

Helena Clarisse Mota Fiuza da Rocha

# NOVOS ANTICOAGULANTES ORAIS



Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2015



Helena Clarisse Mota Fiuza da Rocha

## NOVOS ANTICOAGULANTES ORAIS



Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2015

## Novos Anticoagulantes Orais

Atesto a originalidade do trabalho:

Ass: \_\_\_\_\_

(Helena Clarisse Mota Fiuza da Rocha)

Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa como parte dos requisitos para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas, sob a orientação da Professora Doutora Adriana Pimenta e co-orientação da Professora Doutora Rita Catarino.

## RESUMO

Durante longos anos, os antagonistas da vitamina K e as heparinas foram os únicos anticoagulantes disponíveis. Apesar de eficazes na prevenção/tratamento das doenças tromboembólicas, apresentam numerosas limitações. No sentido de ultrapassar estas limitações, têm vindo a ser desenvolvidos novos fármacos, que ao contrário dos anteriores atuam num único fator da coagulação específico.

Após vários estudos de eficácia e segurança, o dabigatrano etexilato (inibidor direto da trombina), o rivaroxabano e o apixabano (inibidores diretos do fator Xa) foram aprovados para prevenção de acidente vascular cerebral (AVC) e do tromboembolismo venoso em pacientes submetidos a artroplastia eletiva da anca ou joelho, para reduzir o risco de AVC e embolismo sistémico em pacientes com fibrilhação auricular não-valvular e também como tratamento em pacientes com tromboembolismo venoso agudo.

Estes novos anticoagulantes orais além de serem farmacologicamente previsíveis, não sofrem interações significativas com alimentos, nem com outros fármacos, não necessitam de monitorização laboratorial regular e são de administração oral. Os resultados dos estudos demonstraram que são pelo menos tão eficazes como a varfarina mas mais seguros, uma vez que apresentam um risco de hemorragias *major* inferior.

No entanto, muito ainda está por explorar, sendo necessário prosseguir com as investigações nesta área, conhecendo melhor os efeitos a longo prazo e garantindo uma melhor eficácia e segurança para os pacientes.

**Palavras-chave:** apixabano, dabigatrano, fator Xa, rivaroxabano, trombina

## **ABSTRACT**

For many years, vitamin K antagonists and heparins were the only available anticoagulants. Although effective in the prevention/treatment of thromboembolic diseases, they have numerous limitations. In order to overcome these drawbacks, new drugs that act on a single specific coagulation factor have been developed.

After several studies on efficacy and safety, dabigatran etexilate (direct thrombin inhibitor), rivaroxaban and apixaban (factor Xa inhibitors) have been approved for prevention of stroke and venous thromboembolism in patients undergoing elective arthroplasty of hip or knee, to reduce the risk of stroke and systemic embolism in patients with non-valvular atrial fibrillation and in the treatment of patients with acute venous thromboembolism.

These new oral anticoagulants are pharmacologically predictable, do not suffer from interaction with other drugs or with food, do not require regular laboratory monitoring and are orally active. The results of the studies showed that are at least as effective as warfarin but safer, since the risk of major bleeding is shorter.

However, much remains to be explored, it is necessary to proceed with the investigations in this area, ensuring better efficacy and safety for patients.

**Key-words:** apixaban, dabigatran, factor Xa, rivaroxaban, thrombin.

## **AGRADECIMENTOS**

Gostaria de expressar aqui o meu agradecimento aos meus pais, por todo o apoio, carinho, motivação e compreensão, por estarem sempre presentes e por acreditarem em mim.

Um agradecimento especial à Professora Adriana Pimenta e à Professora Doutora Rita Catarino, pela orientação, dedicação e disponibilidade que tiveram para com este trabalho.

Agradeço também à minha irmã, familiares, amigos e colegas por toda a força e apoio que sempre demonstraram.

A todos, que estiveram sempre comigo, muito obrigado!

