com FA ou submetidos a plastias valvulares (RCM Varfine 5 mg, INFARMED, 2006; RCM Sintron 4 mg, INFARMED, 2014).

O apixabano (Eliquis ®) está indicado:

- Na prevenção de TEV em adultos, após cirurgia de substituição da anca ou joelho;
- No tratamento de TVP e EP, como também na prevenção da sua recorrência;
- Na prevenção de AVC e de formação de coágulos sanguíneos noutros órgãos em adultos com FA.
- Está indicado em doentes com um ou mais fatores de risco, tais como história de AVC, pressão arterial elevada, diabetes, insuficiência cardíaca ou idade superior a 75 anos (RCM Eliquis 2,5 mg, EMA).

O dabigatrano (Pradaxa ®) está indicado:

- Na prevenção de TEV em adultos, após cirurgia de substituição da anca ou joelho;
- No tratamento de TVP e de EP e prevenção da sua recorrência;
- Na prevenção de AVC e na prevenção da formação de coágulos em doentes que apresentem FA, considerados em risco de desenvolver AVC (RCM Pradaxa 75 mg, EMA).

O rivaroxabano (Xarelto ®) está indicado:

- Na prevenção de TEV em doentes submetidos a cirurgia de substituição da anca ou joelho;
- Na prevenção de AVC em doentes com FA não valvular;
- No tratamento da TVP e EP e na prevenção da sua recorrência;
- Na prevenção de acidentes aterotrombóticos após síndrome coronária aguda. Este é usado em associação com inibidores de agregação plaquetária que impedem a coagulação do sangue (RCM Xarelto 2,5 mg, EMA).

Por último, o edoxabano (Lixiana ®) recebeu a 23 de abril de 2015 uma recomendação de aprovação pelo CHMP (*European Committee for Medicinal Products for Human Use*), para a prevenção de AVC ou embolismo sistémico, assim como para adultos com FA não valvular com um ou mais fatores de risco. O CHMP recomendou aprovação do edoxabano também para o tratamento de TVP e EP. Esta recomendação foi baseada nos resultados dos estudos ENGAGE AF-TIMI 48 e HOKUSAY-VTE (RCM Lixiana 15 mg, EMA).

Relativamente à FDA, o edoxabano, já recebeu aprovação para a redução de risco de AVC e embolismo sistémico em doentes com FA não valvular e para o tratamento de TVP e EP posteriormente à terapêutica inicial com anticoagulante via parentérica por 5-10 dias. Em ANEXO I encontra-se uma tabela com as indicações aprovadas e respetivas doses para os novos anticoagulantes orais, nos Estados Unidos da América (Pollack Jr, 2015).

É de notar que a varfarina é recomendada em doentes com FA valvular pois os novos anticoagulantes orais não foram indicados para essa patologia. A maioria dos doentes com insuficiência mitral ou estenose aórtica são considerados como tendo FA não valvular e são elegíveis para receber os novos anticoagulantes orais.

Estes estão contraindicados em doentes com válvulas cardíacas mecânicas, em consequência do estudo que comparou o dabigatrano com a varfarina em 252 doentes recentemente submetidos a cirurgia de substituição por válvula cardíaca mecânica e doentes submetidos a cirurgia de substituição de válvula cardíaca mecânica há mais de 3 meses, o qual foi terminado precocemente devido a um aumento de tromboembolismo e hemorragia nos doentes tratados com dabigatrano. Nos doentes recentemente submetidos a cirurgia, a hemorragia *major* manifestou-se predominantemente como derrame pericárdico, especificamente nos doentes que iniciaram o dabigatrano logo após a cirurgia de substituição de válvula cardíaca mecânica. Não foram realizados estudos com rivaroxabano e apixabano, pelo que são contraindicados (RCM Pradaxa 75 mg, EMA). Assim como não devem ser usados em tromboflebitides superficiais, e no entanto não é por não serem eficazes ou seguros, mas por não existirem estudos completos e específicos para este tipo de doentes com as doses e regimes terapêuticos apropriados (Douketis et al., 2014).

Em suma, os novos fármacos não devem ser utilizados em doentes com doença vascular cardíaca, próteses valvulares cardíacas ou tromboflebitides superficiais.

Ainda assim é importante referir que os novos anticoagulantes orais, pela sua comodidade, previsibilidade, escassa interação com outros fármacos e alimentos e dispensa de monitorização, representam uma alternativa cada vez melhor demonstrada. E a aprovação por agências internacionais do medicamento, para determinadas indicações, vem confirmar a mais-valia e revolução que está prestes a acontecer.

3.2.4 SEGURANÇA

Uma das questões mais importantes a ser consideradas e discutidas prende-se precisamente com a segurança.

Tal como já foi visto, vários estudos demonstraram que os novos anticoagulantes orais são no mínimo tão efetivos como a varfarina e que mostraram taxas de hemorragia similares ou menores. Apesar disso, a falta de antídoto específico para reverter o efeito em caso de emergência tem trazido preocupações relativamente à segurança.

Foram realizados 6 estudos (1 com o dabigatrano, 2 com o rivaroxabano e 3 utilizando o apixabano) incluindo 57.491 participantes. Foi realizada uma revisão de ensaios clínicos

randomizados até 1 de dezembro de 2012, que compararam os novos agentes com a varfarina e a aspirina relativamente aos eventos de HIC.

Esta meta-análise concluiu que os novos fármacos reduzem significativamente o risco de HIC comparativamente à aspirina e à varfarina.

Apesar destes novos fármacos estarem associados a um perfil favorável, com redução do risco de AVC, de HIC e conseqüentemente, da taxa de mortalidade, estão associados a um maior risco de hemorragia gastrointestinal e a sua eficácia absoluta na prevenção de HIC é desconhecida. Para além disso, surgem algumas dúvidas relativamente à gestão de situações de emergência. A sua introdução na prática clínica deve ser feita de forma individualizada sendo contrabalançada a sua segurança, que é avaliada também pela experiência, e nesse sentido são necessários mais estudos a longo prazo que determinem a segurança dos mesmos (Gomes & Ferreira, 2014).

Num outro estudo realizado, o objetivo foi demonstrar que os novos agentes farmacológicos não aumentam as micro hemorragias cerebrais (CMB). Foram realizadas ressonâncias magnéticas em doentes com mais de 45 anos com FA que visitavam as divisões de cardiologia e neurologia, do *Asahikawa Medical University Hospital*, Japão, e foram consecutivamente englobados neste estudo. Os participantes continuaram a fazer os mesmos anticoagulantes durante o período de estudo. Um dos pontos mais importantes do estudo foi o facto de nenhum dos participantes com FA a fazer tratamento com os novos anticoagulantes orais ter desenvolvido hemorragias cerebrais, no espaço de um ano.

Dos 69 doentes incluídos neste estudo, 23 estavam a ser medicados com os novos fármacos, incluindo 1 com apixabano 10 mg, 1 com apixabano 5 mg, 1 com dabigatrano 300 mg, 11 com dabigatrano 220 mg, 5 com rivaroxabano 15 mg e 4 com rivaroxabano 10 mg. Não se desenvolveram hemorragias cerebrais em 23 doentes durante um ano inteiro. Por outro lado, dos 21 participantes a fazer varfarina, 3 demonstraram desenvolver hemorragias cerebrais. Este estudo veio demonstrar a possibilidade dos novos agentes farmacológicos não aumentarem as hemorragias cerebrais em doentes com FA. É importante compreender a relação das hemorragias cerebrais com estas novas moléculas. Tal como já foi visto anteriormente, a varfarina exerce um efeito anticoagulante pela inibição da síntese da vitamina K - dependente da coagulação dos fatores II, VII, IX proteínas C e S. Os novos anticoagulantes orais, incluindo os inibidores diretos da trombina (dabigatrano) e os inibidores diretos do factor Xa (rivaroxabano, apixabano, e edoxabano), não influenciam o fator VII. A formação do complexo do fator tecidual e

do fator de coagulação VII ativado é um importante iniciador da cascata de coagulação. O fator tecidual apresenta-se em elevada concentração no cérebro e, deste modo, pensa-se ser um fator de proteção contra hemorragias cerebrais (Saito et al., 2015).

Os novos anticoagulantes orais, nomeadamente o dabigatrano, têm sido demonstrados pela literatura como tendo segurança e eficácia similares à varfarina. O estudo RE-LY demonstrou que comparativamente à varfarina, o dabigatrano está associado a um risco mais baixo de desenvolver AVC e TEV em doentes com FA. No entanto, nos últimos anos têm aparecido alguns casos a reportar hemorragias associadas ao dabigatrano.

Em setembro de 2012, uma idosa de 92 anos apresentou-se com sintomas de fraqueza no *Department of Medicine E, Meir Medical Center, Kfar Saba, Israel*. A doente estava sob a terapêutica de dabigatrano desde junho de 2012, devido a FA diagnosticada. Apareceu pálida e com hematomas na face. Ficou hospitalizada por 7 dias. É importante referir que na altura em que foram realizados testes de coagulação, não foram administrados outros anticoagulantes, a não ser dabigatrano.

