

Francisco Monteiro Henriques

NOVOS ANTICOAGULANTES ORAIS

Monografia realizada no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas,
orientado pelo Professor Doutor Ricardo Castro, e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra.

Julho de 2014



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

O Professor Orientador

(Ricardo António Esteves Castro)

O Aluno

(Francisco Monteiro Henriques)

Eu, Francisco Monteiro Henriques, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2009009276, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo da Monografia apresentado à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade curricular de Acompanhamento Farmacêutico.

Mais declaro que este é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia desta Monografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 03 de Julho de 2014

Índice

1	Lista de Abreviaturas	4
2	Resumo	5
3	Abstract.....	5
4	Introdução.....	6
5	Fibrilhação Auricular	7
6	Problemas com o Uso da Varfarina	7
7	Mecanismos de Ação	8
8	Farmacocinética	9
8.1	Dabigatrano	10
8.2	Rivaroxabano	10
8.3	Apixabano	11
9	Estudos	12
9.1	RE-LY	12
9.2	Rocket.....	13
9.3	ARISTOTLE.....	14
10	Desvantagens na Utilização dos Novos Anticoagulantes Orais.....	14
10.1	Inexistência de antídoto	16
11	Estudos Farmacoeconômicos	17
12	Conclusão.....	21
13	Referências bibliográficas.....	22

Índice de Imagens

Figura 1 – Cascata da Coagulação	8
Figura 2 – Estrutura do etexilato de dabigatrano.....	10
Figura 3 - Estrutura do rivaroxabano	11
Figura 4 - Estrutura do apixabano.	12
Figura 5 - Concentração vs Tempo.....	16
Figura 6 - Modelo de Markov	18

Índice de Tabelas

Tabela 1 - Aspectos farmacocinéticos.....	12
Tabela 2 - Taxas de ocorrência por 100 pessoas-ano a tomar varfarina e riscos relativos das restantes terapêuticas.....	19
Tabela 3 - Custos em €.....	20

I Lista de Abreviaturas

ACO	Anticoagulantes Orais
ARISTOTLE	<i>Apixaban for Reduction in Stroke and Other Tromboembolic Events in AtrialFibrillation</i>
AVAQ	Anos de Vida Ajustados à Qualidade
AVC	Acidente Vascular Cerebral
AVCI	Acidente Vascular cerebral isquémico
CHADS₂	<i>Congestive Heart Failure Hypertension Age Diabetes Stroke/Transient Ischemic Attack</i>
CYP	Citocromo-P 450
EMA	Agência Europeia do Medicamento
FA	Fibrilhação auricular
FANV	Fibrilhação Auricular Não Valvular
INR	<i>International Normalized Ratio</i>
IVA	Imposto de Valor Acrescentado
P-gp	Glicoproteína-P
RE-LY	<i>Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy</i>
ROCKET-AF	<i>Rivaroxaban Once Daily Oral Direc Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation</i>
TEV	Tromboembolismo Venoso

2 Resumo

Até aos nossos dias e durante mais de cinquenta anos, a varfarina foi o anticoagulante mais utilizado. Uma das aplicações onde este fármaco tem mais relevância é na prevenção do AVC em doentes com fibrilhação auricular. Estima-se que cerca de 1 a 2% da população sofra em algum momento da vida desta doença, o que a torna preocupante. No entanto, o uso da varfarina acarreta problemas, refletindo-se principalmente com a dificuldade que existe em manter o INR nos valores ideais (entre 2,0 e 3,0).

Deste modo surgiu nos últimos anos uma nova classe de fármacos que promete facilitar a utilização de anticoagulantes orais. Desta família fazem parte o dabigatrano, rivaroxabano e apixabano. Cada um deles tem características farmacocinéticas e farmacodinâmicas que o diferenciam dos outros, não existindo ainda estudos comparativos entre eles. No entanto comprovaram uma maior segurança em relação à varfarina e uma eficácia comparável. Um dos maiores problemas desta nova classe é o preço direto elevado, sendo que está comprovado que ao longo do tempo são custo-efetivos, o que os torna uma alternativa bastante atrativa.

Palavras-chave: Anticoagulação, Fibrilhação Auricular, Dabigatrano, Rivaroxabano, Apixabano, Varfarina, Reações Adversas, Farmacoeconomia.

3 Abstract

To the present day and for more than fifty years, warfarin has been the most widely used anticoagulant. One of the applications where this drug is more relevant is in the prevention of stroke in patients with atrial fibrillation. It is estimated that about 1 to 2% of the population suffers from this disease at some point in life. However, the use of warfarin causes some problems, reflected mainly in the difficulty to maintain the INR in the ideal values (between 2.0 and 3.0).

A new class of drugs that promises to facilitate the use of oral anticoagulants is emerging. Dabigatran, rivaroxaban and apixabano are part of this family. Each of them has the pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics apart from the other, but there are no comparative studies between them. However they proved greater safety than warfarin with comparable efficacy. One of the biggest problems of this new class is the high direct price, but it is proven that over time they are cost-effective, which makes them a very attractive alternative.

Keywords: Anticoagulation, Atrial Fibrillation, Dabigatran, Rivaroxaban, Apixabano, Warfarin, Adverse Reactions, Pharmacoeconomics.

4 Introdução

A coagulação do sangue envolve um sistema biológico de amplificação, no qual relativamente poucas substâncias de iniciação ativam sequencialmente por proteólise uma cascata de proteínas circulantes precursoras (as enzimas fatores de coagulação), culminando na geração de trombina; esta, por sua vez, converte o fibrinogénio solúvel no plasma em fibrina. A fibrina integra os agregados de plaquetas nos locais de lesão vascular e converte os tampões primários e instáveis de plaquetas em tampões hemostáticos firmes, definitivos e estáveis [1].

Parar toda esta cascata é relativamente simples, no entanto há que haver um equilíbrio: se for demasiado inibida, pode levar a que haja hemorragias, enquanto que se for insuficientemente inibida pode haver formação de coágulos.