## ÍNDICE

I.	INTRODUÇÃO .....	1
II.	SISTEMA HEMOSTÁTICO .....	4
III.	FISIOPATOLOGIA DO TROMBOEMBOLISMO .....	8
IV.	ANTICOAGULANTES CLÁSSICOS .....	11
4.1.	HEPARINA .....	11
4.2.	ANTAGONISTAS DA VITAMINA K.....	13
V.	NOVOS ANTICOAGULANTES ORAIS .....	14
5.1.	INIBIDORES DIRETOS DA TROMBINA (IDT) .....	15
5.1.i)	Dabigatrano etexilato.....	15
5.1.ii)	Avaliação da eficácia e segurança do dabigatrano.....	17
5.2.	INIBIDORES DIRETOS DO FATOR Xa (IDXa).....	22
5.2.i)	Rivaroxabano.....	22
5.2.ii)	Avaliação da eficácia e segurança do rivaroxabano .....	24
5.2.iii)	Apixabano.....	29
5.2.iv)	Avaliação da eficácia e segurança do apixabano .....	30
VI.	COMPARAÇÃO ENTRE A VARFARINA E OS NOVOS ANTICOAGULANTES ORAIS .....	35
VII.	ANÁLISE DO CUSTO-EFETIVIDADE NOS NOVOS ANTICOAGULANTES ORAIS .....	36
VIII.	CONCLUSÃO .....	37
IX.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	39

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 - Fase de iniciação do sistema da coagulação. ....	5
Figura 2 - Fase de amplificação do sistema da coagulação. ....	5
Figura 3 - Fase de propagação do sistema da coagulação. ....	6
Figura 4 - Tríade de Virchow. ....	8
Figura 5 - Mecanismo de ação das HNF e das HBPM. ....	12
Figura 6 – Pontos de atuação dos novos anticoagulantes na cascata da coagulação. ....	14
Figura 7 - Farmacocinética do dabigatrano. ....	16
Figura 8 - Farmacocinética do rivaroxabano. ....	23
Figura 9 - Farmacocinética do apixabano. ....	30

## ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 - Fatores de risco para TEV. ....	9
Tabela 2 - Principais características de um anticoagulante ideal. ....	11
Tabela 3 - Dabigatrano: desenho dos estudos sobre cirurgias de substituição de anca ou joelho. ....	18
Tabela 4 - Dabigatrano: <i>outcomes</i> dos estudos. ....	19
Tabela 5 - Estudo RE-COVER. ....	20
Tabela 6 - Estudo RE-LY. ....	21
Tabela 7 - Estudos RECORD. ....	25
Tabela 8 - Rivaroxabano: <i>outcomes</i> dos estudos. ....	26
Tabela 9 - Tratamento de TEV com rivaroxabano. ....	27
Tabela 10 - Tratamento continuado de TEV com rivaroxabano. ....	27
Tabela 11 - Estudos ADVANCE. ....	31
Tabela 12 - Apixabano: <i>outcomes</i> dos estudos. ....	31
Tabela 13 - Estudo Botticelli. ....	32
Tabela 14 - Comparação entre a varfarina e os novos anticoagulantes orais. ....	35

## LISTA DE ABREVIATURAS

AAE – apêndice auricular esquerdo

AE – aurícula esquerda

AEM – Agência Europeia do Medicamento

APTT – tempo de tromboplastina parcial ativado, do inglês *activated partial thromboplastin time*

AT – antitrombina

AVC – acidente vascular cerebral

AVK – antagonistas da vitamina K

ClCr – *clearance* da creatinina

EP – embolia pulmonar

FA – fibrilhação auricular

FDA – *Food and Drug Administration*

FT – fator tecidual

HBPM – heparina de baixo peso molecular

HNF – heparina não fracionada

IDT – inibidor direto da trombina

IDXa – inibidor direto do fator X ativado

RNI – razão normalizada internacional

TEV – tromboembolismo venoso

TFPI – inibidor da via do fator tecidual

TM – trombomodulina

TT – tempo de trombina

TVP – trombose venosa profunda

VIH – vírus da imunodeficiência humana

## I. INTRODUÇÃO

As doenças tromboembólicas são a principal causa de morbidade e mortalidade a nível mundial, apesar de todos os progressos no diagnóstico e tratamento das mesmas (Eikelboom *et al*, 2010). A trombose arterial é a causa mais comum do enfarte agudo do miocárdio e dos acidentes vasculares cerebrais isquémicos, enquanto que a trombose venosa profunda (TVP) pode ter como complicação grave a embolia pulmonar (EP) (Weitz *et al*, 2008). O sistema da coagulação, em interação com a atividade plaquetária, está envolvido quer na formação do trombo arterial quer do venoso (Bauer, 2006).