No sétimo dia da hospitalização, a idosa desenvolveu febre e a hemoglobina diminuiu para 6 mg/dL. Um exame retal determinou melena. A doente foi tratada com uma transfusão de sangue e administração de amoxicilina e ácido clavulânico. As culturas de sangue deram positivas para *Staphylococcus aureus*. Nesse dia, a doente morreu em consequência de hemorragias e choque séptico.

Neste caso reportado, a doente tinha 92 anos, 20 anos mais velha do que a média de idades dos participantes no estudo RE-LY. Este estudo demonstra que doentes com mais de 75 anos de idade têm um risco maior de hemorragia com doses de 110 mg e 150 mg comparativamente com a varfarina. E a semivida de eliminação do dabigatrano é duas vezes mais longa em doentes com insuficiência renal comparativamente aos que não têm. De acordo com as *guidelines* internacionais, uma *clearance* de creatinina < 30 mL/min é uma contraindicação absoluta para a prescrição de dabigatrano. Este estudo evidencia a necessidade de uma maior restrição e clarificação das *guidelines* para o uso de dabigatrano, especialmente para idosos mais vulneráveis e para insuficientes renais (Joshua, Laurel, Pnina, Maya, & Yair, 2014).

Um outro caso ocorreu com um idoso de 79 anos, afro-americano que foi encaminhado para nefrologia para avaliação de disfunção renal descoberta acidentalmente durante uma consulta de rotina. A sua medicação incluía amlodipina, valsartan, rosuvastatina, vitamina

D e dabigatrano (150 mg duas vezes ao dia) para FA, tendo começado 6 semanas antes por recomendação do seu cardiologista.

Visto que a hemodiálise é efetiva na remoção de 62% a 68% do fármaco, foram feitas 3 sessões de hemodiálise antes de se realizar uma biopsia renal. Só após suspender o dabigatrano por 10 dias e após 2 sessões de hemodiálise é que o TP/RNI e o tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) voltaram ao normal. É importante referir que este fármaco poderá induzir doença ateroembólica do rim em doentes idosos com fatores de risco para aterosclerose. Os casos que têm sido reportados podem vir a confirmar que esta doença pode ser induzida pelo dabigatrano, tal como por outro anticoagulante (Shafi, Negrete, Roy, Julius, & Sarac, 2013).

O sulfato de protrombina e vitamina K não afetam a atividade de dabigatrano.

Uma proposta a considerar em doentes a fazer dabigatrano que presenciem HIC, seria: em primeiro lugar, suspender todos os anticoagulantes e antiagregantes plaquetários; verificar todos os parâmetros de coagulação disponíveis e reverter ou fornecer substituição, quando necessário; proceder à diálise, se o risco de hemorragia for elevado e por último, onde a intervenção de emergência é indicada, fornecer plaquetas e fatores recombinantes disponíveis antes da cirurgia.

Existem também alguns casos reportados de hemorragia gastrointestinal. E portanto, os alertas foram emitidos, os quais aconselham precaução no uso de dabigatrano nos idosos, em doentes com insuficiência renal e, concomitantemente com outros fármacos, incluindo a aspirina (Dwyer, Damodaran, Heckelmann, & Sheridan, 2015).

Foi realizado um estudo em *Optum Labs Data Warehouse*, nos Estados Unidos, com o objetivo de determinar o risco de hemorragia gastrointestinal, no mundo real, associado com o uso do dabigatrano e do rivaroxabano, comparativamente à varfarina. Os participantes estavam medicados com dabigatrano ou rivaroxabano ou varfarina desde 1 de novembro de 2012 até 20 de setembro de 2013.

Relativamente aos resultados, demonstrou-se que o risco de hemorragia gastrointestinal associado aos novos anticoagulantes orais é similar ao risco com a varfarina. Em suma, os estudos realizados e os casos reportados apontam para a direção de que, apesar de eficácia e segurança similar ou superior à varfarina, a precaução tem de estar presente quando se prescrevem os novos fármacos a pessoas idosas, particularmente acima dos 75 anos de idade. E estão contraindicados essencialmente em doentes com compromisso renal e hepático (Abraham et al., 2015).

Recentemente (22 de junho de 2015) foi publicado um estudo onde se determinou a segurança de 5g de idarucizumab intravenoso, e a sua capacidade na reversão do efeito anticoagulante do dabigatrano em doentes com hemorragias significativas (grupo A) e doentes que necessitavam de procedimentos urgentes (grupo B). O *endpoint* primário foi de reversão total do efeito anticoagulante dentro de 4 horas após a administração de idarucizumab. O *endpoint* secundário foi a restauração da hemóstase. O idarucizumab reverteu rapidamente e completamente a atividade anticoagulante de dabigatrano em 88% a 98% dos doentes. Não foram constatadas preocupações a nível de segurança entre os 90 doentes envolvidos no estudo (Pollack et al., 2015).

3.2.5. MONITORIZAÇÃO

É crucial falar sobre a relevância do INR no tratamento de doentes submetidos a varfarina. Este é um método padrão para obter resultados do tempo de protrombina (TP), sensível aos fatores de coagulação. Como estes dependem da vitamina K para a sua síntese, o INR reflete a anticoagulação causada pela varfarina (antagonista da vitamina K). Para um doente a fazer varfarina, o INR ajuda a tomar decisões acerca das medidas/estratégias necessárias a normalizar a atividade de coagulação e parar ou estabilizar hemorragias.

Um INR elevado pode surgir diretamente por sobredosagem, assim como através de interações com fármacos, com determinados alimentos e suplementos alimentares, ou pelo consumo de álcool. Determinadas condições de saúde como doença hepática, biliar ou gastrointestinal pode aumentar o INR. Nestas situações, a origem da oscilação deve ser devidamente identificada, de forma a ser futuramente evitada.

Existem vários tipos de modalidades de monitorização de terapêutica anticoagulante oral, sendo que em Portugal, a modalidade mais frequente continua a ser a monitorização a nível hospitalar/clínicas de anticoagulação, embora a monitorização a nível de Cuidados de Saúde Primários/Cuidados Médicos de Rotina, tenha começado a ser implementada em algumas zonas do país desde há cerca de 8 anos e esteja atualmente em fase de implementação noutras áreas. A monitorização efetuada pelo próprio doente tem vindo a crescer, mas os seus números não são significativos, sendo o principal motivo o preço dos aparelhos de *point-of-care* e das tiras teste, que não são comparticipados pelas entidades de saúde. Outros motivos são ainda a idade avançada da maioria dos doentes e

consequente a dificuldade em manusear estes aparelhos e o baixo nível educacional dos doentes (Aguiar, 2012).

Tal como já foi visto, o dabigatrano inibe a coagulação através da ligação direta e específica com a trombina. Tal como o rivaroxabano e o apixabano inibem diretamente o fator Xa. Os seus mecanismos de ação diferentes da varfarina fazem com que os testes de INR não sejam sensíveis aos mesmos e os resultados levem a interpretações erradas.

O teste de INR não é fiável em doentes tratados com dabigatrano tendo sido notificadas falsas elevações do valor de INR.

O tempo de trombina é demasiado sensível para fornecer informação fiável. No seguimento desta conclusão, foi desenvolvido o teste de tempo de trombina diluída (TTd) calibrado para o dabigatrano, o qual já foi aprovado em vários países. O tempo de coagulação de ecarina (TCE) é também um teste de coagulação disponível, sendo mais preciso. O tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) dá-nos uma avaliação aproximada do efeito na coagulação.

Ensaio cromogénicos (ensaio anti-Xa) também demonstram ser ensaios promissores para quantificar o efeito anticoagulante de inibidores diretos do fator Xa.

Para uma medição quantitativa das concentrações plasmáticas de dabigatrano, o teste Hemoclot® está disponível (ensaio inibidor de trombina calibrado para o dabigatrano).

Em suma, os testes TTd, TCE e TTPa podem fornecer informações úteis, contudo estes testes não são padronizados, e os resultados devem ser interpretados com precaução.

Na **Tabela 9** encontram-se as recomendações para a monitorização e para a reversão do efeito dos novos anticoagulantes orais.

É importante referir que os testes de coagulação podem não ser fiáveis após a administração dos agentes de reversão sugeridos.

Ainda que se considere que a monitorização seja desnecessária com os novos anticoagulantes orais, seria benéfico e necessário haver ensaios para determinar o efeito anticoagulante em determinadas situações de emergência, nomeadamente doentes que necessitam de procedimentos invasivos urgentes, em caso de hemorragias ou doentes assintomáticos com valores de INR elevados.

