

# Novos Anticoagulantes Oraís: No Limiar de Uma Nova Era na Prevenção e Tratamento das Patologias Tromboembólicas

Os anticoagulantes estão indicados para prevenir ou tratar patologias tromboembólicas, como o tromboembolismo venoso (TEV) - que abrange a trombose venosa profunda (TVP) e a embolia pulmonar (EP) e pode surgir, por exemplo, após cirurgia (sobretudo ortopédica, mas também torácica, abdominal ou uro-genital) e/ou imobilização prolongada (por exemplo, subsequente a fractura ou patologia do foro médico (enfarte agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca, acidente vascular cerebral, paralisias) - e o AVC isquémico associado a fibrilhação auricular <sup>(1,2)</sup>.

Os anticoagulantes convencionais incluem a heparina não fraccionada (HNF), as heparinas de baixo peso molecular (HBPMs), cujo padrão é a enoxaparina, o fondaparinux (fármaco aparentado com as HBPMs) e os antagonistas da vitamina K (varfarina, acenocumarol). Apesar de serem eficazes, enfermam de várias limitações que conduziram ao recente desenvolvimento dos chamados “novos anticoagulantes orais” <sup>(1,2)</sup>.

A HNF tem de ser administrada por via IV (perfusão contínua) ou subcutânea (injeções repetidas), exige monitorização da coagulação e associa-se a efeitos adversos graves, como a osteopenia e a trombocitopenia induzida pela heparina (que é potencialmente fatal). As HBPMs são mais seguras do que a HNF – associam-se a menor incidência de hemorragia e de osteopenia e a um menor risco de trombocitopenia induzida pela heparina – mas têm de ser administradas por via subcutânea; o mesmo se passa com o fondaparinux. Portanto, embora as HBPMs e o fondaparinux, tenham, comparativamente à HNF, as vantagens da dose fixa, do menor risco de osteopenia e trombocitopenia induzida pela heparina, e da ausência de necessidade de monitorização da coagulação, mantêm a desvantagem da via de administração parentérica, que dificulta a sua utilização

fora do contexto hospitalar e a longo prazo <sup>(1,2)</sup>.

Os antagonistas da vitamina K (AVKs), como a varfarina e o acenocumarol,



eram, até há pouco tempo, os únicos anticoagulantes orais disponíveis e utilizáveis, na prática, para terapêutica anticoagulante a longo prazo, mas enfermam também de várias limitações: início de acção lento; janela terapêutica estreita (intervalo curto entre a dose antitrombótica eficaz e a dose causadora de hemorragia); necessidade de monitorização regular da coagulação (o “International Normalized Ratio” – INR – terá de ser mantido entre 2,0 e 3,0) e, conseqüente, ajuste da dose; interações desfavoráveis com os alimentos e outros fármacos <sup>(1,2)</sup>.

O recente desenvolvimento dos novos anticoagulantes orais teve como objectivo ultrapassar as limitações dos anticoagulantes convencionais, sobretudo em termos de comodida-

de, conveniência e segurança, em administração a curto, médio e longo prazo, através da inibição directa de factores individuais da coagulação <sup>(1,2)</sup> (recorde-se que os anticoagulantes convencionais actuam sobre vários factores da coagulação). Desse desenvolvimento resultaram já o inibidor directo da trombina (Factor IIa) dabigatrano e os inibidores directos do Factor Xa, dos quais, o primeiro e mais estudado clinicamente, é o rivaroxabano <sup>(2-6)</sup>.

Actualmente, o TEV é a terceira causa de morte devida a doença cardiovascular e a primeira causa de morte evitável em meio hospitalar, associando-se também a considerável incapacidade e diminuição da qualidade de vida, bem como a um aumento substancial dos custos de saúde (directos e indirectos) <sup>(7)</sup>. Nos EUA o TEV é responsável por mais do dobro da mortalidade devida, em conjunto, à SIDA, cancro da mama, cancro da próstata e acidentes de viação <sup>(7)</sup>. Na União Europeia o número de novos eventos de TEV por ano é de aproximadamente 600.000, mas ao impacto clínico e económico dessa incidência terá ainda de se somar o de uma taxa de recorrência de 5 a 10% por ano e o das suas sequelas (que incluem o síndrome pós-trombótico e a hipertensão pulmonar tromboembólica crónica) <sup>(7)</sup>. Na Europa, os custos de saúde directos anuais do TEV são já estimados em 3,1 biliões de euros. Para além disso, o risco de TEV aumenta muito com a idade, pelo que a sua incidência aumentará com o progressivo envelhecimento da população <sup>(7)</sup>. Este contexto torna fundamental dispor de uma terapêutica anticoagulante eficaz, segura, cómoda e conveniente, para o seu tratamento e prevenção.