Os fármacos anticoagulantes constituem os agentes antitrombóticos mais eficazes na prevenção e tratamento das doenças tromboembólicas (Hart *et al*, 2007).

As indicações atualmente definidas para a anticoagulação incluem a profilaxia e tratamento de tromboembolismo venoso (TEV) /embolia pulmonar, a prevenção de eventos cardioembólicos nos doentes com fibrilação auricular (FA) ou próteses valvulares mecânicas e a prevenção secundária nos doentes com síndromes coronárias agudas (SCA) ou submetidos a intervenção coronária percutânea (PCI) (Singer *et al*, 2004; Geerts *et al*, 2008).

A incidência anual de TEV é de aproximadamente 0,1% (1% nas pessoas com mais de 60 anos) (Bates *et al*, 2004). O *Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting* (ENDORSE Study, 2008) demonstrou que mais de metade de todos os doentes hospitalizados tem um risco aumentado de desenvolver TEV, principalmente os com patologia cirúrgica (Cohen *et al*, 2008).

A FA é considerada a arritmia cardíaca mais comum, com uma prevalência média de 5,5%, que, com a progressão da idade, pode atingir valores de 17,8%, sobretudo em indivíduos com mais de 85 anos (Riva, 2012). Afeta cerca de 6 milhões de europeus e estima-se que o número de casos aumente drasticamente nos próximos 50 anos, devido ao progressivo envelhecimento populacional. Os homens parecem ser mais afetados do que as mulheres. O estudo sobre a *Prevalência da fibrilação auricular na população portuguesa com 40 ou mais anos* (FAMA) estimou que a prevalência de FA na população portuguesa com idade  $\geq 40$  anos é de 2,5% (Aguar, 2012; Bonhorst *et al*, 2010). A prevalência aumenta com a idade, pelo que metade dos doentes com FA tem  $\geq$

77 anos. Para além do envelhecimento da população, o aumento da prevalência das doenças cardíacas crónicas e o maior uso da monitorização electrocardiográfica fazem antever um crescimento da incidência e da prevalência da FA (Lloyd-Jones *et al*, 2004).

A FA é um fator de risco *major* para acidentes vasculares cerebrais (AVCs) e embolizações sistémicas. Esta arritmia é responsável, isoladamente, por um aumento de cerca de cinco vezes do risco de AVC isquémico, e é responsável, pelo menos, por 20% de todos os AVCs (Lloyd-Jones *et al*, 2010). Os AVCs relacionados com a FA têm uma taxa de recorrência elevada e uma pior sobrevida, com uma taxa de mortalidade aos 30 dias de cerca de 24%, na ausência de tratamento (Marini *et al*, 2005). De acordo com um estudo do Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge (INSA) de 2013, a prevalência de AVCs na população portuguesa foi de 1.9%.O valor mais elevado verificou-se no sexo masculino (2.6%) sendo a estimativa no sexo feminino cerca de 50% inferior (1,3%) (Sousa-Uva *et al*, 2014).

Durante mais de 60 anos, os antagonistas da vitamina K (AVK), nomeadamente os derivados cumarínicos tais como a varfarina e o acenocumarol, eram dos anticoagulantes orais disponíveis, os mais eficazes no tratamento antitrombótico a longo prazo (Riva, 2012). No entanto, estes fármacos possuem numerosas limitações que, muitas vezes, dificultam a sua utilização (Holbrook *et al*, 2005). Entre estas destacam-se: o lento início da ação farmacológica, uma janela terapêutica estreita, o metabolismo variável dependente do citocromo P450, as múltiplas interações com fármacos e com alimentos, o risco potencial de complicações hemorrágicas e a necessidade de monitorização rigorosa da coagulação (na maioria das vezes os doentes estão em níveis subterapêuticos) através da determinação frequente da relação normalizada internacional (RNI) (Eikelboom *et al*, 2010).

Esta situação levou ao desenvolvimento e introdução, ao longo da última década, de novos fármacos anticoagulantes, capazes de superar as limitações dos AVK. O alvo da terapêutica anticoagulante centra-se agora na inibição de fatores específicos da coagulação, nos quais se incluem os fatores IIa (dabigatrano) e Xa (apixabano e rivaroxabano) (Wiles *et al*, 2006). Estes fármacos não revelam quaisquer interações alimentares, as interações com outros fármacos são muito limitadas e não necessitam de monitorização regular uma vez que o seu perfil farmacológico é previsível (Galanis *et al*, 2011). Estes foram sujeitos a diversos ensaios clínicos, com o objetivo de avaliar a

sua segurança e eficácia, individualmente e em comparação com os AVK, nomeadamente a varfarina (Connolly *et al*, 2009).

