



## INIBIÇÃO DO FACTOR Xa

# Velhos e novos anticoagulantes orais. Perspetiva farmacológica

Pedro Marques da Silva

Núcleo de Investigação Arterial, Unidade Funcional Medicina IV, Hospital de Santa Marta, CHLC, EPE, Lisboa, Portugal

### PALAVRAS-CHAVE

Anticoagulação oral;  
Antagonistas  
da vitamina K;  
Varfarina;  
Inibidores  
da trombina;  
Inibidores do fator Xa

**Resumo** A terapêutica anticoagulante oral está em mudança. A varfarina e o acenocumarol constituem ainda o padrão anticoagulante oral em muitos contextos clínicos. Mas, face às limitações dos antivitamínicos K, resultantes do lento início de ação farmacológica, da janela terapêutica estreita, do metabolismo variável dependente do citocromo P450, das múltiplas interações com fármacos e com alimentos e do risco potencial de complicações hemorrágicas, nos últimos anos tem-se procurado afirmar, na terapêutica anticoagulante oral, novos grupos farmacológicos capazes de superar estes problemas. Atualmente, a investigação farmacológica centra-se no desenvolvimento de novas moléculas, não peptídicas, inibidoras de instantes fulcrais do sistema de coagulação (trombina e fator Xa), com um padrão farmacodinâmico e farmacocinético previsível e consistente, administradas por via oral. Destes compostos, três (dabigatrano, rivaroxabano e apixabano) têm já indicações terapêuticas definidas (ou a definir), assentes em largos estudos de fase III de intervenção, enquanto muitos outros compostos estão em fases menos avançadas do seu desenvolvimento. Nesta revisão, sumariamos e discutimos a farmacologia da varfarina/ acenocumarol e dos novos inibidores diretos da trombina e do fator Xa, objetivando semelhanças e assinalando diferenças que ajudam a fundamentar as nossas opções terapêuticas.

© 2012 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos os direitos reservados.

### KEYWORDS

Oral anticoagulation;  
Vitamin K antagonists;  
Warfarin;  
Factor IIa inhibitors;  
Factor Xa inhibitors

### Old and new oral anticoagulants. Pharmacological perspective

**Abstract** Oral anticoagulant therapy is changing. In several clinical settings, warfarin and acenocumarol remain the standard oral anticoagulants. However, in view of the limitations of vitamin K antagonists, resulting from its slow onset of pharmacological action, its narrow therapeutic window, its variable metabolism, dependent of cytochrome P450, its multiple pharmacological and food interactions and its potential risk for hemorrhagic complications, the last years have witnessed the emergence of new pharmacological groups in oral anticoagulant therapy, that can overcome these problems. At present, pharmacological investigation is focused in the development of new non-peptide molecules, which can inhibit essential moments of the coagulation system (thrombin and factor Xa), with a predictable and consistent

pharmacodynamic and pharmacokinetic pattern, administered orally. Of these compounds, three of them (dabigatran, rivaroxaban and apixaban) already have defined (or to be defined) therapeutic indications, built on large interventional phase III studies, while many others are in less advanced development phases. This review summarizes and discusses the pharmacology of warfarin/ acenocumarol and of the new direct thrombin and factor Xa inhibitors, exemplifying similarities and stressing differences that help us justify our therapeutic options.

© 2012 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introdução

A terapêutica anticoagulante oral está em mudança, em expectativa face aos recentes desenvolvimentos farmacológicos. Centrada nos antivitamínicos K (no essencial, nos derivados cumarínicos: varfarina e acenocumarol), assiste, recentemente, ao desenvolvimento de novos anticoagulantes orais, desde uma heparina oral (*N*-[8-{2-hidroxibenzoil} amino] caprilato heparina [heparina SNAC]) e de um inibidor específico da trombina, o ximelagatran (retirado por problemas de toxicidade hepática)<sup>1,2</sup> até aos novos inibidores diretos da trombina e do fator X ativado (FXa).

A heparina oral —tal como as heparinas, de uma forma geral— é um inibidor indireto da trombina, que exerce os seus efeitos anticoagulantes pela inibição das serina-proteases endógenas (trombina, fator Xa e, em menor extensão, os fatores XIIa, XIa e IXa, com bloqueio da conversão do fibrinogénio em fibrina) após a sua ligação à antitrombina (AT ou cofator I da heparina). A efetividade desta abordagem foi, inicialmente, limitada pela não biodisponibilidade oral (a elevada carga iónica negativa da heparina é enjeitada pela carga também negativa do tecido epitelial, interferindo, assim, de forma definitiva, com a absorção intestinal)<sup>3,4</sup>. A superação deste óbice passa pelo desenvolvimento de um sistema de libertação sódico SNAC (um aminoácido sintético que facilita a absorção oral da heparina e que se dissocia, depois, em circulação, permitindo a prossecução dos efeitos anticoagulantes) e foi já testado em animais e em doentes com trombose venosa profunda dos membros inferiores<sup>5-7</sup>. Ressalte-se que os efeitos adversos da heparina —nomeadamente a trombocitopenia, de natureza imunológica ou não— perduram com a nova formulação oral.

Anote-se que também para as heparinas de baixo peso molecular têm sido diligenciadas formas de libertação facilitadoras da absorção gastrointestinal (tal como o *N*-[8-{2-hidroxibenzoil} amino] decanoato)<sup>4</sup>.

Atualmente, a investigação farmacológica centra-se no desenvolvimento de novas moléculas, não peptídicas, inibidoras de instantes fulcrais do sistema de coagulação (trombina e FXa), com um padrão farmacodinâmico e farmacocinético previsível e consistente, administradas por via oral, aparentando vantagens potenciais em relação aos antivitamínicos K «clássicos». Destes compostos, três têm já indicações terapêuticas definidas (ou a definir), assente em largos estudos de fase 3 de intervenção, enquanto outros compostos estão em fases menos avançadas do seu desenvolvimento<sup>4,8-10</sup>.

## Antivitamínicos K (varfarina e acenocumarol)

A varfarina e o acenocumarol constituem ainda o padrão anticoagulante oral em muitos contextos clínicos. Capazes de inibirem a redutase do epóxido da vitamina K, os antivitamínicos K impedem a regeneração até à forma ativa da vitamina e reduzem a gama-carboxilação de certas moléculas de ácido glutâmico, situadas em pontos próximos da extremidade terminal dos fatores de coagulação II (protrombina), VII, IX e X. A varfarina, assim como o acenocumarol, inibem também a gama-carboxilação, dependente da vitamina K, da proteína C ou do seu cofator proteína S.

Como consequência, os antivitamínicos K criam um «paradoxo inibitório» derivado do efeito anticoagulante sobre os fatores II, VII, IX e X (pró-coagulantes) e da ação «trombogénica» proveniente da alteração da síntese dos inibidores naturais da coagulação (proteínas C e S). O efeito final anticoagulante da varfarina depende da normal depuração da circulação dos fatores de coagulação (em particular da trombina). Assim, o efeito máximo só se faz sentir 36-72 horas após a administração iterada do fármaco (recordando, a semivida do fator II —protrombina— é de, aproximadamente, 3 dias). No início do tratamento, o prolongamento do tempo de protrombina (TP) reproduz, quase exclusivamente, os efeitos na via extrínseca da coagulação —com a depressão do fator VII (semivida de 4 a 6 horas)—, permanecendo inalterados os restantes fatores da coagulação dependentes da vitamina K nos primeiros dias do tratamento<sup>11,12</sup>. Dessa forma, do ponto de vista clínico, é fundamental distinguir entre efeitos gerais anticoagulantes e antitrombóticos dos antivitamínicos K: o aumento inicial da Razão Normalizada Internacional (RNI) depende da depuração plasmática do fator VII, mas não está associado a efeitos antitrombóticos significativos, mais tardios, arrolados, principalmente, a reduções da protrombina e do fator X. Os níveis de equilíbrio dos (e entre) fatores II (protrombina), IX e X —de, aproximadamente, 10 a 35% do normal com níveis terapêuticos de RNI— só são alcançados cerca de uma semana após o início do tratamento (o que constitui razão substantiva para a sobreposição habitual no início do tratamento com os anticoagulantes parentéricos).

A varfarina (substância ativa: 4-hidroxi-3-[3-oxo-1-fenilbutil]-2H-1-benzopirano-2-ona sal sódico) é um sal sódico da mistura racémica, onde o isómero S(-) é 3 a 5 vezes mais potente que o isómero R(+). Administra-se por via oral, com uma absorção gastrointestinal imediata e completa, no intestino proximal, a varfarina alcança o valor máximo de concentração plasmática ( $C_{max}$ ) dentro de 60 minutos.

