

Os novos anticoagulantes orais no Brasil

Marcos Arêas Marques*

Os antagonistas da vitamina K (AVK) foram, durante cerca de cinco décadas, os únicos anticoagulantes orais disponíveis para tratamento e profilaxia de tromboembolismo venoso (TEV)¹. As conhecidas limitações farmacodinâmicas e farmacocinéticas dessa classe de medicamentos impulsionaram as pesquisas em direção ao desenvolvimento de novas moléculas anticoagulantes, que fossem igualmente eficientes e que pudessem conter as seguintes características teoricamente ideais: administração via oral em dose única diária; janela terapêutica ampla; início de ação rápido; a não necessidade de monitorização laboratorial regular; farmacocinética e farmacodinâmica previsíveis; rápida reversibilidade em caso de sangramento (com antídoto); pouca interação alimentar e medicamentosa, e baixo custo².

Após a grande frustração com a ximelagatrana – retirada do mercado nacional e internacional em 2006 por causar lesão hepática grave^{3,4} –, novas e promissoras perspectivas foram abertas com a liberação, no Brasil, por parte da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), do uso do etexilato de dabigatrana (Pradaxa® - Boehringer Ingelheim), um inibidor direto da trombina por via oral, na profilaxia do TEV, e da rivaroxabana (Xarelto® - Bayer Healthcare), um inibidor direto do fator X ativado por via oral, na profilaxia e no tratamento do TEV. Os estudos RE-Novate, RE-Model e RE-Mobilize do medicamento dabigatrana demonstraram um perfil de não inferioridade na segurança e na eficácia da dabigatrana na profilaxia do TEV em cirurgias maiores do quadril e do joelho, quando comparada à enoxaparina via subcutânea, tanto no esquema europeu (40 mg/dia) quanto no esquema americano (30 mg de 12 em 12h)¹. Com a rivaroxabana, também se demonstrou o mesmo padrão de não inferioridade de segurança e eficácia na profilaxia do TEV em cirurgias maiores de quadril e joelho, nos esquemas americano e europeu, em quatro grandes estudos denominados RECORD (ver comentário em Winston et al.¹). Além disso, a rivaroxabana demonstrou o mesmo perfil de não inferioridade no tratamento do TEV, em um grupo de estudos denominados EINSTEIN, quando comparada ao esquema terapêutico consagrado de tratamento com enoxaparina e varfarina⁵. Além destes, estão em curso estudos com novos

e promitentes anticoagulantes orais, como a apixabana (Eliquis® - Bristol Myers Squibb-Pfizer), a edoxabana (Lixiana® - Daiichi-Sankio), a betrixabana (Portola) e a otamixabana (Sanofi-Aventis)^{1,6}, que provavelmente, em breve, chegarão ao mercado brasileiro para ampliar o número de opções de terapêuticas usadas na profilaxia e no tratamento do TEV.

Essas duas novas drogas aprovadas pela ANVISA trouxeram algumas características consideradas vantajosas e que, de fato, as aproximam do perfil do que se considera um anticoagulante ideal. A possibilidade de termos uma monoterapia anticoagulante oral, sem muitas interações medicamentosas e alimentares, e sem necessidade de monitorização laboratorial regular, para profilaxia e tratamento do TEV, com resultados não inferiores aos esquemas profiláticos e terapêuticos já estabelecidos, é, sem dúvida, sedutora. Porém, não devemos deixar de observar que essas novas drogas também apresentam algumas limitações, como a impossibilidade do seu uso em gestantes e lactantes, algumas interações medicamentosas, limitação posológica na insuficiência renal, falta de um antídoto específico e, de certa forma, custo elevado, que as impedem de ser usadas de uma forma indiscriminada na profilaxia e no tratamento da doença tromboembólica.

Independentemente da adoção regular ou não dos novos anticoagulantes orais (NOACS) na prática clínica diária do angiologista e do cirurgião vascular, temos de compreender que a terapêutica anticoagulante oral já está, há algum tempo, em progressiva e irreversível evolução. Acredito que não devemos ter uma atitude radical e maniqueísta perante essas novas opções, pois os NOACS nos criaram alternativas interessantes, efetivas e seguras no tratamento e na profilaxia do TEV. Devemos lembrar que as heparinas de baixo peso molecular passaram por questionamentos similares, a partir do momento da aprovação de seu uso pelas agências regulatórias governamentais, quando comparadas às heparinas não fracionadas, até então a única opção de uso parenteral, principalmente em relação ao custo e à ausência de um antídoto específico em hemorragias decorrentes de seu uso.