Desde a sua aprovação em 1954, a varfarina é o fármaco mais utilizado como anticoagulante para muitas indicações clínicas. Apesar de várias tentativas para desenvolver agentes mais seguros, mais previsíveis e mais bem tolerados, apenas nos últimos anos surgiram alternativas viáveis para doentes com fibrilhação auricular não valvular (indicação que abrange mais doentes) e para profilaxia do tromboembolismo venoso depois de artroplastia da anca ou do joelho. Entre estas novas alternativas incluem-se o dabigatrano, rivaroxabano e apixabano. No entanto, e apesar de o desenvolvimento destes novos fármacos ter sido um marco na terapêutica cardiovascular, a varfarina continua a ser o fármaco mais prescrito para estas indicações [2].

Com este trabalho, pretende-se abordar os aspetos positivos e negativos da utilização dos “Novos Anticoagulantes Orais”, dando especial relevância aqueles que já estão comercializados (dabigatrano, rivaroxabano e apixabano), não esquecendo a varfarina. Pretende-se abordar também aspetos farmacocinéticos e os mecanismos de ação. Nos nossos dias é elevada a importância da vertente ligada aos custos da terapêutica, pelo que lhe será dada especial atenção, nomeadamente à do dabigatrano, para o qual existe um estudo de custo-efetividade adequado à realidade portuguesa. Dado que a Fibrilhação Auricular é a principal doença alvo desta nova classe de fármacos, irá também ser feita referência à fisiopatologia da mesma.

5 Fibrilhação Auricular

A fibrilhação auricular (FA) é uma arritmia supraventricular caracterizada pelo funcionamento descoordenado da aurícula, resultando na degradação da respetiva função mecânica e no conseqüente aumento do risco de eventos tromboembólicos, como o acidente vascular cerebral isquémico (AVCI). A FA não valvular - casos em que não existe doença reumática da válvula mitral, prótese valvular cardíaca ou reparação de válvula - é a disritmia mantida mais comum, aumentando em prevalência à medida que a idade avança. Estima-se que 1 a 2% da população sofra de FA, sendo expectável que estes valores aumentem com o envelhecimento da população [3]. Esta patologia pode ser assintomática e persistir sem diagnóstico clínico.

O conhecimento dos doentes sobre o diagnóstico é também importante, sendo que, em Portugal, os dados dos estudos mostram que apenas 62% dos indivíduos com FA têm conhecimento do mesmo. O maior risco tromboembólico desta população conduz não só a uma duplicação da taxa de mortalidade como também a uma maior morbidade que surge em consequência da principal complicação da doença: o AVCI. De facto, a incidência de AVCI aumenta três a quatro vezes nos indivíduos com FA, tornando esta arritmia uma das principais causas de AVCI. Adicionalmente, os AVCI associados a FA são geralmente mais graves, implicando também maiores custos [4].

6 Problemas com o Uso da Varfarina

Durante mais de 60 anos, o padrão de cuidados ligados à anticoagulação, em ambulatório, foi a administração de varfarina, um anticoagulante oral – embora atualmente as heparinas de baixo peso molecular (injetáveis) se tenham tornado os agentes preferidos para a profilaxia no contexto dos cuidados agudos em quase todo o mundo. Embora a formulação oral da varfarina torne este medicamento mais cómodo e adequado para ser utilizado em regime de ambulatório do que os agentes injetáveis, o controlo da sua utilização comporta numerosos desafios que a tornam problemática tanto para os doentes como para os médicos. Efetivamente, apesar de eficaz, apresenta uma relação dose-resposta um pouco imprevisível.

Entre estes problemas salienta-se o início e o termo de ação lentos, uma janela terapêutica estreita, uma farmacocinética e uma farmacodinâmica imprevisíveis, um polimorfismo genético, numerosas interações medicamentosas e interações com muitos alimentos contendo vitamina K.

Estes fatores aliados ao fato da inibição se dar em vários pontos da cascata da coagulação resultam na necessidade de uma monitorização contínua da coagulação (*International Normalized Ratio [INR]*) e em ajustamentos frequentes da dose para manter uma proteção adequada ao mesmo tempo que se evitam os eventos hemorrágicos potencialmente letais. Os estudos demonstram que é difícil manter os doentes com um INR dentro do limiar terapêutico recomendado que se situa entre 2,0 e 3,0. Esta dificuldade encontra-se refletida em vários estudos de caso-controlo, nos quais se comprovou que os doentes se mantêm dentro do limiar terapêutico apenas durante cerca de dois terços do tempo. Isto faz com que muitas vezes haja riscos de hemorragias ou não haja efeito antitrombótico [5].

7 Mecanismos de Ação

Para uma melhor compreensão dos mecanismos de ação apresenta-se na, o esquema da cascata de coagulação com os respetivos sítios onde atuam cada um dos anticoagulantes:

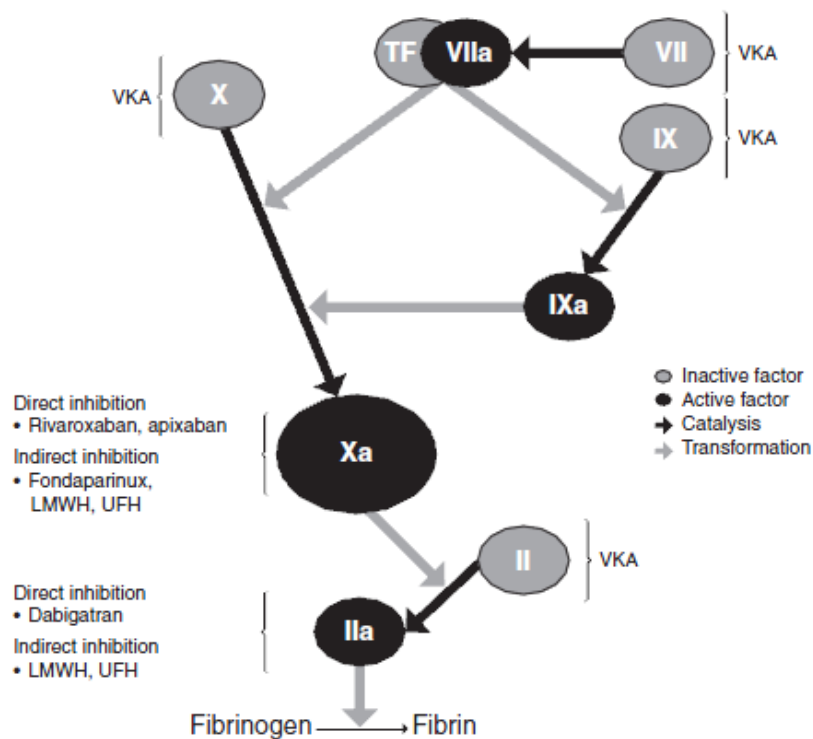


Figura I – Cascata da Coagulação [6]

O que distingue os novos anticoagulantes orais é o facto de eles inibirem apenas alguns dos fatores da cascata de coagulação, tornando o efeito anticoagulante mais previsível, enquanto os antagonistas da vitamina K, como por exemplo a varfarina, inibem a produção de vários fatores.