Com uma semivida plasmática longa, de 36-42 horas, o fármaco circula no plasma intensamente ligada às proteínas (95-99%), em particular à albumina —razão de potenciais interações medicamentosas por deslocação das proteínas, com possível aumento da sua atividade biológica— e acumula-se rapidamente nos microssomas hepáticos. Os isómeros da varfarina são ambos metabolizados no fígado (motivo supletivo de interações medicamentosas); no fígado e no rim, a varfarina dá origem a metabolitos inativos, que são excretados na urina (mas também nas fezes)<sup>11,13</sup>.

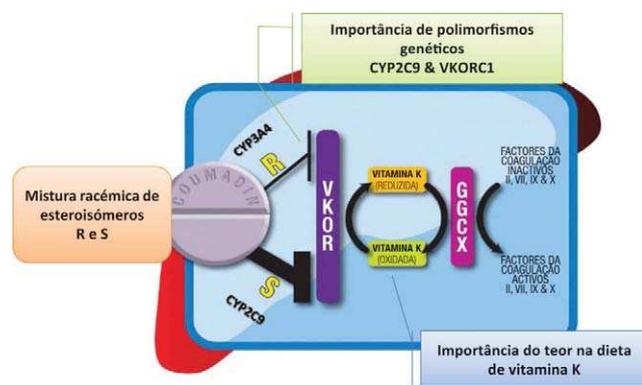
O acenocumarol (substância ativa: 3-[ $\alpha$ -(4-nitrofenil)- $\beta$ -acetiletil]-4-hidroxycumarina) é, como a varfarina, um derivado da 4-hidroxycumarina e partilha o mesmo mecanismo de ação farmacológica (assim como muito das características farmacodinâmicas e farmacogenéticas). Sendo também uma mistura racémica dos enantiómeros óticos R(+) e S(-) —S-acenocumarol é mais potente que o isómero R—, o acenocumarol é rapidamente absorvido por via oral, com  $C_{max}$  atingida 1 a 3 horas após a administração. Ligando-se também às proteínas plasmáticas (98,7%) —e à albumina—, com uma semivida plasmática de 8-11 horas, o acenocumarol é extensivamente metabolizado no fígado (com recurso ao citocromo P450 2C9, mas também o CYP1A2 e o CYP2C19) e eliminado, essencialmente metabolizado, na urina e nas fezes<sup>14</sup>.

A sensibilidade aos antivitaminicos K varia largamente de doente para doente e ao longo do tratamento. Por isso, o tratamento necessita de ser monitorizado, regular e iteradamente, através do TP/ RNI, de modo a concertar adequadamente a posologia. 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 (como, por exemplo, nos doentes com próteses valvulares) serem admissíveis valores de RNI mais elevados (2,5-3,5)<sup>15,16</sup>. O TP, que reflete a redução dos fatores de coagulação VII, X e II, procedentes da vitamina K, depende da resposta da tromboplastina usada para determinação do TP. A resposta da tromboplastina local respetiva, comparada com a referência internacional da Organização Mundial de Saúde (OMS), incide no seu Índice Internacional de Sensibilidade (IIS). 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, utilizando a mesma tromboplastina no mesmo sistema de teste, elevada à potência de um valor definido pelo IIS.

Como consequência da marcada variabilidade no metabolismo do fármaco e no aporte dietético de vitamina K, a dose inicial de antivitaminicos K deve ser individualizada, especialmente nos idosos<sup>17</sup> e nos outros doentes com maior risco discrático. A dose inicial habitual de varfarina em adultos é de 5 mg diários durante os primeiros 2 dias (mas pode variar desde 2 até 10 mg/ dia). O recurso a doses maiores (> 5 mg/ dia) iniciais («dose de carga») está acomunado a complicações potenciais graves, com indução de um estado transitório de hipercoagulabilidade (pela redução imponderada de proteína C, nas primeiras 36 horas)<sup>12</sup>. Doses iniciais mais baixas (entre 2 e 5 mg/ dia) podem estar apontadas nos idosos, nos doentes com alteração hepática, deficiente estado nutricional ou debilitados, nos doentes com insuficiência cardíaca congestiva ou doença renal crónica grave e, de uma forma geral, em todos os doentes com maior risco hemorrágico (ou com medicação concomitante que reconhecidamente aumente a sensibilidade à varfarina). Doses maiores (< 10 mg/ dia), raramente necessárias, só são razoáveis em casos muito selecionados, com baixo risco de hemorragia ou em doentes previamente tratados com doses maiores de manutenção<sup>12,15</sup>. De forma comparável, a dose inicial de acenocumarol, num indivíduo com um peso normal, varia entre os 2 e os 4 mg/ dia. A dose subsequente de manutenção depende do TP/ RNI. A dose de manutenção dos antivitaminicos K varia significativamente de doente para doente e depende de inúmeros 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<sup>12</sup>.

Polimorfismos genéticos de 2 sistemas enzimáticos: o CYP2C9 e o VKORC1 têm estado intrinsecamente arrolados a sensibilidades e variabilidades diversas aos antivitaminicos K<sup>4,12</sup> (Figura 1). Como já referimos, a varfarina inibe a redutase do epóxido da vitamina K (VKOR), impedindo a formação de vitamina K hidroxiquinona (forma ativa) a partir da forma 2,3-epóxido vitamina K (inativa), no ciclo de regeneração da vitamina K. Polimorfismos do gene codificador da VKOR —chamado VKORC1—afetam a resposta individual à varfarina e ao acenocumarol (a menor atividade da VKOR obriga a maiores dosagens de antivitaminicos K). Da mesma forma, estes fármacos estão sujeitos ao metabolismo hepático dependente do citocromo P450, de modo que a presença de variantes alélicas do CYP2C9 —nomeadamente o CYP2C9\*2 e o CYP2C9\*3— modulam negativamente o seu metabolismo (e obrigam à necessária redução de doses, de modo a contornar o maior risco hemorrágico). Aparentemente, estas alterações genéticas, no CYP2C9 e no VKORC1, são responsáveis por 6 a 10% e 21 a 25% da variabilidade na dose de varfarina, respetivamente (outros estudos, entretanto, indiciam que estes polimorfismos podem ser responsáveis por cerca de 60% da variabilidade interindividual aos antivitaminicos K)<sup>12</sup>. Para além destas, outras mutações em genes diversos (CYP1A, CYP3A4 e CYP4F2, apoliproteína E e gama-glutamil carboxilase) têm sido relacionadas com alterações no metabolismo da varfarina e com respostas farmacológicas



**Figura 1** Fatores genéticos e dietéticos de variabilidade do TP/ RNI.

dissemelhantes; o polimorfismo CYP4F2 V433M, por exemplo, tem um papel significativo na resposta mais precoce ao acenocumarol e ao estabelecimento de uma eventual dose de manutenção<sup>12</sup>.

A resistência à varfarina —descrita em ratos e, mais raramente, nos humanos—tem estado também relacionada com fatores genéticos afetando a absorção gastrointestinal, a afinidade para o recetor da varfarina e a atividade da CYP2C9 («anormalmente» elevada) e do VKORC1 (por polimorfismos simples de nucleótidos ou mutações genéticas «sem sentido»)<sup>12,18,19</sup>.

Entretanto, um largo número de fármacos têm sido relacionado com interações medicamentosas, mais ou menos importantes, com a varfarina e com o acenocumarol. Os processos que têm estado na base destas interações —farmacodinâmicas ou farmacocinéticas— são diversos: alteração da função plaquetária (e.g. ácido acetilsalicílico, clopidogrel), lesão gastrointestinal associada (e.g. anti-inflamatórios não esteróides), alteração da síntese de vitamina K no trato gastrointestinal (e.g. antibióticos, nomeadamente —mas não exclusivamente— a amoxicilina e a ampicilina, as cefalosporinas, o metronidazol, a claritromicina, a norfloxacin, a nitrofurantoína e o cotrimoxazole)<sup>20,21</sup>, alterações no metabolismo da varfarina (e.g. amiodarona, rifampicina, sinvastatina, gemfibrozil) e interferência com o metabolismo da vitamina K (e.g. acetaminofeno). Anote-se que os inibidores da bomba de prótons —nomeadamente o esomeprazol e o lansoprazol— estiveram também expostos com interações medicamentosas significativas com o acenocumarol<sup>22</sup>.

Diversas variáveis têm andado também relacionadas com o grau de controlo da RNI (e com o tempo decorrido com valores desejáveis terapêuticos)<sup>23</sup>: local do tratamento (e.g. ambiente hospitalar vs. ambulatório, clínicas de anticoagulação, apoio da medicina geral e familiar ou auto-acompanhamento), presença de comorbilidades (disfunção cardíaca ou renal, doença hepática, etanolismo crónico, cancro ou diabetes), aderência ao tratamento (e polifarmácia), ponto de corte (*cutoff*) na decisão de ajustar a terapêutica (com maiores ou menores oscilações na dose prescrita), presença de outros medicamentos e alterações no teor dietético de vitamina K. De facto, a variação marcada no conteúdo de vitamina K presente na dieta é um dos fatores capazes de influenciar a estabilidade do controlo de coagulação com a varfarina e o acenocumarol. Os alimentos ricos em vitamina K —tais como os espinafres, as couves (e, em geral, as hortaliças de cor verde-escura) ou as beterrabas— podem atenuar a resposta anticoagulante<sup>23</sup> (Figura 1).