Espera-se que os ensaios sejam validados e aprovados num futuro próximo. Por último, existem alguns fatores a monitorizar bastante importantes, tais como a monitorização renal, hepática, biliar, trombocitopenia e anemia (especialmente em idosos), validação da aderência à medicação, e controlo da hipertensão (Shamoun, Obeid, & Ramakrishna, 2015).

Tabela 9- Recomendações para a monitorização e reversão do efeito dos novos anticoagulantes orais. HTI: Hemoclot® (ensaio inibidor da trombina); CCP: concentrado de complexo de protrombina; TP: tempo de protrombina; TCE: tempo de coagulação de ecarina; TTd: tempo de trombina diluída; TTPa: tempo de tromboplastina parcial ativada (adaptado de Shamoun, Obeid, & Ramakrishna, 2015).

Novo anticoagulante oral	Ensaio	Testes de Monitorização mais precisos	Testes de Monitorização qualitativos	Reversão do efeito
Dabigatran	RE-LY	HTI	TTd	- Carvão ativado (se ingestão reportada); - FEIBA (CCP ativado); - Hemodiálise; - aDabi-Fab [idarucizumab]*; - PER977*;
Rivaroxabano	ROCKET AF	TCE	TTPa	- Fator VII ativado recombinante;
Apixabano	AVERROES ARISTOTLE	Ensaio cromogénico anti-xa	TP	- Co-factor© (CCP não ativado);
Edoxabano	ENGAGE AF-TIMI			- FEIBA (CCP ativado); - Andexanet alfa (PRT4445) (ANNEXA-R)* ; - PER977*.

*Estes agentes continuam em avaliação

3.2.6. CUSTO-EFETIVIDADE

Um dos aspetos a considerar são os custos a que estes novos fármacos estão associados, avaliando o seu custo-efetividade.

Foi realizado um estudo em Portugal, com o objetivo de estimar os rácios custo-efetividade que estão associados ao uso de dabigatrano na prevenção de AVC e embolismo sistémico em doentes com FA não valvular.

Foi utilizado um modelo Markov com o objetivo de simular a evolução dos doentes, estimando a ocorrência de AVC isquémico e hemorrágico, de acidente isquémico transitório, embolismo sistémico, enfarte agudo do miocárdio (EAM) e de hemorragia intra e extracraniana.

O modelo Markov utilizado neste estudo é uma adaptação para a realidade portuguesa do que foi publicado no Canadá e Reino Unido. Este modelo permite simular a evolução dos doentes em ciclos trimestrais até ao fim da sua vida. O modelo Markov está representado na **Figura 8**.

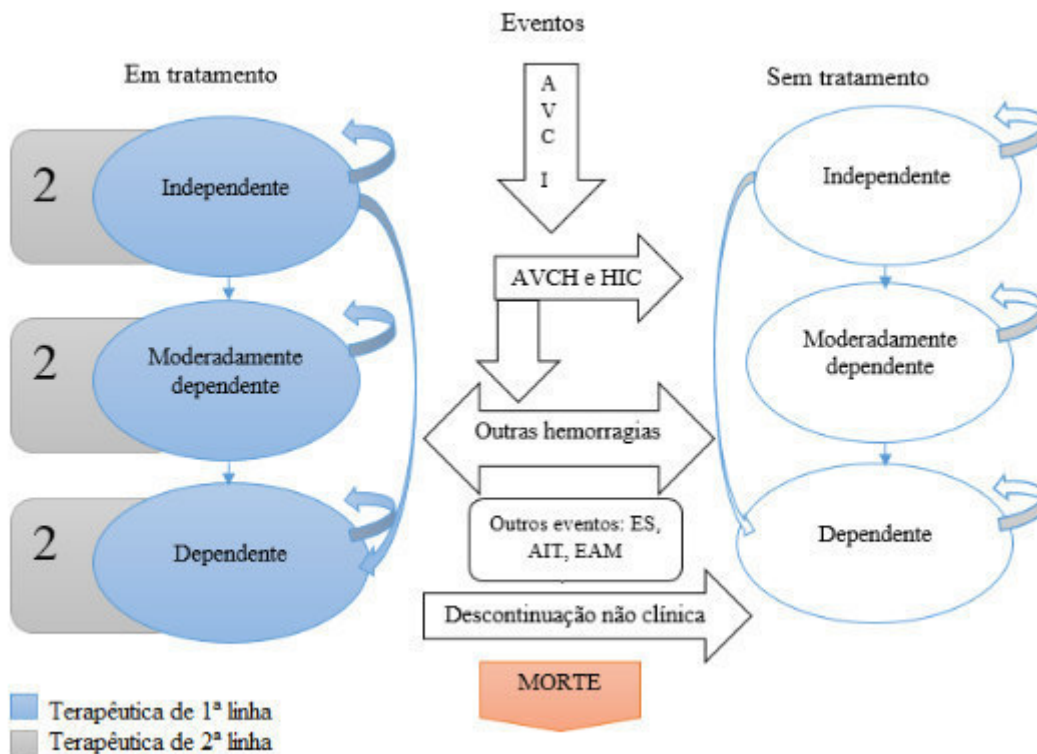


Figura 8- Modelo de Markov. AVCI: acidente vascular cerebral isquémico; AVCH: acidente vascular cerebral hemorrágico; HIC: hemorragia intracraniana; ES: embolismo sistémico; AIT: acidente isquémico transitório; EAM: enfarte agudo do miocárdio. (adaptado de Miguel, Rocha, & Ferreira, 2013)

Este tipo de simulação permite estimar os custos e as consequências clínicas que estão associadas a cada opção terapêutica. Permite prever os custos, anos de vida, e anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ) que estão associados às alternativas em análise, fazendo com que seja possível calcular o custo por ano de vida, o custo por AVAQ associado à estratégia terapêutica com melhores resultados. É importante referir que a estimação dos AVAQ associados a cada uma das opções requer incorporar o facto da qualidade de vida diminuir quando há presença de doença ou ocorrência de eventos.

Em relação aos resultados, estes demonstraram que o dabigatrano diminui a frequência de eventos, nomeadamente as mais graves, tais como AVC isquémico e hemorrágico, assim como as sequelas. E os custos associados ao dabigatrano são compensados devido a uma diminuição dos custos decorrentes dos eventos, assim como devido à ausência de monitorização do INR. Podendo concluir-se que o seu uso na prática clínica portuguesa é custo-efetiva.

Os custos foram considerados na sua totalidade, independentemente de serem financiados pelo Estado ou pelos doentes. Os resultados na perspetiva do Estado também foram calculados, sendo os rácios custo-efetividade aproximadamente 70% dos apresentados, uma vez que a taxa de comparticipação do dabigatrano é 69%. Os custos diários com dabigatrano são superiores aos da varfarina. No entanto, considerando os custos dos eventos e do acompanhamento dos doentes, este tratamento permite atenuar de 20% a 30% o incremento de custos. Os resultados desta avaliação económica demonstraram que o dabigatrano representa uma importante inovação para os doentes com FA não valvular, ao diminuir o risco de AVC e de HIC, assim como as sequelas a longo prazo.

Em suma, os custos são compensados por uma diminuição de custos devido à ocorrência de eventos e poupança pela ausência de monitorização de INR. E, para além de ser uma terapêutica eficaz e segura, é também uma opção custo-efetiva para os doentes portugueses com FA (Miguel et al., 2013).

O estudo AFFORD (*A Review of Cost Effectiveness of Novel Oral Anticoagulant Drugs*) consistiu na realização de uma revisão sistemática de estudos de custo-efetividade dos novos anticoagulantes orais na prevenção de AVC na FA não valvular. Foi feita uma revisão da literatura nas bases do Pubmed, Embase, Scopus, Cochrane e Web of Knowledge. A pesquisa seleccionou 27 estudos, 18 com dabigatrano, 3 com apixabano, 2 com rivaroxabano, e 4 com pelo menos dois destes fármacos. Dos 27 estudos

selecionados, a maior parte eram Europeus ou Americanos, havia 3 Canadianos, 2 Chineses e 1 da América do Sul.

Este estudo demonstrou que os novos anticoagulantes orais são custo-efetivos comparativamente à terapêutica convencional, tanto num contexto geográfico como social, e avaliado por diversas metodologias.

Uma vez que estes novos fármacos são mais caros que os AVK, estes representam um maior encargo para os sistemas de saúde e para os seus utilizadores. Este estudo veio analisar se estes fármacos são custo-efetivos, seja pelo facto de os ganhos de saúde excederem os custos associados. Os estudos envolvidos nesta avaliação económica, são estudos de vários países, os quais possuem diferentes modelos económicos, perspectivas, comparadores, preços de fármacos, entre outros. Esta variabilidade foi um dos desafios de comparação dos diferentes modelos.

Independentemente disso, os resultados foram consistentes, demonstrando efetivamente que os novos agentes farmacológicos são custo-efetivos para a prevenção de AVC em doentes com FA comparativamente com o uso de varfarina (Ferreira & Mirco, 2015).