O dabigatran é um potente inibidor direto, competitivo e reversível da trombina, e é o principal metabolito ativo no plasma. Uma vez que a trombina (protéase de serina) permite a conversão do fibrinogénio em fibrina durante a cascata de coagulação, a sua inibição previne a formação de trombos. O dabigatran também inibe a trombina livre, a trombina ligada à fibrina e a agregação plaquetária induzida pela trombina [2, 7].

O dabigatran está indicado na prevenção primária de fenómenos tromboembólicos venosos em doentes adultos que foram submetidos a artroplastia eletiva total da anca ou a artroplastia eletiva total do joelho e também na prevenção do Acidente Vascular Cerebral (AVC) e embolismo sistémico em doentes adultos com fibrilhação auricular não-valvular (FANV), com um ou mais fatores de risco (AVC prévio, tensão arterial elevada, diabetes, insuficiência cardíaca ou mais de 75 anos) [7]. Desde Junho de 2014, encontra-se também aprovado pela EMA (Agência Europeia do Medicamento) no tratamento da trombose venosa profunda (TVP) e da embolia pulmonar (EP), e prevenção da TVP e da EP recorrente em adultos.

Por outro lado, tanto o rivaroxabano como o apixabano são inibidores seletivos, reversíveis e diretos do fator Xa. Isto significa que bloqueiam o fator Xa, a enzima responsável pela conversão de protrombina (fator II) em trombina (fator IIa). Como a trombina é essencial para o processo de coagulação do sangue, ao bloquear o fator Xa, os níveis de trombina vão diminuir, o que reduz o risco de formação de coágulos sanguíneos nas veias e artérias, tratando também coágulos pré-existentes [8, 9]. Estes dois fármacos estão aprovados para a Prevenção do tromboembolismo venoso (TEV) em doentes adultos submetidos a artroplastia electiva da anca ou joelho e também na prevenção do Acidente Vascular Cerebral (AVC) e embolismo sistémico em doentes adultos com fibrilhação auricular não-valvular (FANV), com um ou mais fatores de risco (AVC prévio, tensão arterial elevada, diabetes, insuficiência cardíaca ou mais de 75 anos). Tal como o dabigatran, o rivaroxabano encontra-se também aprovado pela EMA (Agência Europeia do Medicamento) no tratamento da trombose venosa profunda (TVP) e da embolia pulmonar (EP), e prevenção da TVP e da EP recorrente em adultos.

8 Farmacocinética

Tal como anteriormente dito, a farmacocinética dos novos anticoagulantes orais tem a vantagem de ser previsível, no entanto há algumas especificidades que tornam cada um destes fármacos diferente dos outros. É importante ter em atenção alguns aspetos desta

farmacocinética, para saber que em determinadas situações o seu uso pode não estar aconselhado.

8.1 Dabigatrano

Após administração oral, o etexilato de dabigatrano (figura 2) é rápida e completamente convertido em dabigatrano, que é a forma plasmática ativa. A clivagem deste profarmaco por hidrólise catalisada pela esterase no princípio ativo dabigatrano, é a reação metabólica predominante. A biodisponibilidade absoluta do dabigatrano após administração oral de etexilato de dabigatrano é de aproximadamente 6,5%.

Após a administração oral deste fármaco em indivíduos saudáveis, o seu perfil farmacocinético é caracterizado por um rápido aumento nas concentrações plasmáticas, sendo a concentração máxima alcançada 0,5 a 2,0 horas após administração com um tempo de semivida de 12-17h. De referir que, apesar de a ingestão de alimentos não afetar a biodisponibilidade do etexilato de dabigatrano, aumenta em duas horas o tempo para atingir as concentrações plasmáticas máximas.

Por outro lado, com este fármaco observa-se uma baixa taxa de ligação às proteínas plasmáticas humanas (35%). Em relação à excreção, o dabigatrano é maioritariamente excretado pela urina (cerca de 85%), sendo que, cerca de 6% do fármaco é eliminado por excreção fecal [2, 7].

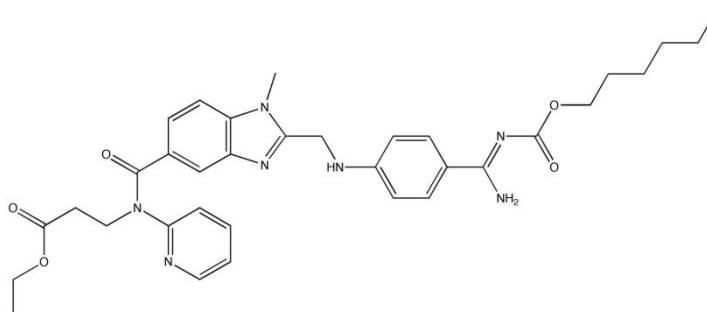


Figura 2 – Estrutura do etexilato de dabigatrano. Adaptado de <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=6445226>

8.2 Rivaroxabano

Em indivíduos saudáveis, comprovou-se que o rivaroxabano (figura 3) tem propriedades farmacocinéticas previsíveis, com alta biodisponibilidade após administração oral, ligação às proteínas plasmáticas elevada e reversível e um tempo médio de semivida de 5 a 13 horas após administração de uma dose de 10 mg. O rivaroxabano inalterado foi o composto predominante encontrado no plasma em humanos, e não foram encontrados

outros metabolitos circulantes (ativos ou não). O pico das concentrações plasmáticas ocorreu depois de 2 a 4 horas após a toma, e a inibição máxima do fator Xa foi observado após 1 a 4 horas.