O risco de hemorragias com os antivitaminicos K está, de uma forma geral, relacionado com o grau de anticoagulação (com exceção da hemorragia retroperitoneal, sem relação aparente com a RNI), mas também com a presença de fatores de risco pré-existentes de hemorragia (idade avançada, sexo feminino, diabetes *mellitus*, presença de malignidade, hipertensão arterial [pressão arterial sistólica > 180 ou diastólica > 100 mm Hg], alcoolismo, doença hepática ou renal crónica, anemia, baixa adesão ao tratamento, antecedentes de acidente vascular cerebral ou hemorragia intracraniana, presença de lesões potencialmente hemorrágicas ou de discrasias sanguíneas, entre outras)<sup>12</sup>.

Para além do risco hemorrágico, a terapêutica com antivitaminicos K tem estado associada a necrose cutânea (nos primeiros dias do tratamento, especialmente quando são usadas doses iniciais maiores), relacionada com a redução inicial rápida dos níveis de proteína C e que pode ocorrer nas extremidades, nas mamas, no tronco e no pénis. A necrose é antecedida, habitualmente, umas horas antes, por uma mácula inicial central eritematosa. Podem também ocorrer reações alérgicas (com potencial alergia cruzada entre derivados cumarínicos), microembolização de cristais de colesterol (*síndrome do dedo azul*), risco acrescido de calcificação vascular, com a terapêutica crónica (relação possível com a inibição da proteína da matriz Gla, modulador da calcificação), e interferência com os testes diagnósticos de trombofilia (nomeadamente com anticoagulante lúpico e com as proteínas C ou S)<sup>12</sup>. A presença, rara (< 1,5% da população), de uma mutação no fator IX pode causar uma hemorragia importante, sem prolongamento excessivo do tempo de protrombina. Finalmente, tanto a varfarina como o acenocumarol, estão contraindicados na gravidez, devido ao seus potenciais efeitos teratogénicos (e hemorrágicos).

A administração de vitamina K, por via oral (maioritariamente) ou subcutânea, permite reverter o efeito anticoagulante da heparina. A administração intravenosa é também efetiva, mas está associada a efeitos adversos significativos (anafilaxia e reações de hipersensibilidade, com diaforese, vermelhidão facial, dor torácica, hipotensão e dispneia), pelo que o seu uso rotineiro não é justificado. Em caso de hemorragia grave, o efeito da varfarina pode ser rapidamente contrariado pela administração de vitamina K, juntamente com plasma fresco ou concentrado de complexo de protrombina e fator VIIa recombinante<sup>4,24</sup>.

Entretanto, nos últimos anos assistiu-se ao desenvolvimento da tecarfarina (AT 5923) (substância ativa: [sódio 3-[4-((1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-metilpropano-2-iloxi) carbonil) benzil]-2-oxo-2H-cromen-4-olato]), um inibidor seletivo da VKOR, administrado por via oral, metabolizado por esterases (não dependente do CYP450) e com um menor risco de interações medicamentosas<sup>25</sup>. Com uma farmacocinética tendencialmente semelhante, distingue-se da varfarina pela sua farmacodinâmica (monitorizada também pela RNI). Ainda em fase II, desconhece-se quando estará disponível para uso clínico<sup>26,27</sup>.

## Inibidores diretos da trombina (IIa) e do fator Xa

Face às limitações dos antivitaminicos K, procedentes do lento início de ação farmacológica, da diminuta janela terapêutica, do metabolismo variável dependente do citocromo P450, das múltiplas interações com fármacos e alimentos e do risco potencial de complicações hemorrágicas (especialmente significativas no início do tratamento), nos últimos anos tem-se procurado afirmar, no arsenal terapêutico anticoagulante oral, novos grupos farmacológicos, que procuram superar muitas destas restrições<sup>10,28</sup>.

Atuando num único fator da cascata da coagulação e com uma resposta anticoagulante mais calculável, estes novos fármacos têm um relativamente rápido início de ação (descurando a sobreposição terapêutica no início

da tromboprolifasia), não necessitam de monitorização e, com uma semivida curta, relativizam a necessidade de antídoto, em caso de hemorragia iatrogénica (Figura 2).

### Inibidores diretos da trombina (dabigatran etexilato)

O dabigatran etexilato (sob a forma de mesilato) (substância ativa:  $\beta$ -alanina N-[[2-[[[4-[[[hexiloxi]carbonil]amino]iminometil]fenil]amino]metil]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il]carbonil]-N-2-piridinil-, éster etílico, metanosulfonato) é um pró-fármaco sem atividade farmacológica. A forma ativa, resultante da hidrólise por esterases, é o dabigatran (beta-alanina N-[[2-[[[4-(aminoiminometil)fenil]amino]metil]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il]carbonil]-N-2-piridinil), um inibidor direto, reversível e competitivo, da trombina.

O dabigatran é um inibidor peptidomimético da trombina, molécula que permite a conversão do fibrinogénio em fibrina, de modo que a sua inibição (ao ligar-se ao centro ativo da trombina) previne a formação de trombos. O dabigatran inibe também a trombina livre, a trombina ligada à fibrina e a agregação plaquetária induzida pela trombina<sup>29,30</sup>. Inibidor potente, com uma constante de inibição ( $K_i$ ) de 4,5 nmol/litro, a concentração de dabigatran necessária para inibir em 50% a geração de trombina ( $IC_{50}$ ) é de 0,56  $\mu$ mol/litro<sup>4,8</sup>. Específico da trombina, tem efeitos muito discretos nas outras serina proteases, incluindo o ativador do plasminogénio tecidual (tPA) e a plasmina (com  $K_i > 45 \mu$ mol/litro e  $> 17 \mu$ mol/litro, respetivamente)<sup>31</sup>. O dabigatran não inibe a agregação plaquetária mediada pelo araquidonato, colagénio ou ADP (no plasma rico em plaquetas humanas); no entanto, em plaquetas ativadas por um agonista da trombina, a agregação plaquetária é inibida com uma  $IC_{50}$  de 10 nmol/litro<sup>31</sup>. Os estudos em animais *in vivo* e *ex vivo* provaram a atividade anti-trombótica e anticoagulante do dabigatran após administração intravenosa e do dabigatran etexilato após administração oral em vários modelos animais de trombose<sup>8,31</sup>. Com base em estudos de fase II, existe uma clara correlação entre a concentração plasmática do dabigatran e o efeito anticoagulante<sup>30</sup>.

O prolongamento do teste de trombolastina parcial ativado (aPTT), do tempo de protrombina (TP) e do tempo de coagulação da ecarina (ECT) cursa em paralelo com a curva de concentração – tempo do dabigatran. Refletindo

o efeito farmacodinâmico do dabigatran na trombina, o tempo de trombina diluído é o teste mais sensível. Contudo, o aPTT é o teste mais largamente disponível, que fornece uma indicação aproximada da intensidade da anticoagulação obtida com o fármaco (o prolongamento do teste não é dose linear, atingindo valores máximos com concentrações plasmáticas  $> 400 \text{ ng/ml}$ ). No entanto, o aPTT tem uma sensibilidade limitada e não é adequado para a quantificação precisa do efeito anticoagulante, em particular com concentrações plasmáticas elevadas de dabigatran. O máximo da atividade anticoagulante é observado no pico da concentração plasmática ( $\pm 2$  horas depois da toma) e diminui progressivamente (12 horas após a administração a coagulação sanguínea persiste inibida em cerca de 50%)<sup>31</sup>. O declínio biexponencial das concentrações plasmáticas e comportamento lento da fase terminal indicia que as concentrações terapêuticas podem ser mantidas durante 24 horas e que, com a administração iterada, o estado de equilíbrio pode ser alcançado dentro de 2 a 3 dias<sup>4</sup>. De notar, nas condições clínicas habituais não há qualquer necessidade de monitorização do tratamento (e não estão disponíveis, atualmente, métodos validados para a mesma).

O dabigatran é uma molécula muito polar, fortemente básica, permanentemente ionizada com um logP (coeficiente de partição) de -2.4, muito hidrofílica e sem biodisponibilidade por via oral. Daí a necessidade da formulação galénica em pró-fármaco (dabigatran etexilato). Após administração oral, o dabigatran etexilato é rápida e completamente convertido em dabigatran, forma plasmática ativa, via hidrólise pelas esterases nos enterócitos, na veia porta e no fígado<sup>8</sup>. A biodisponibilidade absoluta do dabigatran após administração oral é aproximadamente de 6,5%. O dabigatran é melhor absorvido num meio ácido; para obviar possíveis inconsistências na absorção gastrointestinal foi desenvolvida uma formulação com um núcleo de ácido tartárico (razão possível de alguns efeitos adversos gastrointestinais)<sup>31</sup>. Desta forma, o microambiente ácido gerado aumenta a dissolução e absorção do fármaco, tornando-a independente de possíveis variações no pH gástrico<sup>8</sup>.