No Reino Unido, o apixabano, o rivaroxabano e o dabigatrano parecem ser alternativas custo-efetivas para a varfarina, melhorando a saúde por custos razoáveis. Enquanto estes três fármacos contribuem para um melhoramento da saúde na Holanda, os custos incrementais do rivaroxabano são mais altos do que considerados razoáveis. Por outro lado, o dabigatrano e o apixabano parecem ser opções custo-efetivas para a Holanda. Em ambos os países, o uso destes novos fármacos vai causar um impacto na economia da saúde.

Saber se será melhor gastar dinheiro nos novos anticoagulantes orais ou melhorar a qualidade atual dos AVK, por exemplo, através do desenvolvimento de dosagens guiadas por farmacogenética, é uma questão bastante interessante para debater (Verhoef, Redekop, Hasrat, de Boer, & Maitland-van der Zee, 2014).

As diferenças socioeconómicas são um fator preponderante na severidade das doenças, estilo e qualidade de vida, prevalência de fatores de risco, assim como influenciam o acesso a serviços médicos, medicação apropriada, e outros fatores. No contexto do AVC, vários estudos demonstraram que um baixo estatuto socioeconómico é um fator de risco para AVC. Com a prevalência de FA prevista para o dobro em 2050, os anticoagulantes representam uma importante intervenção de saúde pública.

Vários fatores influenciam o risco de hemorragia durante a terapêutica com varfarina, incluindo a idade, a aderência, a monitorização, a história de hemorragias, comorbilidades, e interações. Pouco se sabe sobre o estatuto social ser um dos determinantes que influenciam o risco de hemorragia.

Foi realizado um estudo no qual foi examinada a relação entre estatuto social e risco de hemorragia em indivíduos que iniciaram varfarina como terapêutica para FA.

Os participantes tinham 66 ou mais anos de idade, sofriam de FA, e tomavam varfarina, desde 1 de abril de 1997 a 30 de novembro de 2011, em Ontario, no Canadá. O *endpoint* primário consistia nas visitas de emergência ao hospital por hemorragia e o secundário, hemorragia fatal.

Sumariamente, o estatuto socioeconómico é um fator de risco para hemorragia e mortalidade. É um fator que deve ser considerado com precaução quando se inicia a terapêutica com varfarina (Cressman et al., 2015).

3.2.7. ADERÊNCIA

A FA é a arritmia crónica mais prevalente na população e um fator de risco para o AVC. O AVC isquémico está atribuído ao embolismo por trombo na aurícula esquerda, no entanto cerca de 25% do AVC em doentes com FA deve-se a doenças vasculares cerebrais intrínsecas (Fuster et al., 2006).

Em cada 6 AVC isquémicos, 1 deve-se à FA. Dados do estudo *Framingham* demonstraram que a FA é responsável somente por 1,5% dos AVCs dos 50 aos 59 anos de idade, mas por 23,5% dos AVCs dos 80 aos 89 anos de idade (Wolf, Abbott, & Kannel, 1991).

Tal como referido anteriormente, a principal estratégia terapêutica disponível era o uso de AVK, maioritariamente representada pela varfarina. No entanto, as limitações associadas à sua utilização, levou a que doentes elegíveis para anticoagulação não fossem medicados com varfarina. Segundo registos nacionais, entre os doentes elegíveis, somente 38% são medicados com varfarina, sendo que 40% não recebem qualquer terapêutica antitrombótica. As alternativas apresentadas, tais como os antiagregantes plaquetários (AAS, clopidogrel) não têm sido suficientes, neste caso pela sua falta de eficácia ou determinados anticoagulantes, como o ximelagatran e idraparinux, por falta de segurança. Como tal, os novos anticoagulantes orais representam uma inovação não

só para os doentes com FA medicados com varfarina, mas também para outros doentes que seguem outro esquema terapêutico (Miguel et al., 2013).

Uma vez que o AVC é a principal causa de mortalidade por doenças cardiovasculares em Portugal, é extremamente importante inovar e promover o desenvolvimento, considerando todas as medidas existentes para a sua prevenção.

O que ocorre no mundo real relativamente à terapêutica anticoagulante é que, apesar da sua eficácia, evidência e das suas vantagens para prevenir AVC, na maioria dos doentes com FA, o seu uso é subutilizado e maioritariamente os níveis de INR estão abaixo dos valores terapêuticos.

Os doentes com FA tratados com anticoagulantes orais apresentam níveis de INR terapêuticos em apenas 60% dos doseamentos, níveis de INR < 2 em cerca de 25% das medições e INR > 3 nos restantes 15%. O tempo durante o qual o doente mantém níveis de INR não terapêuticos influencia o risco de AVC, de embolismo sistémico, de EAM, de hemorragias graves e consequentemente de taxa de mortalidade.

Em suma, cerca de 50% dos doentes com FA elegíveis para serem tratados com anticoagulantes orais não são tratados, cerca de 50% dos doentes tratados com AVK descontinuam passados 3 a 5 anos e dos doentes tratados com anticoagulantes orais, apenas 50% mantêm níveis terapêuticos (Reynolds, 2004).

Relativamente ao TEV, este é ainda hoje um problema recorrente de saúde pública e, apesar de a sua prevenção ser uma das medidas com maior custo/eficácia da prática clínica, recomendada por documentos, organizações e autoridades de saúde, continua a ser pouco valorizada e subpraticada.

A falta de aderência ao tratamento leva às consequências do TVP, nomeadamente síndrome pós-flebítico, EP e hipertensão pulmonar (Zhan, 2003)

Segundo o estudo ENDORSE, o qual incluiu cerca de 68.183 doentes, de 358 hospitais de 32 países, sendo Portugal um destes, 52% dos doentes estavam em risco de desenvolver TEV e apenas 50% fazia profilaxia, de acordo com as recomendações do ACCP (*American College of Clinical Pharmacy*). Em Portugal 53% destes estavam em risco e só 59% faziam a prevenção recomendada.

Algumas das razões que justificam a falta de adesão baseiam-se na desvalorização do facto, desconfiança em relação à segurança dos fármacos, nomeadamente o risco de hemorragia, a incomodidade das vias de administração (quando é o caso) e os custos de prevenção. No entanto, apesar das suas limitações, os AVK são ainda os fármacos mais recomendados na prevenção secundária do TEV (Cohen et al., 2008).

As limitações dos AVK estão na base da sua subutilização e levaram à procura de novas estratégias eficientes, seguras e convenientes. Por outro lado, um dos inconvenientes dos novos anticoagulantes orais poderá ser precisamente a aderência, uma vez que alguns requerem duas administrações diárias. No entanto, o impacto da falha de uma administração dos novos anticoagulantes é menos significativo.

Foi realizado um estudo no Canadá, onde foram analisadas as mudanças nas prescrições de anticoagulantes orais, desde a introdução dos novos agentes farmacológicos. O número total de prescrições de anticoagulantes orais tem aumentado anualmente desde 2008, e com a disponibilidade dos novos anticoagulantes orais, a proporção das prescrições totais atribuíveis à varfarina diminuiu de 99% em 2010 para 67% em junho de 2014. Na **Figura 9** encontra-se um gráfico que representa o volume total de prescrições anuais dos anticoagulantes orais. O número total de prescrições aumentou significativamente de 4,8 milhões para 7 milhões de 2008 a 2013 (J. I. Weitz et al., 2015).