Os NOACS ainda têm um longo caminho a percorrer para se firmarem de forma mais ampla e

regular no tratamento e na profilaxia do TEV, pois a doença tromboembólica é de origem multifatorial e com uma miríade de perfis muito peculiares, os quais não estavam nos critérios de inclusão dos estudos clínicos. Sua efetividade e segurança ainda precisam ser mais bem estudadas no TEV secundário às viagens aéreas de longa duração, em crianças, em pacientes oncológicos e em pacientes portadores dos diversos tipos de trombofilias. Estudos de fase IV poderão trazer alguma luz para essas situações.

Os NOACS também poderão dar um grande impulso em algumas quebras de paradigmas na profilaxia e no tratamento do TEV, e com a possibilidade do uso dessas novas drogas, alguns parâmetros, até então imutáveis, serão repensados, especialmente no que tange à exclusividade do binômio eficácia-segurança na prescrição profilática ou terapêutica no TEV. A ampliação do número de medicamentos vai agregar, ao fundamental binômio, o custo do tratamento ou da profilaxia na decisão de qual opção adotar, além de abrir espaço para o debate e a opinião dos pacientes nas vantagens e desvantagens de cada alternativa posológica.

Em resumo, os NOACS representam, de fato, uma promessa que era esperada há 50 anos e que os estudos têm demonstrado ser uma opção segura e eficiente no tratamento e na profilaxia do TEV⁷. Assim, neste momento seria prudente adotar uma postura flexível de adaptar a cada paciente, desde o uso consagrado dos AVK e das heparinas até os NOACS, ao tratamento e à profilaxia do TEV, considerando-se o impacto do custo, da efetividade, da segurança e da conveniência posológica de cada um. Devemos ter espírito crítico e racional para adoção de qualquer esquema terapêutico ou profilático anticoagulante e, principalmente, manter o debate sempre aberto e intenso com os colegas de nossa e de outras especialidades, em relação às suas experiências com os NOACS.

REFERÊNCIAS

1. Yoshida RA, Yoshida WB, Rollo HA. Novos anticoagulantes orais para a profilaxia e tratamento do tromboembolismo venoso em cirurgias ortopédicas de grande porte. *J Vasc Bras.* 2011;10(2):145-53.
2. Silvestre L, Ministro A, Evangelista A, Pedro LM. Novos anticoagulantes orais no tromboembolismo venoso e fibrilação auricular. *Angiol Cir Vasc.* 2012;8(1):6-11.
3. Infarmedia [site da internet]. Circular Informativa nº 023/CA de 2006. [citado 2013 ago. 26]. http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MAIS_ALERTAS/DETALHE_ALERTA?itemid=44936.
4. Yoshida WB, El Dib RP, Yoshida RA, Maffei FHA. Ximelagatran versus warfarin for prophylaxis of venous thromboembolism in major orthopedic surgery: systematic review. *São Paulo Med J.* 2006;124(6):355-61. PMID:17322960. <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-31802006000600012>
5. Turpie AGG, Kreutz R, Llau J, Norrving B, Hass S. Management consensus guidance for the use of rivaroxaban – an oral, direct factor Xa inhibitor. *Thromb Haemost.* 2012;108(5):876-86. PMID:23014816. <http://dx.doi.org/10.1160/TH12-03-0209>
6. Yoshida RA, Yoshida WB, Maffei FHA, El Dib R, Nunes R, Rollo HA. Systematic review of randomized controlled trials of new anticoagulants for venous thromboembolism prophylaxis in major orthopedic surgeries, compared with enoxaparin. *Ann Vasc Surg.* 2012;27(3):355-69. PMID:23351997. <http://dx.doi.org/10.1016/j.avsg.2012.06.010>
7. Schulman S, Crowther MA. How I treat with anticoagulants in 2012: new and old anticoagulants, and when and how to switch. *Blood.* 2012;118(13):3016-23. PMID:22302737. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2011-10-378950>

Correspondência

Marcos Arêas Marques
Rua Sorocaba 464/308 – Botafogo
CEP 22271-110, Rio de Janeiro (RJ) Brasil
E-mail: mareasmarques@gmail.com

Informação do autor

*MAM Médico da Unidade Docente Assistencial de Angiologia da Universidade Estadual do Rio de Janeiro e Membro do Conselho Científico da SBACV.