Com um perfil farmacocinético (Figura 3) caracterizado pelo aumento rápido da concentração plasmática ( $C_{max}$  alcançada 0,5 a 2 horas após administração) e uma semivida de, aproximadamente, 8 horas (que pode chegar a 12-14 horas, com a administração iterada), o dabigatran atinge o estado de equilíbrio ao fim de 3 dias. Circula no plasma com uma baixa ligação às proteínas ( $\pm 35\%$ , não dependente das concentrações plasmáticas) e não é metabolizado pelo citocromo 450 (diminuindo o risco de interações medicamentosas). Sujeito a conjugação, dá origem a acilglucuronidos farmacologicamente ativos (4 isómeros de posição, 1-O, 2-O, 3-O, 4-O-acilglucuronidos) que contribuem para menos de 10% do total de dabigatran plasmático<sup>30</sup>. O dabigatran é predominantemente eliminado pelo rim (mais de 80% sob a forma inalterada e só uma pequena porção – já aludida – sob a forma conjugados glucurónicos), a uma taxa aproximada de 100 ml/min, que corresponde à taxa de filtração glomerular – daí a eliminação mais prolongada (com maior exposição sistémica ao fármaco e alongamento da semivida) nos idosos<sup>17</sup> ou nos indivíduos com afetação da função renal (obrigando a ajuste de dose ou a sua contra-indicação com depuração da creatinina [ $Cl_{Cr}$ ]  $< 30 \text{ ml/minuto}$ )<sup>30,31</sup>.

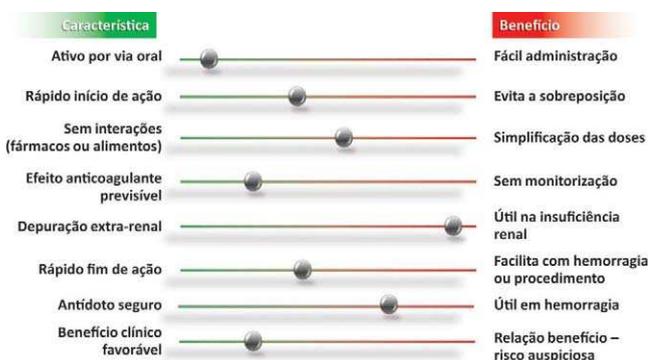
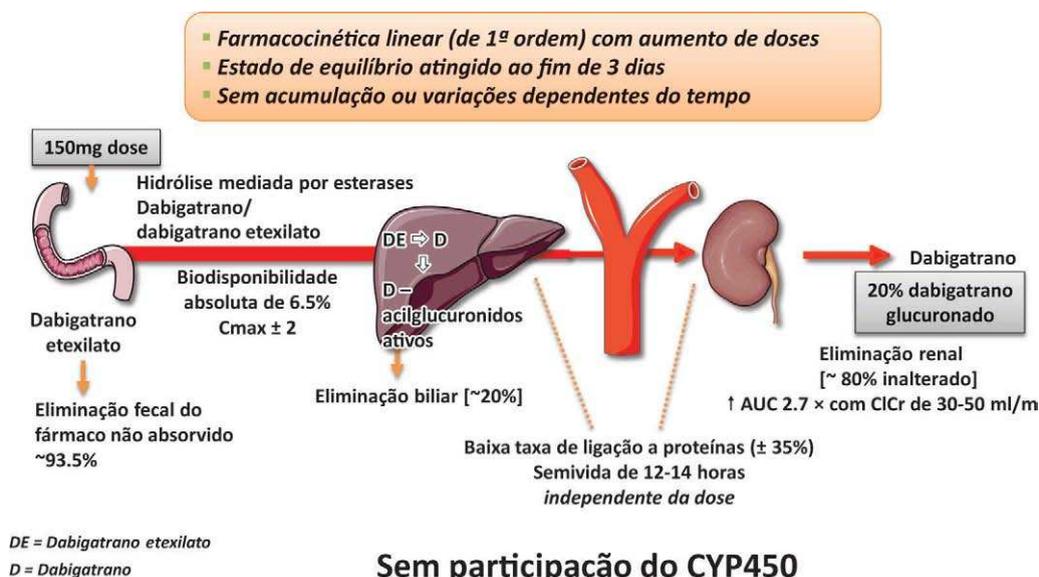


Figura 2 Características ideais de um anticoagulante.



**Figura 3** Farmacocinética do dabigatrano.

O dabigatrano segue uma cinética de distribuição de 1.ª ordem, de modo que o volume de distribuição (de 60-70 litros, maior que o volume de água corporal total, indiciando uma distribuição tecidual moderada), a depuração plasmática e a semivida de eliminação são independentes da dose administrada<sup>4</sup>. Com uma variabilidade farmacocinética baixa ou moderada —na ordem dos 30-40% em voluntários saudáveis—o dabigatrano vê esta variabilidade interindividual aumentar nos doentes submetidos a cirurgia ortopédica ou com fibrilação auricular, como resultado, possivelmente, de potenciais efeitos da cirurgia na absorção do fármaco, do resultado de medicações concomitantes ou da maior inconstância da função renal nos idosos<sup>8</sup>. A este propósito, recentemente, a Agência Europeia do Medicamento (EMA) chamou a atenção para a necessidade de avaliar regularmente a função renal —pelo menos uma vez por ano—nos doentes com mais de 75 anos ou em qualquer idade, sempre que se presuma a alteração da depuração renal<sup>32</sup>.

O fármaco não é metabolizado pelos sistemas microsossomais hepáticos. No entanto, o dabigatrano é substrato do transportador de efluxo glicoproteína P (gp-P), motivo pelo qual podem ocorrer algumas interações medicamentosas com inibidores (amiodarona, verapamilo, claritromicina, quinidina e cetoconazol) —com aumento das concentrações plasmáticas de dabigatrano—e indutores (rifampicina, hipericão, carbamazepina ou fenitoína) —com redução da concentração plasmática—deste sistema<sup>8,30</sup>. A coadministração de anti-agregantes plaquetários e anti-inflamatórios não esteróides (AINE) pode aumentar o risco de hemorragia (a utilização de ácido acetilsalicílico, clopidogrel ou AINE, bem como a presença de esofagite, gastrite ou refluxo gastroesofágico que requerem tratamento com inibidores da bomba de prótons ou anti-histamínicos H<sub>2</sub>, potenciam o risco de hemorragia gastrointestinal)<sup>30</sup>.

Os efeitos adversos mais comuns —de acordo com os estudos de fase III—são as hemorragias e os efeitos gastrointestinais (dispepsia, náusea, dor abdominal, hemorragia gastrointestinal e diarreia). Não há qualquer sinal de hepatotoxicidade com o dabigatrano. Sem

antídoto específico (recentemente, o concentrado de complexo protrombina não foi capaz de reverter o efeito do dabigatrano, em voluntários saudáveis)<sup>33</sup>, em caso de anticoagulação excessiva, a interrupção do tratamento é necessária e pode ser suficiente. Face à excreção renal do dabigatrano, deve ser mantida uma diurese adequada e, se necessário, iniciar tratamento de suporte apropriado (com eventual reposição da volemia). O fármaco é dialisável, mas a experiência clínica desta abordagem é muito limitada<sup>34</sup>.

Não existem informações apropriadas sobre o uso de dabigatrano em mulheres grávidas. As mulheres em idade fértil devem evitar engravidar durante o tratamento e o dabigatrano etexilato não deve ser utilizado durante a gravidez, exceto em situações muito particulares, depois da devida avaliação do benefício e risco. Não há também dados clínicos acerca do seus efeitos em recém-nascidos durante a amamentação, pelo que se aconselha a sua interrupção durante o tratamento<sup>30</sup>.

O AZD 0837 é um anticoagulante oral, pró-fármaco, rapidamente absorvido e metabolizado (pelas isoformas CYP2C9, 2C19 e 3A4) num composto intermediário (AR-H069927), posteriormente convertido na sua forma ativa, AR-H067637, um inibidor potente, competitivo e reversível da trombina (livre e ligada à fibrina). Com uma semivida terminal de eliminação de, aproximadamente, 2-3 horas, aparenta um K<sub>d</sub> de 2-4 nmol/litro e um IC<sub>50</sub> de 0,6 μmol/litro. Específico da trombina (sem efeitos ou com efeitos muito discretos nas outras serina proteases), o AR-H067637 inibe a agregação plaquetária induzida pela trombina com um IC<sub>50</sub> de 1 nmol/litro. As propriedades antitrombóticas do composto foram demonstradas em diversos modelos animais de trombose venosa e arterial e decorrem atualmente diversos estudos de fase II<sup>4,8,10</sup>.