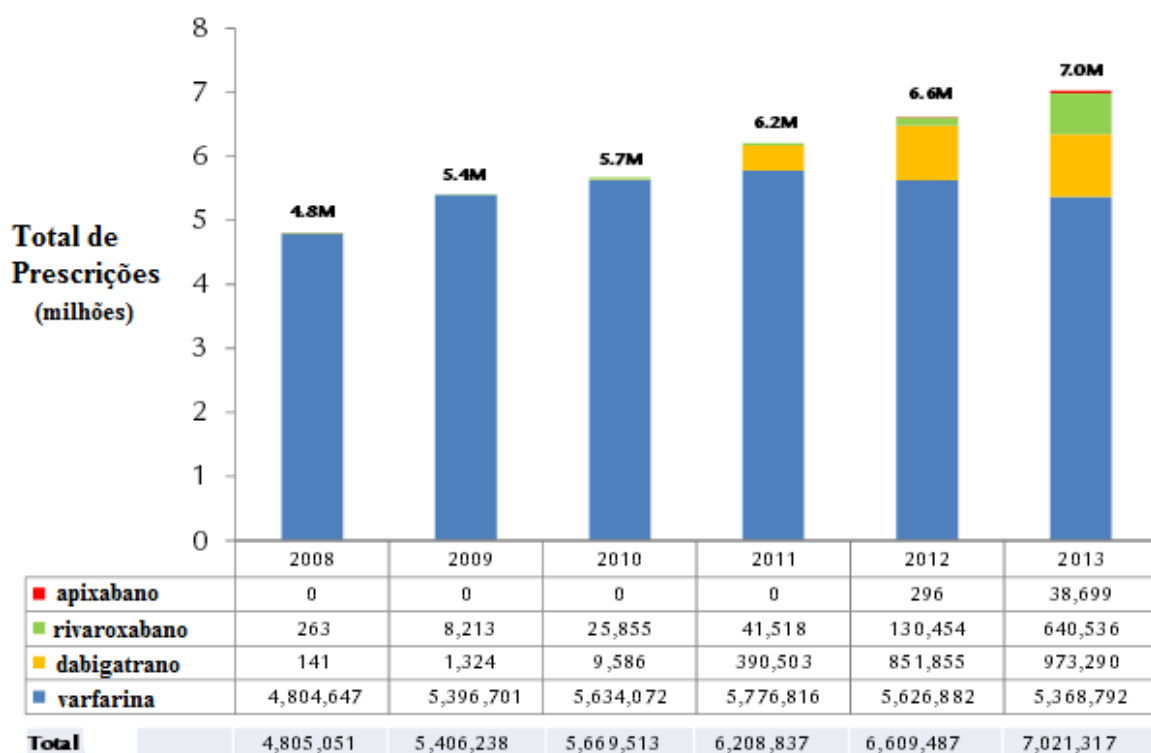


Figura 9- Volume total de prescrições anuais dos anticoagulantes orais no Canadá (adaptado de J. I. Weitz et al., 2015).

Alguns autores sugerem que doentes sob terapêutica com AVK devem fazer a transição para os novos anticoagulantes orais, caso não haja qualquer contraindicação. No entanto,

outros argumentam que é desnecessário para aqueles que já atingiram a estabilidade com os AVK, não sendo aconselhada tal mudança (Gebler-Hughes, Kemp, & Bond, 2014). Os AVK continuarão a ser uma opção disponível dentro dos anticoagulantes orais. E continuarão a ser o fármaco de escolha para doentes com próteses valvulares cardíacas. É necessário reconhecer que estes têm sido prescritos ao longo e por mais de 50 anos e acarretam poucos ou nenhuns efeitos prejudiciais em outros órgãos e processos fisiológicos, a não ser na coagulação do sangue. E não existe experiência comparável com os novos anticoagulantes orais (Bauer, 2013).

3.2.8. PREFERÊNCIA DO DOENTE

Os novos anticoagulantes orais têm uma eficácia similar à varfarina, no entanto no caso de hemorragia ainda não existe um antídoto para reverter os efeitos. Como tal torna-se importante avaliar qual a preferência do doente.

Foi realizado um estudo entre maio e agosto de 2013, em que foram recrutados doentes do centro médico *Miami Veterans Affairs*, Miami, Florida. Os doentes apresentavam risco de FA sem exposição a anticoagulantes orais e doentes a tomar anticoagulantes orais. Estes foram submetidos a um cenário hipotético, descrevendo os riscos de ter FA, as vantagens e desvantagens dos diferentes anticoagulantes orais disponíveis, e a um questionário (ANEXO II).

Todos os participantes eram do sexo masculino. Dos 137, noventa não reportaram FA ou exposição a anticoagulantes, 46 reportaram estar medicados com varfarina, e um dos participantes reportou estar medicado com dabigatrano. Noventa e oito por cento dos participantes admitiram querer participar no processo de seleção do anticoagulante.

Relativamente aos resultados, a Figura 8, identifica as preferências para a seleção dos anticoagulantes tanto para os sujeitos não expostos como para os expostos a anticoagulantes. Trinta e sete por cento dos não expostos demonstraram preferência pelos que contêm antídoto mesmo que o risco de hemorragia seja pequeno. Outra opção comumente reportada foi “a medicação que dá melhor qualidade de vida”, verificando-se 23% dos doentes não expostos e 22% dos expostos.

Apenas 16% de todos os sujeitos afirmaram que o melhor método de tomar uma decisão é fazer o que o médico achar preferível. Relativamente aos custos, 65% prefere a varfarina, 19% preferia ainda assim os novos anticoagulantes orais e 16% gostaria de obter mais informação ou deixar a decisão para o seu médico. A questão financeira

mostrou ser um ponto significativo na escolha. A partir do momento em que foi abordada, a preferência pela varfarina aumentou dos 50% para os 65%, enquanto a preferência pelos novos anticoagulantes orais diminuiu de 25% para os tais 19%.

Foi demonstrado que a segurança e qualidade de vida são os fatores mais predominantes no que diz respeito à seleção do anticoagulante, ao passo que a eficácia é um fator menos importante (**Figura 10**).

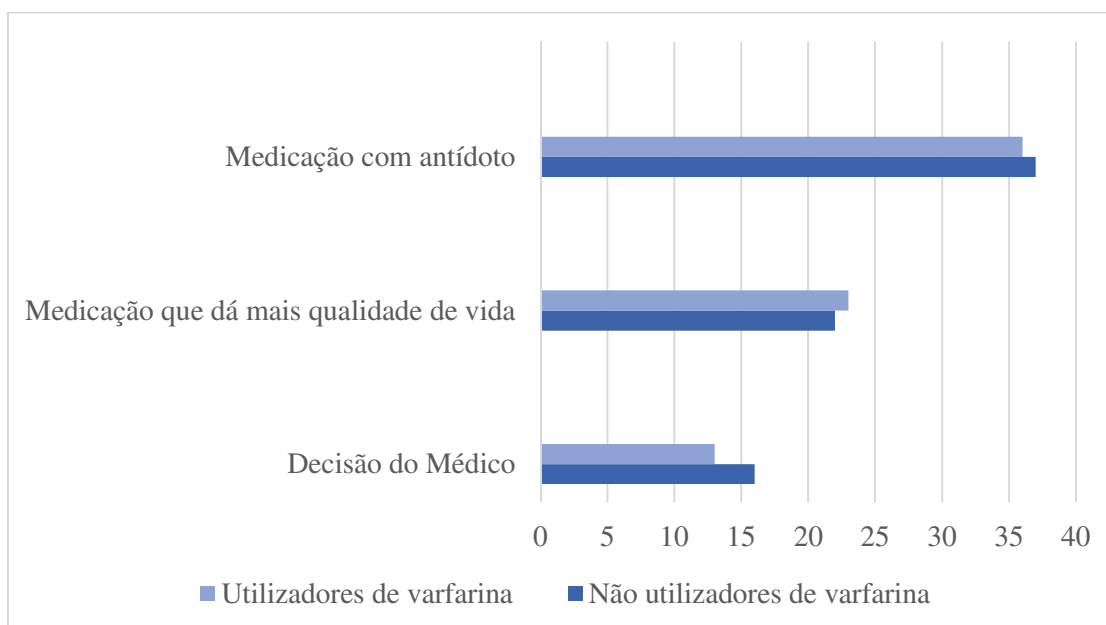


Figura 10-Preferências que influenciam a seleção do anticoagulante dos doentes estudados (adaptado de Palacio, Kirolos, & Tamariz, 2015)

Este estudo é um dos poucos estudos que avalia a percepção dos doentes relativa à escolha entre a varfarina e os novos anticoagulantes orais, sendo que os autores ficaram surpresos ao perceberem que a falta de antídoto, mesmo que o risco de hemorragia seja bastante pequeno, limita significativamente a sua escolha.

Em suma, os doentes demonstraram preferência em participar ativamente na escolha do seu anticoagulante oral, discutindo com o seu médico, sendo que a segurança e a qualidade de vida são os fatores determinantes (Palacio, Kirolos, & Tamariz, 2015).

Um outro estudo realizado teve como objetivo solicitar a contribuição dos doentes a tomar varfarina a longo prazo e a potencial transição para os novos anticoagulantes orais, verificando se fatores como a idade, sexo ou residência afetavam a sua decisão.

No período de julho a setembro de 2013, em seis clínicas no sul da Austrália, foram recrutados doentes a tomar varfarina pelo menos há 12 semanas, os quais responderam a

um questionário especificamente designado para o estudo em questão. Em relação aos resultados, a maioria (79,5%) demonstrou estar satisfeita ou muito satisfeita com a terapêutica atual (varfarina). Foi também demonstrado que os habitantes rurais têm tendência significativa para estarem menos informados acerca dos novos anticoagulantes orais comparativamente aos metropolitanos, e vêm menos benefícios na transição da varfarina para os novos anticoagulantes orais.

Desta forma, o estudo sugere que a maioria dos doentes que faz terapêutica a longo prazo com a varfarina está satisfeita e não considera a monitorização regular (INR) um inconveniente como regularmente descrito (Gebler-Hughes et al., 2014).

4. PERSPETIVAS FUTURAS

Apesar dos desenvolvimentos na área farmacêutica e de intervenção para o tratamento dos eventos tromboembólicos, as taxas de morbidade e mortalidade associadas às doenças cardiovasculares permanecem elevadas.