O tema “Novos Anticoagulantes Orais” foi selecionado pela relevância que a anticoagulação tem na atualidade, sendo bastante importante como tratamento e prevenção de diversas doenças tromboembólicas. O farmacêutico deve estar, então, preparado para esclarecer o utente em relação a estes novos anticoagulantes, conhecer os seus mecanismos de ação, as precauções a ter em conta, a segurança na administração e possíveis efeitos secundários que possam aparecer.

Com este trabalho, pretende-se realizar um estudo aprofundado sobre estes novos anticoagulantes orais atualmente aprovados, fazendo também uma breve referência aos denominados anticoagulantes clássicos de forma a ser possível efetuar uma comparação entre eles. Segue-se depois uma descrição dos novos anticoagulantes, nomeadamente, mecanismos de ação, farmacocinética, vantagens, e também uma análise dos principais resultados dos estudos clínicos já realizados mais pertinentes.

Tratando-se de um trabalho de revisão bibliográfica, toda a pesquisa efetuada foi baseada em motores de busca de artigos científicos, nomeadamente: *Science Direct* e *Pubmed*. Foram também efetuadas pesquisas noutras fontes credíveis, tais como: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. (INFARMED), *European Medicines Agency* (EMA), *Food and Drug Administration* (FDA) e na *Revista Portuguesa de Cardiologia*.

Em janeiro de 2015 foi iniciada a pesquisa bibliográfica que se prolongou até ao final de outubro, sendo efetuada em paralelo com a realização do trabalho, uma vez que foi sempre necessário aprofundar determinados assuntos à medida que o trabalho se ia desenvolvendo.

## II. SISTEMA HEMOSTÁTICO

No sentido de esclarecer o papel dos novos anticoagulantes orais na prevenção/tratamento das doenças tromboembólicas, é necessário referir alguns aspetos fundamentais acerca do sistema hemostático, o qual é responsável pelo equilíbrio normal da coagulação (Hass, 2008).

O sistema hemostático é constituído pelo mecanismo dependente das plaquetas (hemóstase primária), pela cascata da coagulação (hemóstase secundária) e pela fibrinólise (hemóstase terciária) (Stassen *et al*, 2004).

Inicialmente, a cascata da coagulação era descrita como um modelo composto por duas vias clássicas (intrínseca ou de contato e extrínseca ou do fator tecidual) que culminavam com a ativação do fator X, formando um coágulo de fibrina estável. Contudo, este modelo apresentava várias limitações, o que fez com que fossem aparecendo ao longo dos anos novos modelos para a cascata da coagulação (McMichael, 2012).

Atualmente, a coagulação tem sido descrita como um processo complexo, baseado no papel das células intervenientes, nomeadamente as células apresentadoras de fator tecidual (FT) e as plaquetas. Este novo modelo divide-se em três fases distintas mas interligadas entre si: iniciação, amplificação e propagação (Monroe *et al*, 2005).

A fase de iniciação (Figura 1), classicamente denominada via extrínseca, ocorre nas células que expressam FT. Estas células estão maioritariamente dispersas na matriz extracelular, constituindo um revestimento protetor dos vasos sanguíneos pronto a ativar a coagulação após lesão vascular. A associação FT-FVII promove a ativação dos fatores IX e X. O fator Xa localizado na superfície celular está relativamente protegido da inativação mas, quando livre, é rapidamente inibido pela antitrombina (AT) e pelo inibidor da via do FT (TFPI). Pelo contrário, o fator IXa pode mover-se da superfície celular, onde foi formado, para plaquetas próximas ou outras superfícies. O fator Xa associa-se ao fator Va (complexo protrombinase) e ao  $\text{Ca}^{2+}$ , na superfície das células portadoras de FT. O fator V pode ser ativado pelo próprio fator Xa, mas o fator Va pode também ser secretado pelas plaquetas ativadas. A pequena quantidade de trombina sintetizada pelo complexo fator Xa/fator Va recém-formado, nas células portadoras de

FT, é fundamental para garantir a eficácia da iniciação da coagulação e para a amplificação da mesma (McMichael, 2012; Monroe *et al*, 2005).