### Inibidores do fator Xa (rivaroxabano, apixabano, edoxabano e outros)

Na convergência das vias intrínseca e extrínseca da coagulação, o fator Xa (FXa) catalisa a clivagem

da protrombina e é um ponto crítico de amplificação e de geração da trombina (cada molécula de FXa pode levar à geração de mais de 1.000 moléculas de trombina).

O rivaroxabano (substância ativa: 5-cloro-*N*[[[(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxomorfolina-4-il)fenil]-1,3-oxazolidina-5-il]metil]tiofeno-2-carboxamida) é inibidor direto, oral, potente e competitivo do FXa. Pertencendo a uma nova classe derivada da oxazolidinona, não aparenta um grupo básico no seu local de ligação ao centro ativo da serina protéase, o que contribui para a sua elevada biodisponibilidade e perfil de absorção oral<sup>35,36</sup>. A elevada seletividade (e acentuada potência farmacológica) redonda das suas metades clorotiofeno e morfolinona ligadas ao anel central oxazolidinona, que interatam com elevada afinidade com as bolsas S1 e S4 do FXa<sup>36-39</sup>.

O rivaroxabano liga-se diretamente ao centro ativo do FXa e bloqueia a interação com o seu substrato. Dessa forma, a inibição do FXa atenua a formação de trombina —mas deixa indemne a trombina existente, capaz de manter a hemóstase primária—e previne a conversão de fibrinogénio em fibrina. Ao contrário dos inibidores indiretos da trombina (com administração parentérica), o rivaroxabano não precisa da antitrombina para exercer a sua atividade farmacológica e inativa tanto o FXa livre como o FXa ligado ao complexo de protrombinase ou associado a um trombo<sup>8,36</sup>.

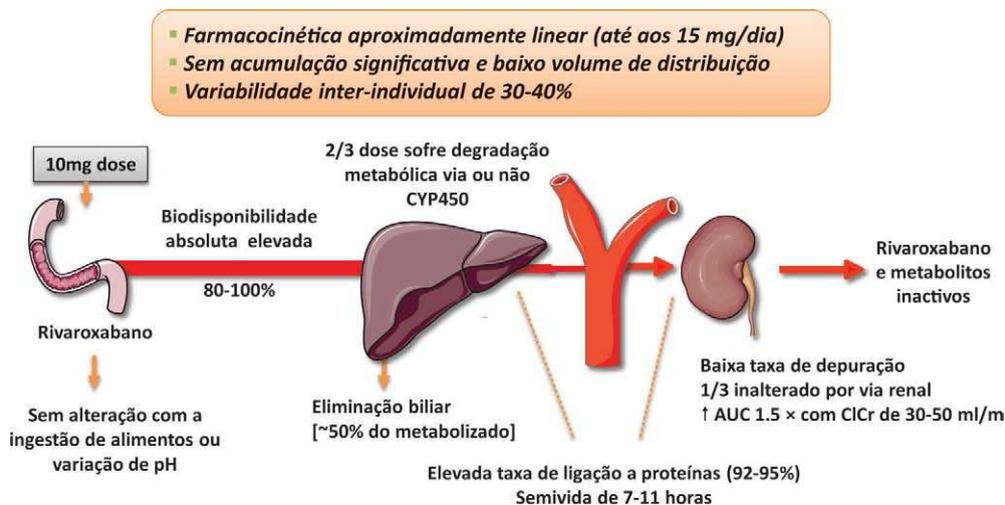
O rivaroxabano desenvolve uma inibição rápida (constante cinética de associação  $[k_{on}] = 1,7 \times 10^7$  mol/litro/segundo), reversível e competitiva do FXa (constante cinética de dissociação  $[k_{off}] = 5 \times 10^{-3}$ /segundo), com uma  $K_i$  de 0,4 nmol/litro; a concentração de fármaco necessária para inibir em 50% a atividade da enzima ( $IC_{50}$ ) é de 21 nmol/litro<sup>4,8,36,37</sup>. O fármaco duplica o TP e o aPTT com concentrações plasmáticas de 230 e 690 nmol/litro; regra geral, o TP é mais sensível aos efeitos de rivaroxabano que o aPTT<sup>8,35-37</sup>. Além disso, inibe a geração de trombina induzida pelo TF e pelo colagénio no plasma fresco rico em plaquetas; a atividade anti-FXa é também, naturalmente, influenciada pelo rivaroxabano (nos métodos cromogénicos de determinação da atividade do FXa, o rivaroxabano

aparenta uma  $IC_{50}$  na ordem dos 21 a 80 ng/ml, dependendo das concentrações e do método utilizado)<sup>37</sup>. Em voluntários saudáveis, o rivaroxabano promove uma inibição dependente da dose da atividade do FXa, com um efeito inibitório máximo obtido cerca de 1 a 4 horas após a administração; a inibição máxima do FXa varia de 22% para a dose mais baixa, a 66% na dose mais alta do fármaco, com um efeito mantido durante aproximadamente 12 horas (com doses superiores a 5 mg). O TP é influenciado pelo rivaroxabano de uma forma dependente da dose, com uma estreita correlação com as concentrações plasmáticas<sup>36</sup>.

Com efeitos antitrombóticos comprovados em diversos modelos animais de trombose arterial e venosa, o rivaroxabano não inibe outras serinas protéases (como a trombina, tripsina, plasmina, FVIIa, FIXa e FXIa, urocínase e proteína C ativada) —com uma seletividade > 10 000 vezes superior para o FXa—e não aparenta efeitos sobre as plaquetas (se bem que, ao inibir a geração de trombina, possa potencialmente inibir, de forma indireta, a agregação plaquetária induzida pelo TF)<sup>8</sup>. Dessa forma, para além dos efeitos anticoagulantes derivados da inibição direta do FXa, a modulação indireta da agregação plaquetária pode influenciar favoravelmente a prevenção e o tratamento da trombose arterial<sup>37</sup>.

Rapidamente absorvido, por via oral, atinge a  $C_{max}$  em 2 a 4 horas, com uma biodisponibilidade próxima dos 80-100%. Com o uso iterado, há um aumento proporcional da área sob a curva da concentração plasmática do fármaco em função do tempo (AUC) —parâmetro que estima a exposição total do organismo—mas sem acumulação significativa. Mais de 90% do fármaco permanece, no plasma, ligado às proteínas, com um baixo volume de distribuição ( $\pm 50$  litros), uma moderada afinidade tecidual (sem acumulação evidente nos órgãos ou tecidos) e uma depuração plasmática próxima dos 10 litros/hora (Figura 4).

Com um padrão farmacocinético do tipo bicompartimental, uma absorção de 1.<sup>a</sup> ordem e uma depuração derivada do compartimento central, o rivaroxabano tem uma semivida terminal de eliminação de 5 a 9 horas (que pode



### Com participação do CYP3A4 e CYP2J2

Figura 4 Farmacocinética do rivaroxabano.

umentar para 11-13 horas nos idosos), sem metabolitos farmacologicamente ativos presentes no plasma<sup>17,35</sup>. Cerca de dois terços do composto é metabolizado pelo fígado, por mecanismos independentes e dependentes do citocromo P450 (CYP3A4 e CYP2J2); os principais locais de biotransformação são a degradação oxidativa da porção da morfolinona e a hidrólise das ligações de amida<sup>37</sup>. Da dose administrada, cerca de 2/3 sofre degradação metabólica, dos quais metade é eliminada por via renal e a outra metade por via fecal. O terço final é excretado inalterado na urina, principalmente por secreção renal ativa. A excreção intestinal parece ser modulada, no todo ou em parte, pela gp-P (o rivaroxabano é também um substrato da Bcrp/ABCG2, proteína de resistência do cancro da mama, sistema transportador presente em muitos tecidos, nomeadamente no trato gastrointestinal e no sistema biliar)<sup>9,40,41</sup>.

O rivaroxabano não tem efeitos comprováveis no intervalo QT corrigido (em especial nos idosos)<sup>36,42</sup>. Nos indivíduos com mais de 75 anos, as concentrações plasmáticas de rivaroxabano aumentam, com o incremento consequente da AUC (cerca de 1,5 vezes), mas sem afetação das concentrações plasmáticas ( $C_{max}$ )<sup>17,37</sup>. Tal variação, relacionada aparentemente com uma redução da eliminação renal (a taxa de depuração total e renal do fármaco está inversamente correlacionada com a idade e positivamente relacionada com a taxa de depuração da creatinina), carece de significado clínico e não são necessários ajustes de dose nos idosos. A AUC não é afetada por variações extremas do peso ( $\leq 50$  Kg ou  $> 120$  Kg), apesar de nos indivíduos com  $\leq 50$  Kg se terem observado aumentos da  $C_{max}$  de 24% clinicamente irrelevantes<sup>8,37</sup>. A presença de disfunção renal moderada (ClCr = 30-49 ml/minuto) obriga a alguns cuidados acrescidos (com incrementos da AUC em 30%). Não são, no entanto, necessários ajustes posológicos nos doentes com compromisso renal ligeiro (ClCr = 50-80 ml/minuto) ou compromisso renal moderado. Os dados clínicos sobre a sua utilização em doentes com compromisso renal grave (ClCr = 15-29 ml/min.) são muito limitados (havendo indicação de que as concentrações plasmáticas de rivaroxabano são significativamente aumentadas nestes doentes). A utilização em doentes com ClCr  $< 15$  ml/minuto é contraindicada<sup>4,40</sup>. A elevada ligação às proteínas plasmáticas, faz com que o rivaroxabano não seja dialisável.