Os novos anticoagulantes orais representam uma significativa inovação da terapêutica anticoagulante a longo prazo. Desenhados para serem administrados em doses fixas, sem monitorização laboratorial, tornam-se mais fáceis de administrar, comparativamente à varfarina. São no mínimo tão eficazes e seguros como a enoxaparina para a trombofilaxia após artroplastia eletiva da anca ou joelho. E para o tratamento do TEV ou prevenção de AVC em FA, estes são tão eficazes como a varfarina, e estão associados a menor hemorragia. Assim, o perfil de benefício-risco é superior. Apesar disso, a seleção apropriada de acordo com os doentes é uma questão crítica para uma utilização ótima dos novos agentes farmacológicos (J. Weitz, 2014).

Este ano foi lançado um estudo que avaliou a eficácia e segurança dos novos anticoagulantes orais em doentes com válvulas bioprostéticas. Esta era uma indicação até à data não estudada. Os doentes foram avaliados para eventos tromboembólicos, incluindo AVC isquémico, suspeita de acidente isquémico transitório e eventos hemorrágicos. Um total de 73 participantes foram identificados. A terapêutica com os novos anticoagulantes orais foi iniciada um dia após a implantação da válvula bioprostética, e durou 8 dias. A maioria dos doentes tomava aspirina concomitantemente. Não foi identificado nenhum AVC, foram identificados 6 casos de hemorragia *minor* e 5 casos de hemorragia *major*.

O uso dos novos anticoagulantes orais para FA em doentes com válvulas bioprostéticas parece ser eficaz na ocorrência de eventos tromboembólicos, apesar das hemorragias identificadas. São necessários mais estudos para confirmar os resultados (Caprio et al., 2014). Para além deste, outros estudos estão a ser realizados para outras indicações, e no futuro os novos anticoagulantes orais poderão ser aprovados para novas indicações.

Outra questão importante para o futuro é a introdução de ensaios rápidos padronizados e validados com o objetivo de determinar os níveis de plasma dos novos anticoagulantes orais, assim como antídotos aprovados para reverter a sua atividade. A sua introdução irá simplificar a gestão dos doentes na presença de hemorragias significativas ou para quem

necessitar de cirurgias urgentes ou determinadas intervenções. No futuro, estes ensaios poderão também ajudar a adaptar doses para insuficientes renais.

A questão da necessidade de monitorização é importante uma vez que até agora está ainda por responder a principal questão: será a anticoagulação utilizando os fármacos tradicionais e a sua monitorização através da medição do RNI (efetuada em clínicas de anticoagulação ou pelo próprio doente) pior do que a anticoagulação utilizando os novos agentes e sem monitorização? Não parece que haja resposta definitiva para isto.

É de notar também, que os dados dos ensaios clínicos publicados até à atualidade sugerem que os novos fármacos são já uma alternativa e estão disponíveis para os doentes em risco de tromboembolismo, como alternativa aos AVK, e aos parenterais.

No entanto, permanece por demonstrar qual dos agentes farmacológicos será o mais eficaz/seguro para as várias doenças e circunstâncias, pelo que se sugere a realização de estudos comparativos entre os mesmos.

5. CONCLUSÕES

Os anticoagulantes orais são dos fármacos mais administrados em todo o mundo, sendo os AVK os mais prescritos. Durante 50 anos, estes eram os únicos fármacos disponíveis, e apesar das suas limitações, eram largamente prescritos. E no caso de estes fármacos não serem utilizados, recorria-se à prescrição de um antiplaquetário.

Apesar da sua longa experiência clínica e da sua eficácia e segurança provada ao longo dos anos, estes fármacos deparam-se com várias limitações:

- Efeito imprevisível;
- Início e fim de ação lentos;
- Múltiplas interações (fármacos e alimentos);
- Margem terapêutica estreita;
- Obrigam a monitorizar INR.

O objetivo de contornar estas limitações e de alcançar o anticoagulante oral ideal levou à procura de novas moléculas. O perfil de um anticoagulante oral ideal, teria que reunir as seguintes características:

- ✓ Ser ativo por via oral, facilitando a administração;
- ✓ Ter um rápido início de ação, de forma a evitar a sobreposição;
- ✓ Não ter interações, simplificando as doses;
- ✓ Ter um efeito anticoagulante previsível, dispensando a monitorização;
- ✓ Não possuir eliminação renal, sendo útil na insuficiência renal;
- ✓ Ter um rápido fim de ação, facilitando com a hemorragia/procedimento;
- ✓ Ter um antídoto seguro, útil na hemorragia;
- ✓ Apresentar uma relação de custo-efetividade favorável.

Os novos fármacos apresentam estudos publicados, e alguns deles já têm indicações aprovadas pela FDA e EMA e já são comercializados, tais como o dabigatrano, o rivaroxabano e o apixabano. O edoxabano ainda só recebeu apenas aprovação pela FDA, para a redução de risco de AVC e embolismo sistémico em pacientes com FA não valvular e para o tratamento de TVP e EP posteriormente à terapêutica inicial com anticoagulante por via via parentérica por 5-10 dias. Tendo sido este ano recomendado para aprovação na Europa pelo CHMP (*European Committee for Medicinal Products for Human Use*). Estes agentes farmacológicos apresentam várias vantagens em detrimento da varfarina, e parecem, *à priori*, encaixar no perfil de anticoagulante oral ideal.

As principais vantagens atribuídas a estes novos fármacos são: efeito previsível; início e fim de ação rápidos; poucas interações com fármacos; sem interações alimentares; margem terapêutica larga, o que permite doses fixas em adultos sem necessidade de monitorização laboratorial; maior comodidade para os doentes; provavelmente são mais custo-efetivos que os AVK (sem monitorização de rotina, poucos eventos que requerem hospitalização, menor recurso a cuidados de saúde) e apresentam um baixo risco de complicações hemorrágicas, reduzindo a necessidade de antídoto.

Não obstante à sua eficácia e segurança já estabelecida e provada, é sabido que nos ensaios clínicos são excluídas populações especiais de doentes, para além de que são ensaios controlados e a adesão ao tratamento é vigiada e não é comprometida. Já aprovados e comercializados, estão agora a passar pela realidade clínica, onde se irá verificar se a não necessidade de monitorização é ou não realmente uma vantagem para o doente e se a necessidade de um antídoto se torna realmente reduzida com estes novos agentes.

A seleção do agente farmacológico deve ser decidida individualmente, com base nos fatores de risco de cada doente, na tolerabilidade, nas potenciais interações com outros fármacos, na necessidade ou não de controlo laboratorial, nos custos, e por último, mas não menos importante, com base na preferência do doente.

Do ponto de vista económico pode-se concluir que a varfarina é um fármaco pouco dispendioso, seguro e eficaz quando usado numa dose ótima. No entanto, a monitorização laboratorial e a gestão dos seus efeitos adversos representam um custo não só para os doentes mas como também para o serviço de saúde.

Os novos anticoagulantes orais foram recentemente estudados a nível de custo-efetividade, em Portugal.

Segundo a avaliação económica do dabigatrano na prevenção de AVC isquémico em doentes com FA não valvular, realizado em Portugal, verificou-se que os custos são parcialmente compensados por uma diminuição dos custos decorrentes dos eventos, assim como pela ausência de monitorização de INR. Podendo concluir-se que a utilização do dabigatrano na prática clínica portuguesa é custo-efetiva.

De acordo com uma revisão sistemática das análises custo-efetividade dos novos anticoagulantes orais na prevenção de AVC na FA: estudo AFFORD. Concluiu-se igualmente que os novos anticoagulantes orais são custo-efetivos para a prevenção de AVC a FA. Assim, para além de ser uma terapêutica eficaz e segura, tal como ficou demonstrado nos ensaios clínicos, estes novos fármacos são também uma opção terapêutica custo-efetiva para os doentes portugueses com FA.

Perante as vantagens e desvantagens que foram descritas ao longo do trabalho, os novos anticoagulantes orais são uma alternativa segura, eficaz e custo-efetiva. Sendo que, volto a citar, permanece por demonstrar qual dos novos agentes farmacológicos será o mais eficaz/seguro para as várias doenças e circunstâncias, pelo que se sugere a realização de estudos comparativos entre os mesmos.