Aproximadamente dois terços da dose de rivaroxabano experimentam degradação metabólica, dos quais metade é eliminada por via renal e outra metade pela via hepatobiliar. O outro terço da dose administrada é excretado diretamente pelos rins inalterada (forma ativa), principalmente através de secreção renal ativa pela proteína transportadora glicoproteína-P.

Tal como acontece com o dabigatran, tomar rivaroxabano com alimentos não altera as suas propriedades farmacocinéticas, mas decresce a concentração plasmática máxima, pelo que pode demorar mais tempo a ter o seu efeito máximo. A sua metabolização dá-se através do citocromo P-450 [2, 8].

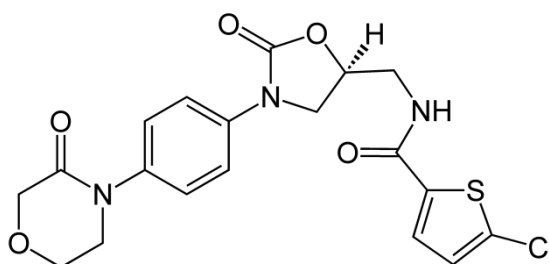


Figura 3 - Estrutura do rivaroxabano. Retirado de <http://www.apiapollo.com/Rivaroxaban.html>

8.3 Apixabano

Em resumo, podemos concluir que as farmacocinéticas do apixabano, do dabigatran e do rivaroxabano são muito semelhantes, mas com algumas exceções (Tabela 1). Ao contrário do apixabano e rivaroxabano, o dabigatran é administrado como um pró-fármaco (etexilato de dabigatran), sendo que, uma vez absorvido, o pró-fármaco é rapidamente convertido em dabigatran por esterases.

O volume de distribuição do apixabano (figura 4) é menor do que o do rivaroxabano e do dabigatran, que por outro lado tem maior depuração e menor ligação às proteínas. Uma diferença importante entre os fármacos é também a proporção de cada um que é excretada pelos rins; a eliminação renal do apixabano (cerca de 27%, sendo a maioria excretada por via hepatobiliar) é um pouco menor do que a do rivaroxabano, mas a do dabigatran é consideravelmente mais elevada (85%). Ao contrário do rivaroxabano e do apixabano, nem o dabigatran nem o seu pró-fármaco são metabolizados por mecanismos dependentes do CYP; no entanto, devido ao etexilato de dabigatran ser um substrato da glicoproteína-P, o

efeito dos inibidores da glicoproteína-P na biodisponibilidade do dabigatrano é mais forte do que na eliminação do rivaroxabano sendo o efeito dos inibidores do CYP mais acentuado no Rivaroxabano e Apixabano [6].

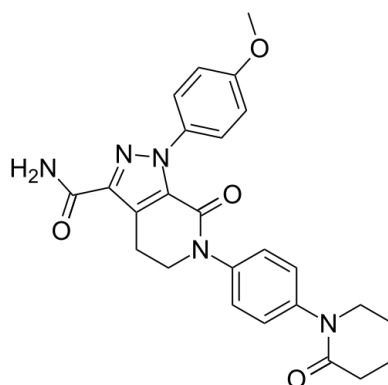


Figura 4 - Estrutura do apixabano. Adaptado de
http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=10182969&loc=ec_rcs

Tabela I - Aspectos farmacocinéticos

Agente	F _{abs} %	C _{max} ng/ml	AUC	t _{max} h	T _{1/2} h	V _d l	CL, l/h	Ligação às proteínas plasmáticas
Rivaroxabano	80-100	141	1020	2-4	5-13	50	92-95	33
Apixabano	50	460	4100	3-4	12	21	87	27
Dabigatrano	6.5	110	900	1-2	12-17	60-70	105-170	85

F_{abs}% - Percentagem de fração absorvida; C_{max}ng/ml – Concentração plasmática máxima; AUC – área sob a curva de concentração-tempo; t_{max}h – Tempo até à concentração máxima; T_{1/2}h – Tempo de meia vida; V_dl – Volume de distribuição; CL, l/h – Clearance.

9 Estudos

9.1 RE-LY

O estudo *Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY)* foi o estudo de fase III que permitiu a aprovação do dabigatrano. Neste estudo foram distribuídos, de forma aleatória, por 18113 doentes com fibrilhação auricular não valvular, 110mg ou 150mg de etexilato de dabigatrano oral, duas vezes por dia ou varfarina, sem ocultação com dose ajustada para um INR de 2,0 a 3,0 visando avaliar o risco de acidente vascular cerebral e de embolia sistémica [2]. Com base no sistema de classificação *Congestive Heart Failure Hypertension Age Diabetes Stroke/Transient Ischemic Attack (CHADS₂)*, os doentes incluídos no estudo *RE-LY* apresentavam uma pontuação média de 2,1. O CHADS₂ utiliza as características do doente para proporcionar uma estimativa do risco individual de acidente

vascular cerebral dentro de um intervalo de 0 a 6, com as pontuações mais elevadas a corresponderem a um risco mais elevado de acidente vascular cerebral.

Nos doentes medicados com 110mg ou 150mg de etexilato de dabigatrano, a percentagem do objetivo principal foi de 1,53% e de 1,11%, respetivamente, em comparação com 1,69% nos doentes que receberam varfarina. Embora ambas as doses de etexilato de dabigatrano demonstrassem uma eficácia não inferior à varfarina, apenas a dose de 150mg resultou em superioridade.

Em relação aos efeitos adversos, a taxa de eventos hemorrágicos graves foi significativamente mais baixa nos doentes tratados com etexilato de dabigatrano, sendo de 2,71 no grupo que recebeu 110mg em comparação com 3,36% no grupo que recebeu varfarina. Os doentes tratados com 150mg de etexilato de dabigatrano apresentaram taxas semelhantes de eventos hemorrágicos major em comparação com os da varfarina (3,11%). Foram também observadas taxas de hemorragia intracraniana mais baixas tanto no grupo a receber 110mg de etexilato de dabigatrano (0,23%) como no grupo a receber 150mg de etexilato de dabigatrano (0,30%) em comparação com o grupo da varfarina (0,74%) [5, 10].