Também nos doentes com disfunção hepática se registaram aumentos, mais ou menos pronunciados, da AUC (mais significativos na classe B de Child-Pugh), com duplicação da inibição do FXa e do TP. O rivaroxabano está contraindicado nos doentes com doença hepática associada a coagulopatia e deve ser utilizado com precaução quando há cirrose e compromisso hepático moderado (Child Pugh B). Nos doentes com outras doenças hepáticas, sem compromisso funcional significativo, não são necessários ajustes posológicos<sup>37,40</sup>. Não foram feitos estudos específicos em seres humanos a fim de avaliar os efeitos sobre a fertilidade, da mesma forma que não existem dados adequados sobre o uso de rivaroxabano em mulheres grávidas. Devido à potencial toxicidade reprodutiva, ao risco de hemorragia e ao facto de que o rivaroxabano atravessa a placenta, o fármaco está contraindicado na gravidez. O rivaroxabano está também contraindicado durante a amamentação<sup>40</sup>.

A relação entre a concentração de rivaroxabano e a atividade do FXa concorda com um modelo E<sub>max</sub> —a inibição

máxima da atividade do FXa de 75% alcançada com a dose única oral de 40 mg—, em que os efeitos farmacodinâmicos estão estreitamente relacionados com o seu perfil farmacocinético. Para o TP, os dados farmacocinéticos ajustam-se melhor a um modelo de intersecção linear<sup>40</sup>. Nos indivíduos saudáveis, há uma correlação linear entre os valores de TP e as concentrações plasmáticas de rivaroxabano, com baixa variabilidade interindividual; o coeficiente de variabilidade oscila entre os 30% e os 40% com exceção do dia da cirurgia e do dia seguinte, períodos em que a variabilidade pode ser superior. Os efeitos máximos farmacodinâmicos —e o prolongamento do TP e do aPTT— são dependentes da dose e consentâneas com as curvas farmacocinéticas em função do tempo.

O rivaroxabano tem um baixo risco de interações medicamentosas e não ostenta quaisquer interações com os alimentos (ou variações farmacológicas do pH gástrico)<sup>35</sup>. O rivaroxabano pode ser tomado com ou sem alimentos.<sup>40</sup> A administração do rivaroxabano com os alimentos condiciona um atraso ligeiro na taxa de absorção e no tempo para alcançar a  $C_{max}$  (de 2,75 para 4 horas) e um incremento significativo desta e da exposição total (AUC) em cerca de 30-40% (os efeitos no TP tendem a ser menos pronunciados e a inibição máxima sobre a atividade do FXa ligeiramente menor quando o medicamento é tomado com os alimentos)<sup>4,8</sup>.

Estudos *in vitro* mostraram que o rivaroxabano não induz nem inibe as enzimas do citocromo P450. Com baixa afinidade para o CYP3A4, só é moderadamente suscetível a interações medicamentosas com inibidores potentes do CYP3A4<sup>36</sup>. Não é recomendada, por isso, a utilização de rivaroxabano em doentes a receber tratamento concomitante com antimicóticos azólicos (e.g. cetoconazol, itraconazol, voriconazol e posaconazol) ou inibidores da protease do VIH (e.g. ritonavir); estes fármacos são inibidores potentes do CYP3A4 e da gp-P e, por este motivo, podem aumentar as concentrações plasmáticas de rivaroxabano, com um eventual risco hemorrágico. De sentido contrário, o uso concomitante de indutores ativos do CYP3A4 (e.g. rifampicina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital ou hipericão) pode originar a redução das concentrações plasmáticas de rivaroxabano<sup>4,40</sup>. A coadministração de anti-agregantes plaquetários, tais como os AINE (naproxeno) ou o ácido acetilsalicílico, não teve efeitos farmacocinéticos ou farmacodinâmicos significativos. O uso de clopidogrel também não manifestou qualquer tipo de interação<sup>4,37</sup>. No entanto, há que ter alguma precaução quando os doentes são simultaneamente tratados com medicamentos que afetem a hemóstase. Além disso, deve ser pautado o recurso a um tratamento profilático adequado nos doentes com risco de doença ulcerosa gastrointestinal<sup>40</sup>.

Não há necessidade de monitorização dos parâmetros de coagulação durante o tratamento, apesar dos conhecidos efeitos do fármaco no aPTT, no HepTest® (método de quantificação *in vitro* da heparina e derivados no plasma e sangue total) e no TP<sup>40</sup>. O prolongamento do TP com o rivaroxabano correlaciona-se com as concentrações plasmáticas obtidas e com a inibição verificada na atividade do FXa. No entanto, a validade e a exatidão da monitorização pelo TP não foi estabelecida (recordar que a leitura deve ser feita em segundos, já que o INR só está calibrado e validado para os antivitamínicos K)<sup>4,35</sup>.

Em caso de hemorragia —e de acordo com modelos animais (ratinhos)— o FVIIa recombinante é capaz de reverter, pelo menos parcialmente, o prolongamento do tempo de hemorragia e do TP, sem afetar a inibição do FXa<sup>8</sup>. Recentemente, em voluntários saudáveis, o concentrado de complexo de protrombina (Cofact<sup>®</sup>) foi capaz de reverter o prolongamento do TP (e o potencial de protrombina endógena), induzido pelo rivaroxabano<sup>33</sup>. No entanto, persistem ainda algumas dúvidas acerca do significado clínico e do sentido prático desta utilização. Na presença de hemorragia, deve-se atrasar ou interromper o tratamento (o rivaroxabano tem uma semivida terminal médias de 7-11 horas) e considerar a necessidade de tratamento sintomático adequado (e.g.: compressão mecânica, intervenção cirúrgica, reposição hídrica e apoio hemodinâmico, transfusão de componentes ou derivados do sangue)<sup>40</sup>.

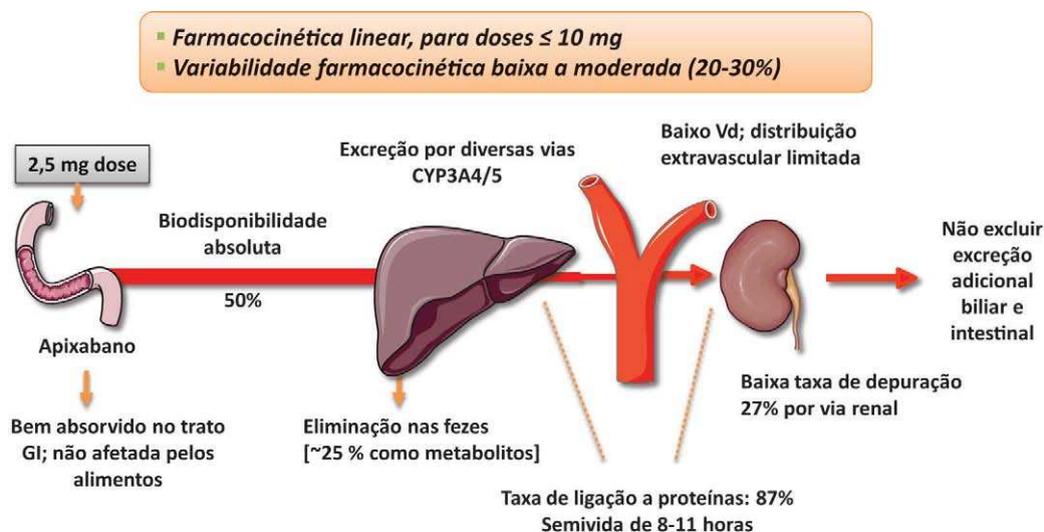
O apixabano (substância ativa: 1-(4-metoxifenil)-7-oxo-6-(4-(2-oxopiperidina-1-il)fenil)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirazol[3,4-c]piridina-3-carboxamida) é, também, um inibidor oral direto, reversível, competitivo do FXa, com uma  $K_i$  de 0,08 nmol/litro e uma seletividade confirmada ( $> 30.000 \times$ ) em comparação com as outras proteases da coagulação (com uma afinidade mínima para a trombina, caliceína e quimotripsina)<sup>4,8</sup>. Com uma farmacodinâmica comparável à do rivaroxabano, o apixabano inibe o fator Xa livre e ligado ao coágulo e a atividade protrombinase e não tem efeitos diretos na agregação plaquetária (mas com efeitos indiretos via trombina)<sup>4,43</sup>. A atividade anti-FXA exibe uma relação direta e linear com a concentração plasmática do apixabano, atingindo o valor máximo no pico da concentração plasmática. O  $IC_{50}$  do apixabano para a taxa de geração da trombina é de 35 nmol/litro e de 70 nmol/l para a concentração máxima de trombina<sup>8</sup>.