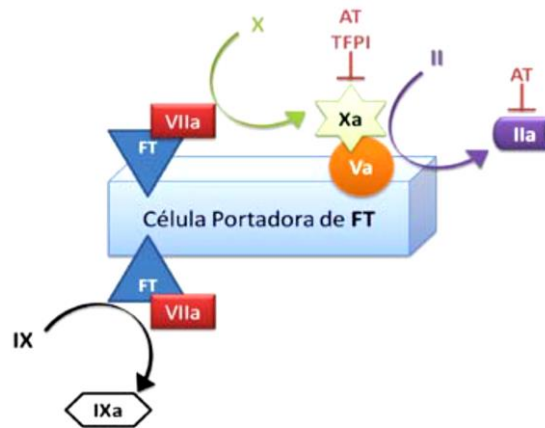


Figura 1 - Fase de iniciação do sistema da coagulação (adaptado de Campos, 2010).

Uma vez formada, a trombina pode deslocar-se das células portadoras de FT até às plaquetas locais, onde se liga ao recetor GPIIb/IIIa, iniciando a fase de amplificação (Figura 2). A ligação da trombina às plaquetas permite a interação da mesma com outros componentes da superfície plaquetária, levando à intensificação da atividade procoagulante plaquetária iniciada durante o fenómeno de adesão. Outra função da trombina formada inicialmente é a libertação e a ativação do factor VIII que, na sua forma inativa, se encontra ligado ao fator de Von Willebrand (FvW) (o qual tem um papel importante na adesão plaquetária), e a ativação dos fatores V e XI na superfície plaquetária (McMichael, 2012; Monroe *et al*, 2005).

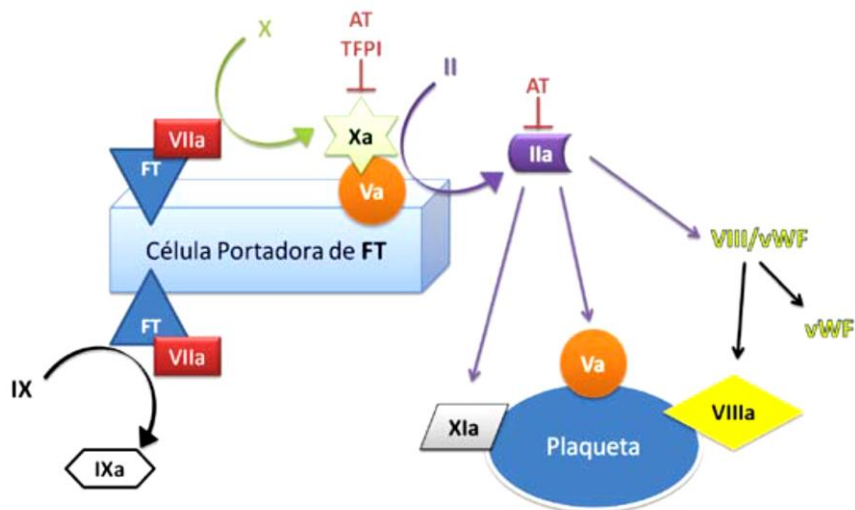


Figura 2 - Fase de amplificação do sistema da coagulação (adaptado de Campos, 2010).

A fase de propagação (Figura 3), classicamente denominada via intrínseca, ocorre nas plaquetas ativadas. O fator IXa gerado na fase de iniciação liga-se ao fator VIIIa. Como o fator Xa não se difunde livremente, tem de ser produzido diretamente na superfície plaquetária pelo complexo fator IXa/fator VIIIa. O fator Xa assim formado associa-se rapidamente ao fator Va e ao  $\text{Ca}^{2+}$ , na superfície da plaqueta. Este complexo protrombinase cataliza a conversão da protrombina em trombina, a protease essencial do sistema da coagulação, produzindo-se grandes quantidades desta (por cada molécula de fator Xa formam-se, aproximadamente, 1000 moléculas de trombina) (McMichael, 2012; Monroe *et al*, 2005).