9.2 Rocket

No estudo *Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET-AF)*, 14264 doentes com fibrilhação auricular foram distribuídos aleatoriamente para receberem 20mg de rivaroxabano oral uma vez por dia ou varfarina em ocultação com dose ajustada para um INR entre 2,0 e 3,0 [2]. O estudo foi realizado em dupla ocultação e o objetivo principal consistiu em avaliar o risco de acidente vascular cerebral e de eventos embólicos sistémicos. Em comparação com outros estudos recentes que avaliaram os novos anticoagulantes para a fibrilhação auricular, os doentes incluídos no estudo ROCKET AF apresentavam um numero relativamente elevado de situações de comorbilidade e um risco elevado de acidente vascular cerebral no inicio do estudo, com uma pontuação média no CHADS₂ de 3,5 (apenas foram selecionados doentes com CHADS₂>2,5). Além disso, a proporção média do tempo durante o qual a intensidade da anticoagulação com varfarina se situou dentro do limiar terapêutico foi inferior nos doentes incluídos no estudo ROCKET AF (55%) em comparação com os doentes incluídos nos estudos com outros anticoagulantes orais em doentes com fibrilhação auricular (entre 64% e 68%). Isto pode refletir diferenças regionais e uma aptidão variável no controlo da varfarina nos centros envolvidos no estudo ROCKET AF.

Os doentes medicados com rivaroxabano ou com varfarina apresentaram taxas semelhantes do objetivo principal e de eventos hemorrágicos graves. A taxa do objetivo principal do rivaroxabano foi de 2,1% por ano, em comparação com 2,4% por ano da varfarina. As taxas anuais de eventos hemorrágicos graves foram de 3,6% e de 3,4% do rivaroxabano e da varfarina, respetivamente. No entanto, as taxas de hemorragia intracraniana foram mais baixas nos participantes medicados com rivaroxabano (0,5% contra 0,7%). É importante ainda referir que aquando da conclusão do estudo, os doentes que o tinham interrompido e que reiniciaram o tratamento com varfarina ou com outros antagonistas da vitamina K demonstraram ter um risco acrescido de acidente vascular cerebral [11, 12].

9.3 ARISTOTLE

O apixabano foi comparado com a varfarina para a profilaxia do acidente vascular cerebral em doentes com fibrilhação auricular no estudo *Apixaban for Reduction in Stroke and Other Tromboembolic Events in Atrial Fibrillation* (ARISTOTLE). Este estudo de fase III e duplamente cego contou com a presença de 18201 doentes que foram distribuídos aleatoriamente para receberem 5mg de apixabano oral duas vezes por dia ou varfarina (com ajustamento da dose para um INR entre 2,0 e 3,0) para avaliar o risco de acidente vascular cerebral e de eventos embólicos sistémicos. O apixabano demonstrou uma redução significativa do risco, com uma taxa de 1,27% por ano em comparação com 1,60% por ano da varfarina. Os doentes incluídos no estudo ARISTOTLE apresentavam uma pontuação média do CHADS₂ de 2,1.

A incidência de eventos hemorrágicos graves foi igualmente significativamente mais baixa com o apixabano, com uma taxa anual de 2,13% em comparação com 3,09% no braço da varfarina. Além disso foram observadas taxas menores de mortalidade (3,52% contra 3,94%) e de hemorragia intracraniana (0,33% contra 0,80%) nos doentes medicados com apixabano [5, 13].

10 Desvantagens na Utilização dos Novos Anticoagulantes Orais

Como se verificou ao longo do trabalho, foram muitas as vantagens enumeradas em relação à toma dos novos anticoagulantes orais, não só em relação à eficácia na profilaxia do AVC em doentes com fibrilhação auricular não valvular e na profilaxia do tromboembolismo venoso em doentes que efetuaram uma artroplastia eletiva da anca ou do joelho, mas também no que diz respeito a outros fatores, entre os quais estão: um efeito anticoagulante previsível que permite uma dose fixa, um início e final de ação rápidos e poucas interações

medicamentosas ou com alimentos clinicamente relevantes. Por outro lado, os novos anticoagulantes orais apresentam um índice terapêutico muito mais alargado em comparação com os antagonistas da vitamina K, reduzindo a necessidade de monitorização laboratorial de rotina.

No entanto existem algumas desvantagens que fazem com que estes fármacos não possam ser utilizados por toda a gente ou pelo menos que tenham de ser utilizados com maior precaução por algumas populações.

Começando por falar sobre o dabigatrano, como foi descrito anteriormente, este fármaco é eliminado por via renal. Deste modo, comprovou-se em estudos que a exposição de dabigatrano após administração oral, é aproximadamente 2,7 vezes mais elevada em doentes com insuficiência renal moderada (clearance da creatinina entre 30 e 50 ml/min) do que naqueles sem insuficiência renal. Em doentes com insuficiência renal grave (clearance da creatinina entre 10 e 30 ml/min) a exposição do dabigatrano foi cerca de 6 vezes mais elevada, e a semivida aproximadamente 2 vezes mais prolongada do que as observadas numa população sem insuficiência renal, sendo que em casos de clearance da creatinina inferior a 30ml/min a utilização de dabigatrano está contraindicada. Deste modo, a utilização de dabigatrano em populações com insuficiência renal deve ser sempre ponderada, pois concentrações plasmáticas elevadas durante mais tempo aumentam também o risco de hemorragia.

Por outro lado, apesar de apresentar poucas interações medicamentosas, como constitui um substrato da glicoproteína-P, a sua administração concomitante com indutores fortes desta molécula (como a carbamazepina e a rifampicina) deve ser evitada. Os dados para administração com inibidores (como a amiodarona, antifúngicos azólicos ou diltiazem) são menos consistentes, pelo que os riscos e os benefícios devem ser ponderados numa base de caso-a-caso [5, 7].

Em relação ao rivaroxabano, a porção deste fármaco excretada por via renal é consideravelmente menor, pelo que a sua utilização não é recomendada em doentes com uma taxa de depuração de creatinina menor que 15 ml/min, sendo recomendada especial atenção em doentes com clearance da creatinina inferior a 29ml/min. Na Fig. 5, podemos observar que à medida que a insuficiência renal é agravada, registam-se concentrações máximas mais elevadas, o que pode levar a que haja maior número de hemorragias.