O apixabano é bem absorvido no trato gastrointestinal, alcançando a  $C_{max}$  cerca 3 a 4 horas após a toma (Figura 5). Com uma biodisponibilidade absoluta próxima dos 50%, a sua farmacocinética não é afetada pelos alimentos.

Com uma variabilidade farmacocinética baixa a moderada, o apixabano aparenta um coeficiente de variação intra-individual e inter-individual de 20 a 30%, respetivamente. A taxa de ligação às proteínas plasmáticas é de 87% e o volume de distribuição é aproximadamente 21 litros (o pequeno volume de distribuição sugere que o apixabano é primariamente distribuído no sangue, com uma distribuição extravascular limitada)<sup>4,8</sup>. Sem metabolitos ativos, o apixabano tem uma semivida plasmática efetiva de 8-11 horas, quando administrado em 2 tomas diárias (em toma única diária, a semivida oscila entre as 12 e as 15 horas), e atinge o estado de equilíbrio ao fim de 3 dias (com um índice de acumulação modesto, entre 1,3 e 1,9)<sup>4,8,9</sup>. O apixabano é excretado por múltiplas vias: cerca de 25% é eliminada como metabolitos, maioritariamente nas fezes, e 27% por via renal (não se podendo excluir excreção adicional biliar e intestinal direta). A O-desmetilação e hidroxilação da metade 3-oxopiperidinil da molécula são os principais locais de biotransformação. O apixabano é metabolizado maioritariamente via CYP3A4/5 e é também um substrato de proteínas de transporte (P-gp e Bcrp/ABCG2)<sup>43</sup>.

A relação entre concentração plasmática e atividade anti-FXA, com o apixabano, adequa-se a um modelo linear, tanto em indivíduos saudáveis como em doentes submetidos a cirurgia ortopédica. O apixabano patenteia uma farmacocinética linear (com aumentos da AUC proporcionais à dose), para doses orais até 10 mg. No entanto, com doses  $\geq 25$  mg, ocorre uma limitação da absorção, com diminuição da biodisponibilidade<sup>43</sup>.

O compromisso da função renal estabelece um aumento progressivo na AUC do apixabano, sem efeito evidente na relação entre a concentração plasmática de apixabano e a atividade anti-FXA. O apixabano não está recomendado em doentes com depuração da creatinina  $< 15$  ml/min ou sujeitos a hemodiálise (devendo ser usado com algum cuidado nos doentes com  $ClCr = 15-29$  ml/min, em que há aumentos da AUC até 44%)<sup>43</sup>. Também nos indivíduos com  $> 65$  anos houve um aumento das concentrações



### CYP3A4/5 (e substrato da P-gp e Bcrp/ABCG2)

Figura 5 Farmacocinética do apixabano.

plasmáticas e da AUC em cerca de 32% (sem necessidade de ajuste de dose). O apixabano está contraindicado nos doentes com doença hepática associada a coagulopatia e a um risco de hemorragia clinicamente relevante e não está recomendado em doentes com afeção hepática grave; além disso, deve ser utilizado com precaução em doentes com afeção hepática ligeira ou moderada (Child Pugh A ou B). Não há dados disponíveis e não está recomendado o seu uso na gravidez. Da mesma forma, a informação durante a amamentação são muito escassos (dados em animais apontam para a sua excreção no leite); durante o aleitamento, é judicioso decidir sobre a interrupção ou abstenção do tratamento ou a cessação da amamentação<sup>43</sup>.

O apixabano pode sofrer interações significativas com inibidores potentes da CYP3A4 e da P-gp —com incremento da exposição ao fármaco—, tais como os antimicóticos azólicos (e.g. cetoconazol, itraconazol, voriconazol e posaconazol) ou os inibidores das proteases do VIH (e.g. ritonavir). O uso simultâneo de indutores potentes da CYP3A4 e da P-gp (e.g. rifampicina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital ou hipericão) pode condicionar reduções importantes na exposição ao apixabano. Merece também um cuidado acrescido e especial precaução o uso concomitante de AINE e de antiagregantes plaquetários; o naproxeno, um inibidor da P-gp, conduziu a um aumento de 1,5 vezes e de 1,6 vezes na AUC e  $C_{max}$  médias de apixabano, respetivamente<sup>43</sup>.

Apesar do tratamento com apixabano não necessitar de monitorização regular, o apixabano determina efeitos dependentes da concentração nos ensaios anti-FXa (neste contexto, o ensaio anti-FXa Rotachrom<sup>®</sup> pode ser útil em situações de sobredosagem ou de cirurgia de emergência) e afeta o TP, o INR e o aPTT, com um significado clínico não esclarecido (estas alterações, ligeiras, são muito variáveis e pouco úteis para a eventual aferição do tratamento)<sup>4,8</sup>. Sem antídoto específico, na presença de uma complicação hemorrágica as medidas de avaliação e suporte são idênticas às referidas para o rivaroxabano. Desconhece-se o efeito do concentrado de complexo de protrombina nos efeitos anticoagulantes do apixabano, pelo que, em casos mais graves, pode ser considerado a administração do fator recombinante VIIa (apesar da falta de experiência fundamentada para o seu uso em indivíduos tratados com apixabano)<sup>4,43</sup>.

Outros inibidores diretos do FXa estão, neste momento, em aperfeiçoamento<sup>4,8,9</sup>. O edoxabano (DU-176b), em fase mais avançada do seu desenvolvimento, é um outro inibidor direto, oral, competitivo do FXa, com elevada seletividade ( $K_i = 0,56$  nmol/litro) e sem efeitos inibitórios sobre o FVIIa, plasmina, tripsina ou quimotripsina<sup>4,8</sup>. Com efeitos farmacodinâmicos similares, o edoxabano inibe o FXa ligado ao complexo de protrombinase ( $K_i = 2,98$  nmol/litro), atenuando a geração de trombina. Sem afetar a agregação plaquetária induzida pelo colagénio ou ADP, só inibe, aparentemente, os efeitos da trombina nas plaquetas em concentrações muito elevadas ( $IC_{50} = 2,90$  mmol/litro)<sup>8</sup>. Após uma rápida absorção oral, o  $C_{max}$  é alcançado precocemente —cerca de 60 a 90 minutos após a administração— e tem uma biodisponibilidade de 45%. Com uma eliminação predominantemente renal, aparenta uma semivida plasmática de 9-11 horas<sup>4,8,9,44</sup>.

Sem particularidades farmacodinâmicas assinaláveis, os restantes inibidores diretos do FXa aparentam algumas particularidades farmacocinéticas que se assinalam<sup>4,8,9</sup>.

O betrixabano ( $K_i = 0,02$  nmol/litro) aparenta uma biodisponibilidade oral de 47% é predominantemente excretado pelo trato biliar (e só minimamente eliminado pelo rim) e tem uma semivida de eliminação longa, de 19-20 horas. O eribaxabano (PD0348292) é um outro inibidor direto, reversível e competitivo do FXa, com atividade antitrombótica demonstrada em diversos modelos animais. O letaxabano (TAK-442) —já com estudos pré-clínicos e clínicos iniciais— ostenta também uma boa biodisponibilidade oral, com um pico de concentração máxima plasmática nas primeiras 1-2 horas e uma semivida de eliminação de 9-12 horas (após a administração durante 6 dias). Muitos outros inibidores do FXa estão em desenvolvimento (LY 517717, YM 150). Por curiosidade, o otamixabano é um inibidor seletivo, direto, não competitivo do FXa, com administração intravenosa, que aparentemente proporciona um célere início e fim de ação (efeito *on-off* rápido) e uma semivida inicial de 30 minutos; é excretado essencialmente não alterado pela biliar (só 25% é eliminado pelo rim). Desta diversidade de considerandos farmacocinéticos, torna-se aparente a sua potencial utilidade em diferentes contextos clínicos e em populações particulares (com disfunção renal ou hepática). Só os resultados subsequentes dos estudos aleatorizados de intervenção vão afirmar ou infirmar as expectativas farmacológicas iniciais.

## Conflito de interesses

O autor é membro do grupo de aconselhamento nacional do rivaroxabano (Bayer Portugal) e recebe honorários como palestrante em reuniões promovidas pela Indústria Farmacêutica.