A terapêutica anticoagulante convencional dos eventos agudos de TVP ou de EP, são as HBPMs (por exemplo, enoxaparina, administrada por via sub-

(continua na página 12...)

(...continuado da página 4)

cutânea durante pelo menos 5 dias) em associação com um AVK (por exemplo, varfarina), até ser atingido um INR entre 2,0 e 3,0, mantendo-se então o AVK, em monoterapia, durante pelo menos 3 meses<sup>(3,5)</sup>. Em alternativa às HBPMs pode ser utilizado o fondaparinux<sup>(3)</sup>. Esta abordagem terapêutica demonstrou ser eficaz, mas enferma das várias limitações referidas anteriormente<sup>(3,5)</sup>.

Os resultados do Programa de estudos clínicos EINSTEIN (acrónimo de “Evaluating Oral, Direct Factor Xa Inhibitor Rivaroxaban in Patients with Acute Symptomatic DVT or PE” - incluiu os estudos EINSTEIN-DVT, EINSTEIN-EXT e EINSTEIN-PE)<sup>(3,6)</sup>, que avaliou a eficácia e segurança comparativas do rivaroxabano (administrado, durante a maior parte do tempo, na dose de 20 mg/1xdia) e da terapêutica anticoagulante convencional no tratamento e prevenção secundária do TEV, ilustram bem as vantagens dos novos anticoagulantes orais; no Programa EINSTEIN, o rivaroxabano demonstrou eficácia não inferior à desta última (eficácia quase superior, no caso do tratamento da TVP) com segurança comparável, no tratamento do TEV sintomático (TVP e EP) e eficácia e segurança na prevenção secundária

deste<sup>(3,7)</sup>, mas com vantagens a nível da conveniência e comodidade para o doente e os profissionais de saúde - administração por via oral, na maior parte do tempo em toma única diária, e ausência de necessidade de monitorização da coagulação<sup>(3,7)</sup>.

Por isso, os especialistas consideram que os resultados globais do Programa EINSTEIN “demonstraram que estamos no limiar de uma nova era no tratamento e prevenção secundária do TEV, a da monoterapêutica anticoagulante oral simplificada em dose fixa, por exemplo, com o rivaroxabano”<sup>(7)</sup>, que irá “certamente melhorar a adesão por parte dos doentes, potenciar uma aplicação mais efectiva das Recomendações e permitir a extensão do tratamento para lá dos 3 meses, provavelmente necessária na maioria dos doentes”<sup>(7)</sup>.

*Carlos Pina e Brito*

## BIBLIOGRAFIA

1. Pina e Brito C. Prevenção e Tratamento do Tromboembolismo Venoso: Da Fisiopatologia às Abordagens Terapêuticas Mais Recentes. Anamnesis. 2008.
2. Ciaccia A, Thai J, Turpie A. Novos Anticoagulantes Oraís: Inibição Directa do Fator Xa e da Trombina. Thrombosis Update. 2011; 1: 5-13.
3. Reis A. O Programa EINSTEIN – Um Marco Histórico no Tratamento e Prevenção Secundária do Tromboembolismo Venoso. Thrombosis Update. 2012; 1: 16-19.
4. Bauersachs R, Berkowitz S, Brenner, et al, for the EINSTEIN Investigators. Oral Rivaroxaban for Symptomatic Thromboembolism. N Engl J Med. 2010; 363 (26): 2499-510.
5. Pina e Brito C. Estudos EINSTEIN-DVT e EINSTEIN-EXTENSION: Rivaroxabano Demonstra Eficácia e Segurança Comparáveis à da Terapêutica Anticoagulante Padrão no Tratamento e Prevenção Secundária do Tromboembolismo Venoso. Anamnesis. 2010; 197: 5-9.
6. The EINSTEIN-PE Investigators. Oral Rivaroxaban for the Treatment of Symptomatic Pulmonary Embolism. N Engl J Med. 2012; 10.1056/NEJMoa1113572.
7. Turpie A. Entrevista. Thrombosis Update. 2012; 1: 13-15.