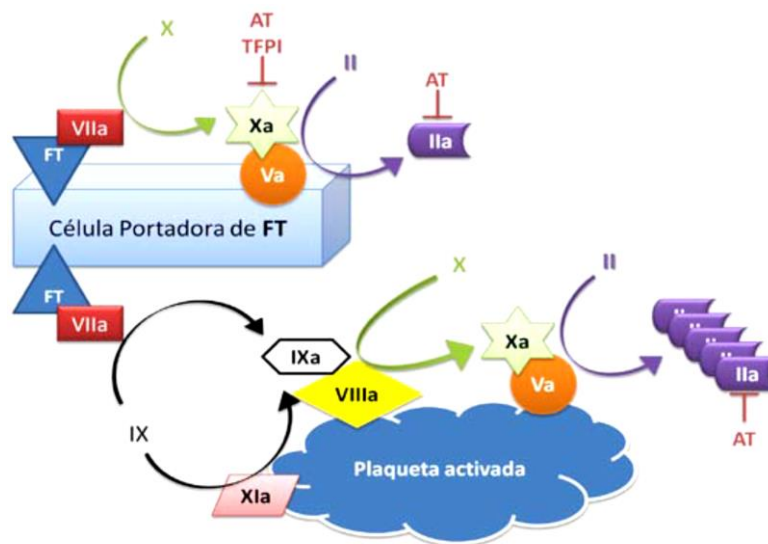


Figura 3 - Fase de propagação do sistema da coagulação (adaptado de Campos, 2010).

A trombina gera reações pró-coagulantes e anticoagulantes. Além da conversão do fibrinogénio solúvel numa matriz de fibrina insolúvel, a trombina também é responsável pela estabilização do coágulo através da ativação do fator XIII (que favorece a formação de ligações cruzadas covalentes entre as moléculas de fibrina). A trombina dificulta a ação fibrinolítica pela ativação do inibidor da fibrinólise mediado pela trombina (TAFI), que remove resíduos terminais de lisina e arginina da fibrina (sítios de ligação das enzimas fibrinolíticas), pela ligação ao recetor PAR-4 (que assegura uma desgranulação total das plaquetas) e pela sua própria incorporação na estrutura do coágulo. Esta incorporação diminui a eficácia da inativação pela AT, a qual é a responsável *major*

pela inibição de fatores livres (IIa, IXa, Xa e XIa), protegendo a circulação de enzimas libertadas do local da lesão (Stassen *et al*, 2004; Monroe *et al*, 2005; Nisio *et al*, 2005).

Há vários mecanismos anticoagulantes naturais que auxiliam na restrição da formação do tampão hemostático ao local da lesão, dos quais se incluem: o sistema trombomodulina (TM) - proteína C (PC) - proteína S (PS); os inibidores plasmáticos dos fatores da coagulação; uma ecto-ADPase que inibe a amplificação da ativação plaquetária pela libertação de ADP; os heparinóides na superfície endotelial que, ao ligarem-se à AT, aumentam a sua atividade; e a própria sequestração dos fatores da coagulação ativados no coágulo hemostático (incapazes de se difundir através da camada subjacente de coágulo) (Monroe *et al*, 2005; Nisio *et al*, 2005; Alban, 2008). A TM tem atividades anticoagulantes direta e indireta. Enquanto a direta envolve a ligação, neutralização e degradação da trombina, a indireta atua por intermédio da ativação da PC pelo complexo TM-trombina. A PC ativada (APC), suportada pela PS, é assim capaz de clivar a ligação dos fatores VIIIa e Va aos fosfolípidos de membrana das células endoteliais, mas não das plaquetas (Alban, 2008). A relevância clínica deste sistema trombina-TM-APC-PS é evidente pelo estado de hipercoagulabilidade geralmente associado a indivíduos com deficiências funcionais das proteínas C ou S ou com o fator V de Leiden (mutação no fator Va que o torna resistente à inativação pela APC) (Wouwer *et al*, 2004).

### III. FISIOPATOLOGIA DO TROMBOEMBOLISMO

Já no século XIX Virchow descreveu a existência de um estado trombofílico que predisponha a trombose venosa e que se caracterizava pela existência de três premissas que desde então passaram a chamar-se de tríade de Virchow (Figura 4): estase venosa, lesão da parede vascular e alterações da coagulabilidade sanguínea. À luz do conhecimento atual, esta tríade é a base para a avaliação dos fatores de risco para tromboembolismo, cuja causa, na maioria das vezes, é multifatorial (Bates *et al*,2004).