Por outro lado, como o rivaroxabano é metabolizado pelo citocromo 450 (CYP) 3A4, CYP2J2 e mecanismos independentes do CYP, e a secreção renal ativa é mediada pela P-gp e proteína de resistência do cancro da mama, a co-administração com inibidores potentes do

CYP3A4 (tais como o itraconazol e o cetoconazol) e da glicoproteína-P, levam a um aumento da exposição, aumentando deste modo o risco de hemorragia [8].

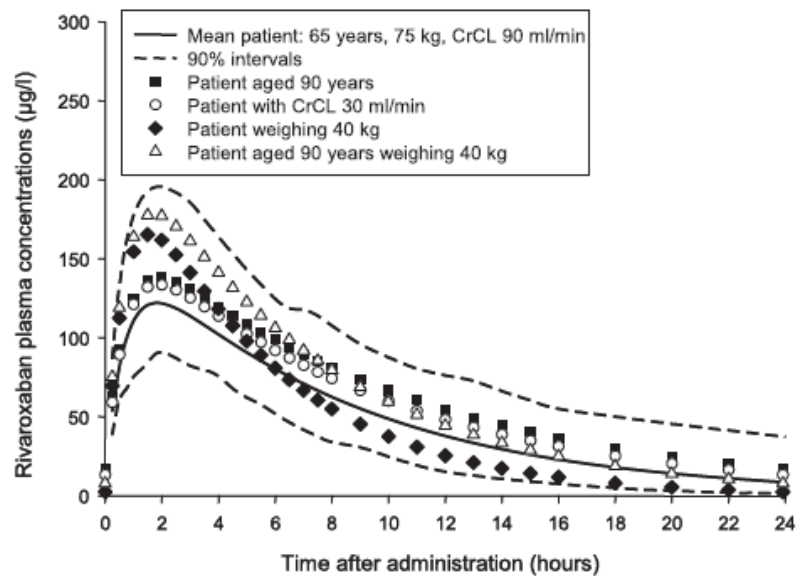


Figura 5 - Concentração vs Tempo [5]

Apesar de a excreção de apixabano ser feita maioritariamente por via hepatobiliar, este fármaco é excretado numa extensão de cerca de 27% por via renal. Deste modo, os estudos para populações com clearance da creatinina inferior a 15mg/ml não foram efetuados, sendo que a sua utilização não está recomendada nesta população, tendo que se ter precauções especiais com as populações com insuficiência renal grave (tal como para o rivaroxabano). Este fármaco é também substrato das mesmas enzimas que o rivaroxabano, sendo a sua utilização limitada aos mesmos fatores, no que diz respeito à inibição ou indução das mesmas [9].

10.1 Inexistência de antídoto

Até ao momento, não existem antídotos específicos para os novos agentes orais, mas estudos *in vitro*, estudos realizados em animais e alguns estudos efetuados em seres-humanos demonstraram um papel potencial do fator VIIa recombinante na reversão parcial dos efeitos do rivaroxabano e dos concentrados de complexo pro-trombínico na reversão dos efeitos dos inibidores diretos da trombina e do fator Xa. No entanto, a interrupção simples destes anticoagulantes e a instituição de medidas de suporte normais até ao tratamento definitivo, tal como a realização de procedimentos cirúrgicos, pode constituir uma opção razoável, uma vez que estes medicamentos apresentam todos semividas relativamente curtas [5].

II Estudos Farmacoeconómicos

O estudo farmacoeconómico tem nos nossos dias uma grande importância antes do lançamento de um novo fármaco, não só devido à conjuntura económica, mas visando também a racionalização de recursos, para permitir que o máximo de pessoas tenham acesso a essa terapia. Deste modo, o estudo farmacoeconómico pretende fazer uma estimativa dos custos que determinada terapêutica tem para as entidades pagadoras (sejam o estado, seguradoras ou a própria pessoa), ajustando este custo à eficácia do tratamento. Em Portugal é o Estado que é o responsável pelo pagamento das participações da grande maioria dos doentes. Deste modo, é ele quem decide se uma determinada terapêutica deve ou não ser comparticipada, sendo nesta medida relevantes os estudos de custo-efetividade, pois são eles que indicam se determinada terapêutica é realmente benéfica e se tem o custo adequado.

O custo efetividade da terapêutica com os novos anticoagulantes não foi ainda totalmente descrito em Portugal. É necessário perceber que estudos deste tipo são de carácter nacional, ou mesmo regional, tendo a extrapolação de resultados de um país para outros que ser feita de forma parcial e prudente. De seguida, iremo-nos debruçar sobre os resultados obtidos num estudo efetuado por Luís Silva Miguel, Evangelista Rocha e Jorge Ferreira, em janeiro de 2013, conduzido especificamente para a realidade portuguesa, sobre a avaliação económica de um fármaco da classe dos novos anticoagulantes, o dabigatrano [4].

Um dos aspetos fundamentais na elaboração de um estudo de avaliação económica é a escolha de um comparador, isto é, da opção terapêutica que será substituída pelo medicamento em avaliação. O dabigatrano é uma alternativa não só para a varfarina, mas também para outras opções terapêuticas utilizadas nesta população. No entanto, a varfarina foi considerada como o comparador. O modelo de Markov utilizado neste estudo pode ser visto de seguida, Fig. 6:

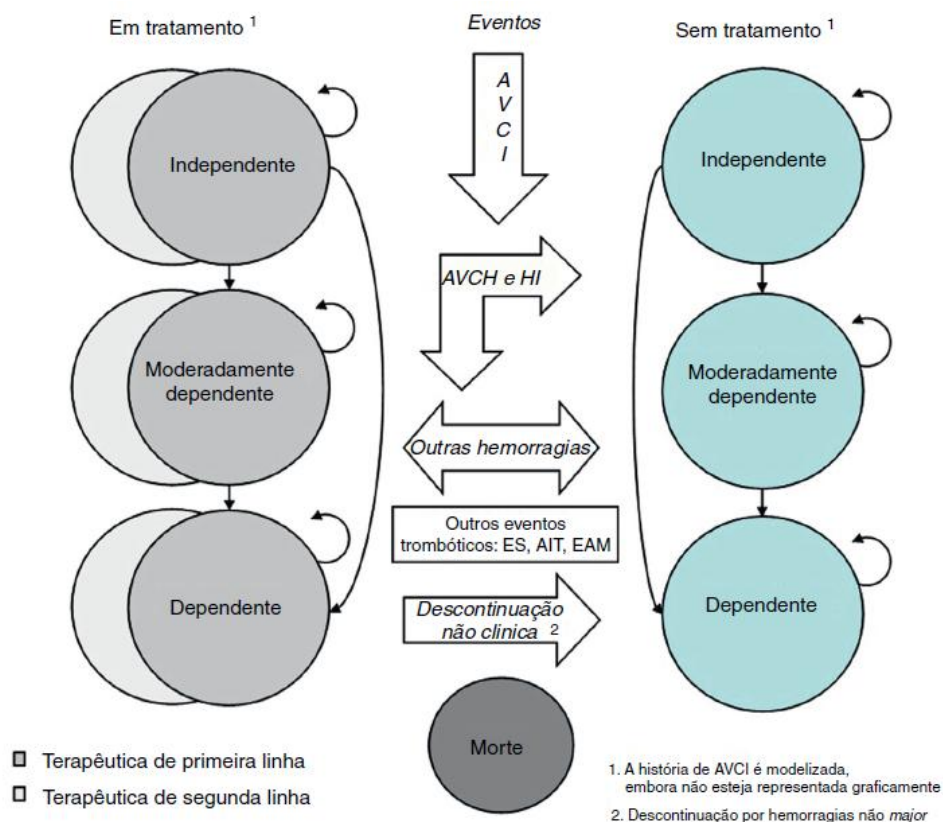


Figura 6 - Modelo de Markov [3]

Este modelo permite simular a evolução dos doentes em ciclos trimestrais até ao fim da sua vida. Consequentemente, é aplicada em cada trimestre uma determinada probabilidade de ocorrência de um dos eventos que pode ser visto no modelo. Dependendo do evento, a pessoa pode aumentar o seu estado de dependência, morrer ou descontinuar o tratamento. No início do estudo cada pessoa pertence a um grupo (independente, moderadamente dependente ou dependente), em tratamento ou não e com história de AVC isquémico ou não.

Para este estudo foram utilizados os resultados do *RE-LY* (do qual falo no capítulo 9.1). Neste estudo foi possível estimar a taxa de ocorrência dos diversos eventos considerados dos indivíduos a tomar varfarina bem como os riscos relativos aplicáveis às pessoas medicadas com dabigatrano. Depois de analisar estes resultados foi possível a construção da Tabela 2, que pode ser consultada de seguida:

Tabela 2 - Taxas de ocorrência por 100 pessoas-ano a tomar varfarina e riscos relativos das restantes terapêuticas

	Varfarina		Risco relativo vs varfarina			
	< 80 anos	> 80 anos	Dabigatranó		AAS	Não Tratamento
			150 <i>bid</i>	110 <i>bid</i>		
AVC isquémico						
<i>Índice CHADS2</i>						
0	0,62	—	0,77	0,82	1,62	3,35 ^a
1	0,79	0,42				
2	0,88	1,54				
3 / 4	1,55	2,48				
5 / 6	2,77	4,72				
Embolia sistémica	0,15	0,31	0,66	0,51	1,77	4,44 [*]
AIT	0,73	1,41	0,92	0,45 [*]	1,56	1,23
EAM	0,59	0,89	1,26	1,39	1,42	1,57
Hemorragia intracraniana	0,35	0,73	0,48 [*]	0,29 [*]	0,51	0,33
AVC hemorrágico	0,33	0,63	0,21 [*]	0,26 [*]	0,84	0,33
Hemorragia extracraniana	2,71	3,50	0,93	1,44 [*]	1,14	0,61
Hemorragias <i>minor</i>	16,06	17,98	0,86 [*]	0,91	0,63	0,55 [*]

AAS: ácido acetilsalicílico; AIT: acidente isquémico transitório; AVC: acidente vascular cerebral; *bid*: duas vezes por dia; EAM: enfarte agudo do miocárdio.

^{*} Riscos relativos estatisticamente significativos a 95%.

Tal como podemos verificar, quando comparado com a varfarina, o dabigatranó permite uma redução significativa dos eventos considerados. Por outro lado verificou-se uma diferença numérica em relação ao EAM, favorável à varfarina, embora esta diferença não tenha atingido significado estatístico.

É também importante considerar os recursos consumidos no tratamento e seguimento dos eventos. Os custos inerentes aos tratamentos estão expostos na Tabela 3, e fazem referência a preços líquidos sem IVA (visto que se pretende calcular custos totais e o IVA representa apenas uma transação entre o pagador e o estado, não sendo realmente um custo), sendo que se referem a custos totais, independentemente de serem suportados pelo estado ou pelo doente. De referir que o Dabigatranó 110mg é participado em cerca de 69% (tem um custo de 75,09€ e custa 23,28€ para o público).

Deste modo, os custos diários da terapêutica com o dabigatranó são superiores aos da varfarina. Contudo, considerando os custos dos eventos e do acompanhamento dos doentes, o tratamento com dabigatranó permite atenuar esse incremento de custos. Em média os custos com o tratamento com dabigatranó aumentaram cerca de 4558€.

Tabela 3 - Custos em €

Tabela 3 Dados económicos (€)	
Custo diário das terapêuticas	
<i>Dabigatrano 150 mg bid</i>	2,53
<i>Dabigatrano 110 mg bid</i>	2,53
<i>Varfarina 5 mg qd</i>	0,08
<i>Ácido acetilsalicílico 150 mg</i>	0,07
Custo por evento (fase aguda)	
<i>AVC isquémico ou hemorrágico</i>	4135,79
<i>Embolia sistémica</i>	1537,56
<i>Acidente isquémico transitório</i>	3215,79
<i>Hemorragia intracraniana</i>	5210,99
<i>Hemorragia extracraniana fatal</i>	1782,54
<i>Hemorragia extracraniana</i>	1459,99
<i>EAM fatal</i>	3185,44
<i>EAM</i>	3108,17
Custo trimestral de seguimento	
<i>Sem evento</i>	96,94
<i>Independente</i>	118,59
<i>Moderadamente dependente</i>	145,84
<i>Dependente</i>	2867,10
Custo trimestral de reabilitação após AVCI, AVCH ou HI	
<i>Independente</i>	
<i>Primeiro ano</i>	82,50
<i>Moderadamente dependente</i>	
<i>Primeiro trimestre</i>	2515,06
<i>Resto do primeiro ano</i>	1333,00
<i>Anos seguintes</i>	283,50
<i>Dependente</i>	
<i>Primeiro trimestre</i>	2337,94
<i>Resto do primeiro ano</i>	1155,88
Custos trimestrais de monitorização de INR	
<i>Se INR dentro dos limites</i>	52,77
<i>Se INR fora dos limites</i>	57,47