BIBLIOGRAFIA

- Abraham, N. S., Singh, S., Alexander, G. C., Heien, H., Haas, L. R., Crown, W., & Shah, N. D. (2015). Comparative risk of gastrointestinal bleeding with dabigatran, rivaroxaban, and warfarin: population based cohort study. *British Medical Journal*, *350*(h1857), 1–8. doi:10.1136/bmj.h1857
- Aguiar, C. (2010). Avanços recentes na prevenção do tromboembolismo na fibrilhação auricular. *Portuguese Journal of Cardiology*, *29*(II), 33–45.
- Aguiar, C. (2012). Prevenção do tromboembolismo na fibrilhação auricular. *Portuguese Journal of Cardiology*, *31*(Supl. I), 17–26.
- Bauer, K. A. (2013). Pros and cons of new oral anticoagulants. *American Society of Hematology*, 464–470.
- Camm, A. J., Lip, G. Y. H., De Caterina, R., Savelieva, I., Atar, D., Hohnloser, S. H., ... Verheugt, F. W. A. (2012). 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation * Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *European Heart Journal*, *33*(21), 2719–2747. doi:10.1093/eurheartj/ehs253
- Campos, M., & Gonçalves, I. (2010). O sistema hemostático. *Portuguese Journal of Cardiology*, *29*(II), 7–13.
- Caprio, F. Z., Bernstein, R. A., Alberts, M. J., Curran, Y., Bergman, D., Korutz, A. W., ... Prabhakaran, S. (2014). Efficacy and Safety of Novel Oral Anticoagulants in Patients with Cervical Artery Dissections. *Cerebrovascular Diseases*, *38*(4), 247–253. doi:10.1159/000366265
- Cohen, A. T., Alikhan, R., Arcelus, J. I., Bergmann, J.-F., Haas, S., Merli, G. J., ... Turpie, A. G. G. (2005). Assessment of venous thromboembolism risk and the benefits of thromboprophylaxis in medical patients. *Thrombosis and Haemostasis*, *94*, 750–759. doi:10.1160/TH05-06-0385
- Cohen, A. T., Imfeld, S., & Rider, T. (2014). Phase III Trials of New Oral Anticoagulants in the Acute Treatment and Secondary Prevention of VTE: Comparison and Critique of Study Methodology and Results. *Advances in Therapy*, *31*(5), 473–493. doi:10.1007/s12325-014-0119-7

- Cohen, A. T., Spiro, T. E., Büller, H. R., Haskell, L., Hu, D., Hull, R., ... Tapson, V. (2013). Rivaroxaban for thromboprophylaxis in acutely ill medical patients. *New England Journal of Medicine*, 368(6), 513–523. doi:10.1056/NEJMoa1111096
- Cohen, A. T., Tapson, V. F., Bergmann, J.-F., Goldhaber, S. Z., Kakkar, A. K., Deslandes, B., ... Anderson, F. A. (2008). Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study. *The Lancet*, 371(9610), 387–394. doi:10.1016/S0140-6736(08)60202-0
- Cressman, A. M., Macdonald, E. M., Yao, Z., Austin, P. C., Gomes, T., Paterson, J. M., ... Juurlink, D. N. (2015). Socioeconomic status and risk of hemorrhage during warfarin therapy for atrial fibrillation: A population-based study. *American Heart Journal*, 170(1), 133–140.e3. doi:10.1016/j.ahj.2015.03.014
- Douketis, J., Bell, A. D., Eikelboom, J., & Liew, A. (2014). Approach to the new oral anticoagulants in family practice. *Canadian Family Physician*, 60, 997–1001.
- Dwyer, C. M., Damodaran, O., Heckelmann, M., & Sheridan, M. M. (2015). What neurosurgeons need to know about dabigatran etexilate. *Asian Journal of Neurosurgery*, 10(2), 66–68. doi:10.4103/1793-5482.144156
- Ferreira, J., & Mirco, A. (2015). Systematic review of cost-effectiveness analyses of novel oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation. *Portuguese Journal of Cardiology*, 34(3), 179–191. Retrieved from www.revportcardiol.org
- Franco, R. F. (2001). Fisiologia da coagulação, anticoagulação e fibrinólise. *Medicina, Ribeirão Preto*, 34, 229–237.
- Fuster, V., Rydén, L. E., Cannom, D. S., Crijns, H. J., Curtis, A. B., Ellenbogen, K. A., ... Practice, E. S. C. (2006). ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation-Executive Summary. *Circulation*, 114(7), 700–752. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.177031
- Gebler-Hughes, E. S., Kemp, L., & Bond, M. J. (2014). Patients' perspectives regarding long-term warfarin therapy and the potential transition to new oral anticoagulant therapy. *Therapeutic Advances in Drug Safety*, 5(6), 220–228. doi:10.1177/2042098614552073
- Girish, C., & Jayanth, M. (2005). Ximelagatran: an oral direct thrombin inhibitor. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 37(2), 132–134.
- Goldhaber, S. Z., Leizorovicz, A., Kakkar, A. K., Haas, S. K., Merli, G., Knabb, R. M., & Weitz, J. I. (2011). Apixaban versus Enoxaparin for Thromboprophylaxis in

- Medically Ill Patients. *New England Journal of Medicine*, 365(23), 2167–2177. doi:10.1056/NEJMoa1110899
- Gomes, L., & Ferreira, R. (2014). Os novos anticoagulantes orais e o risco de hemorragia intracraniana: meta-análise para comparação dos novos anticoagulantes orais na fibrilhação auricular. *Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar*, 30, 134–136.
- Joshua, F., Laurel, G., Pnina, R.-P., Maya, B., & Yair, L. Dabigatran etexilate linked to fatal gastrointestinal hemorrhage, 16 *The Israel Medical Association Journal* 388–389 (2014).
- Juurlink, D. N. (2007). Drug interactions with warfarin: what clinicians need to know. *Canadian Medical Association Journal*, 177(4), 369–371. doi:10.1503/cmaj.070946
- Klack, K., & Freire de Carvalho, J. (2006). Vitamina K: Metabolismo, fontes e interação com o anticoagulante varfarina. *Revista Brasileira de Reumatologia*, 46(6), 398–406. doi:10.1590/S0482-50042006000600007
- Koster, A., Fischer, K., Harder, S., & Mertzlufft, F. (2007). The direct thrombin inhibitor argatroban : a review of its use in patients with and without HIT. *Biologics: Targets & Therapy*, 1(2), 105–112.
- Laliberté, F., Cloutier, M., Crivera, C., Nelson, W. W., Olson, W. H., Schein, J., ... Lefebvre, P. (2015). Effect of Rivaroxaban Versus Warfarin on Health Care Costs Among Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients: Observations from Rivaroxaban Users and Matched Warfarin Users. *Advances in Therapy*, 32(3), 216–227. doi:10.1007/s12325-015-0189-1
- Lewis, B. E., Wallis, D. E., Berkowitz, S. D., Matthai, W. H., Fareed, J., Walenga, J. M., ... Kelton, J. G. (2001). Argatroban Anticoagulant Therapy in Patients With Heparin-Induced Thrombocytopenia. *Circulation*, 103(14), 1838–1843. doi:10.1161/01.CIR.103.14.1838
- Mani, H., & Lindhoff-Last, E. (2014). New oral anticoagulants in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a review of pharmacokinetics, safety, efficacy, quality of life, and cost effectiveness. *Drug Design, Development and Therapy*, 8, 789. doi:10.2147/DDDT.S45644
- Marques da Silva, P. (2010). Características farmacodinâmicas e farmacocinéticas dos inibidores directos do factor Xa: foco no rivaroxabano. *Portuguese Journal of Cardiology*, 29(2), 15–21.

- Marques da Silva, P. (2012). Velhos e novos anticoagulantes orais. Perspetiva farmacológica. *Portuguese Journal of Cardiology*, 31(I), 6–16. doi:10.1016/S0870-2551(12)70034-3
- Miguel, L. S., Rocha, E., & Ferreira, J. (2013). Avaliação económica do dabigatrano na prevenção de acidentes vasculares cerebrais isquémicos em doentes com fibrilhação auricular não valvular. *Portuguese Journal of Cardiology*, 32(7-8), 557–565. doi:10.1016/j.repc.2013.01.005
- Nutescu, E. A., Shapiro, N. L., Ibrahim, S., & West, P. (2006). Warfarin and its interactions with foods, herbs and other dietary supplements. *Expert Opinion on Drug Safety*, 5(3), 433–451. doi:10.1517/14740338.5.3.433
- Palacio, A. M., Kirolos, I., & Tamariz, L. (2015). Patient values and preferences when choosing anticoagulants. *Patient Preference and Adherence*, 9, 133–138. doi:10.2147/PPA.S64295
- Pollack Jr, C. V. (2015). Coagulation assessment with the new generation of oral anticoagulants. *Emergency Medicine Journal*, 1–8. doi:10.1136/emmermed-2015-204891
- Pollack, C. V., Reilly, P. A., Eikelboom, J., Glund, S., Verhamme, P., Bernstein, R. A., ... Weitz, J. I. (2015). Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *New England Journal of Medicine*, 373(6), 511–520. doi:10.1056/NEJMoa1502000
- RCM - Resumo das Características do Medicamento Eliquis 2,5 mg, EMA
- RCM - Resumo das Características do Medicamento Lixiana 15 mg, EMA
- RCM - Resumo das Características do Medicamento Pradaxa 75 mg, EMA
- RCM - Resumo das Características do Medicamento Sintrom 4 mg, Infomed, INFARMED, 2014
- RCM - Resumo das Características do Medicamento Varfine 5 mg, Infomed, INFARMED, 2006
- RCM- Resumo das Características do Medicamento Xarelto 2,5 mg, EMA.
- Reis, A. (2010). Tromboembolismo Venoso - uma “praga” ainda não dominada. Contributo dos novos anticoagulantes orais. *Portuguese Journal of Cardiology*, 29(II), 23–31.
- Reis, A. (2012). Prevenção e tratamento do tromboembolismo venoso: o lugar dos novos anticoagulantes orais. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, 31(I), 45–50. doi:10.1016/S0870-2551(12)70039-2