## Bibliografia

1. Keisu M, Andersson TB. Drug-induced liver injury in humans: the case of ximelagatran. *Handb Exp Pharmacol*. 2010;196:407-18.
2. Harenberg J, Marx S, Wehling M, et al. New Anticoagulants - Promising and Failed Developments. *Br J Pharmacol*. 2011 Jul 8. doi: 10.1111/j.1476-5381.2011.01578.x. [Epub ahead of print].
3. Paliwal R, Paliwal SR, Agrawal GP, et al. Recent advances in search of oral heparin therapeutics. *Med Res Rev*. 2011 Feb 1. doi: 10.1002/med.20217. [Epub ahead of print].
4. Fareed J, Thethi I, Hoppensteadt D. Old versus new oral anticoagulants: focus on pharmacology. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2012; 52: 79-99. doi: 10.1146/annurev-pharmtox-010611-134633 [Epub ahead of print].
5. Baughman RA, Kapoor SC, Agarwal RK, et al. Oral delivery of anticoagulant doses of heparin. A randomized, double-blind, controlled study in humans. *Circulation*. 1998;98:1610-5.
6. Arbit E, Goldberg M, Gomez-Orellana I, et al. Oral heparin: status review. *Thromb J*. 2006;4:6.
7. Kim SK, Lee DY, Kim CY, et al. A newly developed oral heparin derivative for deep vein thrombosis: non-human primate study. *J Control Release*. 2007;123:155-63.
8. Eriksson BI, Quinlan DJ, Weitz JI. Comparative pharmacodynamics and pharmacokinetics of oral direct thrombin and factor xa inhibitors in development. *Clin Pharmacokinet*. 2009;48:1-22.
9. Rupprecht HJ, Blank R. Clinical pharmacology of direct and indirect factor Xa inhibitors. *Drugs*. 2010;70:2153-70.

10. Eriksson BI, Quinlan DJ, Eikelboom JW. Novel oral factor Xa and thrombin inhibitors in the management of thromboembolism. *Ann Rev Med*. 2011;62:41-57.
11. Macedo T. Modificadores da hemostase. In: Guimarães S, Moura D, Soares da Silva P, eds. *Terapêutica medicamentosa e suas bases farmacológicas. Manual de farmacologia e farmacoterapia*. Porto: Porto Editora; 2006. p. 444-60.
12. Valentine KA, Hull RD. Therapeutic use of warfarin. UpToDate, 2011. [http://www.uptodate.com/contents/therapeutic-use-of-warfarin?source=search\\_result&search=warfarin&selectedTitle=4%7E150](http://www.uptodate.com/contents/therapeutic-use-of-warfarin?source=search_result&search=warfarin&selectedTitle=4%7E150) (accessed November, 2011).
13. Varfine®. Resumo das características do medicamento, 2006: [http://www.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=9007&tipo\\_doc=rcm](http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=9007&tipo_doc=rcm) (accessed December, 2011).
14. Sintrom®. Resumo das características do medicamento, 2007: [http://www.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=7906&tipo\\_doc=rcm](http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=7906&tipo_doc=rcm) (accessed December, 2011).
15. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, et al. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133 6 Suppl:160S-198S.
16. Keeling D, Baglin T, Tait C, et al. Guidelines on oral anticoagulation with warfarin - fourth edition. *Br J Haematol*. 2011;154:311-24.
17. Bauersachs RM. Use of anticoagulants in elderly patients. *Thrombosis Research*. 2012;129:107-15.
18. Alving BM, Strickler MP, Knight RD, et al. Hereditary warfarin resistance. Investigation of a rare phenomenon. *Arch Intern Med*. 1985;145:499-501.
19. Bodin L, Perdu J, Diry M, et al. Multiple genetic alterations in vitamin K epoxide reductase complex subunit 1 gene (VKORC1) can explain the high dose requirement during oral anticoagulation in humans. *J Thromb Haemost*. 2008;6:1436-9.
20. Visser LE, Penning-van Bees FJ, Kasbergen AA, et al. Overanticoagulation associated with combined use of antibacterial drugs and acenocoumarol or phenprocoumon anticoagulants. *Thromb Haemost*. 2002;88:705-10.
21. Fischer HD, Juurlink DN, Mamdani MM, et al. Hemorrhage during warfarin therapy associated with cotrimoxazole and other urinary tract anti-infective agents: a population-based study. *Arch Intern Med*. 2010;170:617-21.
22. Teichert M, van Noord C, Uitterlinden AG, et al. Proton pump inhibitors and the risk of overanticoagulation during acenocoumarol maintenance treatment. *Br J Haematol*. 2011;153:379-85.
23. Valentine KA, Hull RD. Outpatient management of oral anticoagulation. UpToDate, 2011a. [http://www.uptodate.com/contents/outpatient-management-of-oral-anticoagulation?source=search\\_result&search=warfarin&selectedTitle=14%7E150](http://www.uptodate.com/contents/outpatient-management-of-oral-anticoagulation?source=search_result&search=warfarin&selectedTitle=14%7E150) (accessed November, 2011).
24. Valentine KA, Hull RD. Correcting excess anticoagulation after warfarin. UpToDate, 2011b. [http://www.uptodate.com/contents/correcting-excess-anticoagulation-after-warfarin?source=search\\_result&search=warfarin+reversal&selectedTitle=1%7E13](http://www.uptodate.com/contents/correcting-excess-anticoagulation-after-warfarin?source=search_result&search=warfarin+reversal&selectedTitle=1%7E13) (accessed November, 2011).
25. Bavisotto LM, Ellis DJ, Milner PG, et al. Tecarfarin, a novel vitamin K reductase antagonist, is not affected by CYP2C9 and CYP3A4 inhibition following concomitant administration of fluconazole in healthy participants. *J Clin Pharmacol*. 2011;51:561-74.
26. Ellis DJ, Usman MH, Milner PG, et al. The first evaluation of a novel vitamin K antagonist, tecarfarin (ATI-5923), in patients with atrial fibrillation. *Circulation*. 2009;120:1029-35.
27. Bowersox SS, Canafax D, Druzgala P, et al. Antithrombotic activity of the novel oral anticoagulant, Tecarfarin [Sodium 3-[4-((1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-methylpropan-2-yl)oxy)carbonyl)benzyl]-2-oxo-2H-chromen-4-olate] in animal models. *Thromb Res*. 2010;126:e383-8.
28. Steffel J, Braunwald E. Novel drug anticoagulants: focus on stroke prevention and treatment of venous-embolism. *Eur Heart J*. 2011;32:1968-76.
29. Sanford M, Plosker GL. Dabigatran etexilate. *Drugs*. 2008;68:1699-709.
30. Pradaxa®. Resumo das características do medicamento, 2011: [http://www.ema.europa.eu/docs/pt\\_PT/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000829/WC500041059.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf) (accessed December, 2011).
31. Eisert WG, Huel N, Stangier J, et al. Dabigatran: an oral novel potent reversible nonpeptide inhibitor of thrombin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010;30:1885-9.
32. European Medicines Agency. European Medicines Agency updates on safety of Pradaxa (press release), EMA/CHMP/903767/2011 – 18 November 2011. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Press\\_release/2011/11/WC500117818.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2011/11/WC500117818.pdf) (accessed January, 2012).
33. Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijkens MK, et al. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation*. 2011;124:1573-9.
34. Cotton BA, McCarthy JJ, Holcomb JB. Acutely injured patients on dabigatran. *N Engl J Med*. 2011;365:21:2039-40.
35. Marques da Silva P. Características farmacodinâmicas e farmacocinéticas dos inibidores directos do Factor Xa: foco no rivaroxabano. *Rev Port Cardiol*. 2010;29 Supl II:15-21.
36. Samama MM. The mechanism of action of rivaroxaban — an oral, direct Factor Xa inhibitor— compared with other anticoagulants. *Thrombosis Research*. 2011;127:497-504.
37. Perzborn E, Roehrig S, Straub A, et al. Rivaroxaban: a new oral factor Xa inhibitor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010;30:376-81.
38. Misselwitz F, Berkowitz SD, Perzborn E. The discovery and development of rivaroxaban. *Ann NY Acad Sci*. 2011;1222:64-75.
39. Perzborn E, Roehrig S, Straub A, et al. The discovery and development of rivaroxaban, an oral, direct factor Xa inhibitor. *Nat Rev Drug Discov*. 2011;10:61-75.
40. Xarelto®. Resumo das características do medicamento, 2011: [http://www.ema.europa.eu/docs/pt\\_PT/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000944/WC500057108.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000944/WC500057108.pdf) (accessed December, 2011).
41. Ieiri I. Functional Significance of Genetic Polymorphisms in P-glycoprotein (MDR1, ABCB1) and Breast Cancer Resistance Protein (BCRP, ABCG2). *Drug Metab Pharmacokinet*. 2011 Nov 29. [Epub ahead of print].
42. Kubitzka D, Mueck W, Becka M. Randomized, double-blind, crossover study to investigate the effect of rivaroxaban on QT-interval prolongation. *Drug Saf*. 2008;31:67-77.
43. Eliquis®. Resumo das características do medicamento, 2011: [http://www.ema.europa.eu/docs/pt\\_PT/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002148/WC500107728.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002148/WC500107728.pdf) (accessed December, 2011).
44. Camm AJ, Bounameaux H. Edoxaban: a new oral direct factor Xa inhibitor. *Drugs*. 2011;71:1503-28.