No entanto é necessário considerar que o tratamento com dabigatrano originou menor quantidade de eventos tendo também aumentado os anos de vida ajustados à qualidade (AVAQ). Assim sendo, o tratamento com esta nova terapêutica permitiu aumentar em 0,415 anos de vida e 0,439 AVAQ quando o começo da terapêutica se faz antes dos 80 anos, sendo estes ganhos de 0,143 anos de vida e 0,166 AVAQ quando a terapêutica se inicia após os 80 anos. Assumindo que 69% da população com fibrilhação auricular tem idade inferior a 80 anos, o dabigatrano proporciona 0,331 anos de vida e 0,354 AVAQ a mais [4].

I2 Conclusão

Pese embora os novos anticoagulantes orais representem uma nova classe de fármacos que demonstra grande inovação, muitas questões sobre a sua segurança e eficácia estão ainda por responder. Efetivamente, é notória a falta de estudos comparativos entre os novos fármacos dificultando assim a escolha. Assim, a varfarina continua a ser, em grande parte, o anticoagulante maioritariamente escolhido em doentes com fibrilhação auricular não valvular. Isto deve-se essencialmente à falta de experiência e ao receio que os médicos possam ter em aderir a novas terapêuticas. Deste modo, a opção de substituir a varfarina por estes novos fármacos vai depender da experiência clínica, da tolerância e adesão à terapêutica pelos doentes e da qualidade dos novos estudos. Por outro lado, se um doente estiver bem controlado com varfarina, não existe evidência que possa ter vantagens a nível clínico com a troca por um novo anticoagulante oral, pelo que esta decisão cabe não só ao médico mas também ao doente.

Em relação aos custos, podemos constatar que apesar de um custo direto mais elevado para qualquer dos novos anticoagulantes, este vai ser atenuado ao longo do tempo visto que os eventos adversos, bem como os custos de monitorização são inferiores nestes novos agentes.

Em Portugal tem-se a vantagem de haver comparticipação tanto para o dabigatrano como para o rivaroxabano, pelo que se torna mais fácil suportar os custos (por parte do doente).

Esta nova classe de fármacos traz grandes vantagens em relação às terapêuticas anteriores e no futuro irão sem dúvida ser os mais utilizados devido à facilidade de toma e à sua segurança, visto que em termos de eficácia são muitas vezes comparáveis à varfarina.

13 Referências bibliográficas

1. A.V. Hoffbrand, J.E.P., P.A.H. Moss, *Hematologia*, 2004, ARTMED.
2. Mohanty, B.D., Looser, P.M., Gokanapudy, L.R., Handa, R., Mohanty, S., Choi, S.S., Goldman, M.E., Fuster, V., e Halperin, J.L., *Controversies regarding the new oral anticoagulants for stroke prevention in patients with atrial fibrillation*. *Vasc Med*, 19 (2014) 190-204.
3. Camm AJ, K.P., Lyp GIH, et al, *Guidelines for the management of Atrial Fibrillation: The task Force for the the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology*. *Eur Heart*, 31 (2010) 2369-2429.
4. Luís Silva Miguel, E.R., Jorge Ferreira, *Avaliação Económica do Dabigatrano na Prevenção de Acidentes Vasculares Cerebrais Isquémicos em Doentes com Fibrilhação Auricular não Valvular*. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, Julho (2013) 557-565.
5. Fisher, W.D., *Novos Anticoagulantes Orais: o seu impacto na eficácia e segurança nos doentes submetidos a uma substituição total da articulação coxofemoral ou do joelho e a sua influencia sobre a abordagem no tratamento pós-operatório*. *Patient Care*, Fevereiro (2013) 27-43.
6. Mueck, W., Schwerts, S., e Stampfuss, J., *Rivaroxaban and other novel oral anticoagulants: pharmacokinetics in healthy subjects, specific patient populations and relevance of coagulation monitoring*. *Thrombosis journal*, 11 (2013) 10-10.
7. Resumo das Características do Medicamento - Pradaxa, disponível em <http://www.ema.europa.eu/>, última consulta: 20/04/2014.
8. Resumo das Características do Medicamento - Xarelto, disponível em <http://www.ema.europa.eu/>, última consulta: 24/05/2014.
9. *Resumo das Características do Medicamento - Eliquis*.
10. Camm, A.J., *The RE-LY study: Randomized Evaluation of Long-term anticoagulant therapy: dabigatran vs. warfarin*. *European Heart Journal*, 30 (2009) 2554-2555.
11. Patel, M.R., Mahaffey, K.W., Garg, J., Pan, G., Singer, D.E., Hacke, W., Breithardt, G., Halperin, J.L., Hankey, G.J., Piccini, J.P., Becker, R.C., Nessel, C.C., Paolini, J.F., Berkowitz, S.D., Fox, K.A.A., e Califf, R.M., *Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation*. *New England Journal of Medicine*, 365 (2011) 883-891.
12. Hafe, P.V., *O Novo Paradigma da Prevenção do acidente Vascular Cerebral na Fibrilhação Auricular*. *Patient Care*, Dezembro (2013) 2-7.

13. Granger, C.B., Alexander, J.H., McMurray, J.J.V., Lopes, R.D., Hylek, E.M., Hanna, M., Al-Khalidi, H.R., Ansell, J., Atar, D., Avezum, A., Bahit, M.C., Diaz, R., Easton, J.D., Ezekowitz, J.A., Flaker, G., Garcia, D., Geraldes, M., Gersh, B.J., Golitsyn, S., Goto, S., Hermosillo, A.G., Hohnloser, S.H., Horowitz, J., Mohan, P., Jansky, P., Lewis, B.S., Lopez-Sendon, J.L., Pais, P., Parkhomenko, A., Verheugt, F.W.A., Zhu, J., e Wallentin, L., *Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation*. *New England Journal of Medicine*, 365 (2011) 981-992.