- Reynolds, M. W. (2004). Warfarin Anticoagulation and Outcomes in Patients With Atrial Fibrillation *. *CHEST Journal*, 126(6), 1938. doi:10.1378/chest.126.6.1938
- Saito, T., Kawamura, Y., Sato, N., Kano, K., Takahashi, K., Asanome, A., ... Hasebe, N. (2015). Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants Do Not Increase Cerebral Microbleeds. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 24(6), 1373–1377. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.02.018
- Schirmer, S. H., Baumhäkel, M., Neuberger, H.-R., Hohnloser, S. H., van Gelder, I. C., Lip, G. Y. H., & Böhm, M. (2010). Novel Anticoagulants for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*, 56(25), 2067–2076. doi:10.1016/j.jacc.2010.09.017
- Shafi, S. T., Negrete, H., Roy, P., Julius, C. J., & Sarac, E. A case of dabigatran-associated acute renal failure (2013).
- Shamoun, F., Obeid, H., & Ramakrishna, H. (2015). Novel anticoagulants in atrial fibrillation: monitoring, reversal and perioperative management. *BioMed Research International*, 2015, 1–8. doi:10.1155/2015/424031
- Shapiro, S. S. (2003). Treating Thrombosis in the 21st Century. *New England Journal of Medicine*, 349(18), 1762–1764. doi:10.1056/NEJMe038152
- Silvestre, L., Ministro, A., Evangelista, A., & Pedro, L. M. (2012). Novos anticoagulantes orais no tromboembolismo venoso e fibrilhação auricular. *Angiologia e Cirurgia Vascular*, 8(1), 6–11.
- Sousa, J. de. (2015). É possível reduzir o custo da fibrilhação auricular? *Portuguese Journal of Cardiology*, 34(1), 13–15.
- Verhoef, T. I., Redekop, W. K., Hasrat, F., de Boer, A., & Maitland-van der Zee, A. H. (2014). Cost effectiveness of new oral anticoagulants for stroke prevention in patients with atrial fibrillation in two different european healthcare settings. *American Journal of Cardiovascular Drugs*, 14(6), 451–462. doi:10.1007/s40256-014-0092-1
- Weitz, J. (2014). Expanding use of new oral anticoagulants. *F1000Prime Reports*, 6(93), 1–10. doi:10.12703/P6-93
- Weitz, J. I., Semchuk, W., Turpie, A. G. G., Fisher, W. D., Kong, C., Ciaccia, A., & Cairns, J. a. (2015). Trends in Prescribing Oral Anticoagulants in Canada, 2008–2014. *Clinical Therapeutics*, 1–13. doi:10.1016/j.clinthera.2015.09.008

- Wittkowsky, A. K., Bussey, H. I., Walker, M. B., & Frei, C. R. (2007). Dietary supplement use among anticoagulation clinic patients. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 5(4), 875–877. doi:10.1111/j.1538-7836.2007.02391.x
- Wolf, P. a, Abbott, R. D., & Kannel, W. B. (1991). Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*, 22(8), 983–988. doi:10.1161/01.STR.22.8.983
- Zhan, C. (2003). Excess Length of Stay, Charges, and Mortality Attributable to Medical Injuries During Hospitalization. *Journal of the American Medical Association*, 290(14), 1868–1874. doi:10.1001/jama.290.14.1868

ANEXOS

ANEXO I

Tabela com as indicações aprovadas e respetivas doses para os novos anticoagulantes orais, nos Estados Unidos da América (retirado de Pollack Jr, 2015).

Indicação	Dabigatrano	Rivaroxabano	Apixabano	Edoxabano
Para reduzir o risco de acidente vascular cerebral (AVC) e embolia sistêmica em doentes com fibrilhação auricular (FA) não valvular	Para doentes com CrCl >30 mL/min: 150 mg bid; Para doentes com CrCl 15–30 mL/min: 75 mg bid.	Para doentes com CrCl >50 mL/min: 20 mg id, com a refeição da noite; Para doentes com CrCl 15–50 mL/min: 15 mg id, com a refeição da noite.	5 mg bid; Em doentes com pelo menos duas das seguintes características: idade ≥80 anos, peso corporal ≤60 kg, ou creatinina sérica ≥1.5 mg/dL, a dose recomendada é 2.5 mg bid	Medição necessária da CrCl antes de iniciar terapêutica. 60 mg id em doentes com CrCl >50 a ≤95 mL/min; Para doentes com CrCl 15 a 50 mL/min: 30 mg id. O edoxabano não deve ser usado em doentes com <i>clearance</i> (CrCl) > 95 mL/min devido ao risco aumentado de AVC isquémico em comparação com a varfarina na dose mais elevada estudada (60 mg).
Para o tratamento de trombose venosa profunda (TVP) e embolismo pulmonar (EP)	Para doentes com CrCl >30 mL/min: 150 mg bid após 5–10 dias após	Para os doentes com CrCl >30 mL/min: 15 mg bid com alimentos nos primeiros 21 dias do	Não aprovado	Após 5–10 dias da terapêutica inicial com anticoagulação parenteral para doentes

	anticoagulação parenteral	tratamento inicial; 20 mg id com alimentos para tratamento a longo prazo		com CrCl >50–≤95 mL/min: 60 mg id; 30 mg id para doentes com CrCl 15–50 mL/min ou peso corporal menor ou igual a 60 kg ou quem use inibidores da GpP. Não aprovado
Para reduzir o risco de recorrência de TVP e EP em doentes que foram tratados anteriormente	Para doentes com CrCl >30 mL/min: 150 mg bid	Para doentes com CrCl >30 mL/min: 15 mg bid com alimentos nos primeiros 21 dias do tratamento inicial; 20 mg id com alimentos para o restante tratamento.	Não aprovado	Não aprovado
Prevenção de TVP após substituição da anca ou joelho	Não aprovado	Para doentes com CrCl >30 mL/min: 10 mg id com ou sem alimentos.	2.5 mg bid	Não aprovado

ANEXO II

Cenário hipotético e questionário aplicado

CENÁRIO HIPOTÉTICO

Foi-lhe diagnosticada uma doença cardíaca que aumenta a probabilidade de ter um acidente vascular cerebral. O ritmo do seu coração não é normal e de agora em diante, é aconselhável tomar um medicamento que torne o seu sangue mais diluído de forma a reduzir o risco de acidente vascular cerebral. Existem duas opções:

1. Um anticoagulante (varfarina), que está no mercado há décadas e reduz com sucesso o risco de acidente vascular cerebral. São necessários exames frequentes para se certificar que a anticoagulação está adequada. Em alguns doentes, o sangue pode ficar excessivamente diluído ou excessivamente coagulado. Quando isso acontece, o risco de hemorragia aumenta. Hemorragias graves, embora raras, podem ocorrer no seu cérebro ou no seu intestino. Se isso acontecer, o médico pode administrar-lhe um antídoto que reverte a anticoagulação;

2. Uma nova medicação anticoagulante, igualmente eficaz na redução do risco de acidente vascular cerebral (sendo que alguns estudos sugerem maior eficácia).

Para este medicamento, não há necessidade de exames frequentes. Ainda assim, o sangue pode ficar demasiado diluído e os doentes podem, muito raramente, sofrer de hemorragias no cérebro ou no intestino, da mesma forma que poderia acontecer com a medicação anterior. Não existe um antídoto para esta medicação, pelo que os médicos não podem garantir que o sangue volte ao normal no caso de uma emergência.

QUESTIONÁRIO

Para mim, a melhor estratégia para tomar uma decisão é:

- a) Escolher a medicação que melhor reduz o meu risco de acidente vascular cerebral, mesmo não havendo antídoto;
- b) Escolher a medicação que tem estado no mercado há mais tempo, mesmo se isso significa ter exames de sangue frequentes;

- c) Escolher a medicação que me dá a melhor qualidade de vida, não necessitando de exames de sangue frequentes, especialmente se os riscos de hemorragia e acidente vascular cerebral são bastante semelhantes entre todos os medicamentos e se a hemorragia é rara;
- d) Escolher a medicação que tem um antídoto;
- e) Permitir que o médico tome a decisão por mim.

Os doentes tinham de ler todas as opções e escolher a que melhor descrevesse a sua preferência (Palacio et al., 2015).