Figura 4 - Tríade de Virchow.

Descrições de famílias com predisposição aumentada para eventos trombóticos venosos foram publicadas desde o início do século XX. O conhecimento limitado acerca da composição química do sangue e das propriedades dos sistemas reguladores da formação do coágulo de fibrina, além da disponibilidade limitada de recursos diagnósticos, obviamente representou um obstáculo considerável para a investigação de casos de trombose familiar naquela época. Apesar disso, é notável que mesmo nas descrições iniciais é possível reconhecer fundamentos que permanecem como os mais atualizados na compreensão da etiologia da trombose venosa: a noção de que fatores de risco adquiridos (tais como intervenções cirúrgicas e gestação) contribuem para a ocorrência da trombose, mas que fatores genéticos coexistem, e também ocupam papel relevante, determinando o risco trombótico (Silva *et al*, 2010).

Embora a patogênese do TEV não se encontre ainda totalmente esclarecida, há muitas evidências de que o processo seja influenciado pela interação complexa de fatores genéticos e ambientais, os quais recebem a designação genérica de fatores de risco. A caracterização de fatores de risco representa um passo crucial para uma melhor compreensão da patogênese da trombose. Os fatores de risco para o TEV diferem dos fatores de risco para a trombose arterial. Hipertensão arterial, tabagismo, dislipidemia e diabetes, por exemplo, que são fatores de risco estabelecidos para a trombose arterial, não o são para a trombose venosa (Rosendaal, 1999). Os fatores de risco para TEV estão discriminados na Tabela 1.

Tabela 1 - Fatores de risco para TEV (adaptado de Silva *et al*, 2010).

<b>Adquiridos</b>	<b>Hereditários</b>
Idade avançada	Deficiência da antitrombina
Trauma ou cirurgia	Deficiência da Proteína C
Imobilização prolongada	Deficiência da Proteína S
Neoplasia maligna	Fator V de Leiden e Resistência à Proteína C ativada
Gravidez e puerpério	Mutação G20210A da protrombina
Anticoncepcionais orais	Disfibrinogenemia
Terapia de reposição hormonal	Hiperhomocisteinemia
Síndrome dos anticorpos antifosfolípidos	Elevação dos níveis plasmáticos do factor VIII da coagulação
Hiperviscosidade	
Doenças mieloproliferativas	
Síndrome nefrótica	
Resistência à Proteína C ativada não relacionada com alteração no gene do fator V	
Hiperhomocisteinemia leve a moderada	
Hemoglobinúria paroxística noturna	

Ao longo das últimas décadas, assistiu-se a um progresso significativo no conhecimento dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos no TEV. Numerosas alterações associadas a hiperatividade do sistema da coagulação e predisposição a manifestações trombóticas foram identificadas, e a descrição desses “estados de hipercoagulabilidade” modificou substancialmente a visão sobre a doença trombótica venosa. O avanço mais significativo foi a confirmação do conceito de que condições de hipercoagulabilidade herdadas estão

presentes numa grande percentagem de doentes com trombose venosa e embolia pulmonar. De facto, estima-se que mais de 60% da predisposição para trombose seja atribuível a componentes genéticos (Rosendaal, 1999; Federman *et al*, 2001). Esses novos conceitos culminaram na introdução do termo trombofilia para descrever uma predisposição aumentada, usualmente genética, para a ocorrência de TEV (Franco *et al*, 2001).

A formação de trombo resultante de estase no apêndice auricular esquerdo (AAE) é a principal fonte de cardioembolismo em doentes com FA.

Na FA, há perda de contração mecânica da aurícula esquerda (AE) e velocidades reduzidas do fluxo no AAE. Este atordoamento do AAE aumenta o risco de ocorrência de tromboembolismo, sobretudo na altura da cardioversão por método elétrico, farmacológico ou espontâneo, ou quando a FA tem duração superior a 48 horas. A disfunção da AE/AAE é dinâmica e a recuperação da função pode demorar entre alguns dias e três a quatro semanas, mesmo após cardioversão bem-sucedida (Aguilar *et al*, 2009).

#### IV. ANTICOAGULANTES CLÁSSICOS

É necessário fazer uma distinção entre a terapêutica de curta duração, profilática ou de emergência, e a de longo prazo com um objetivo profilático. Na primeira situação utiliza-se heparina, enquanto na segunda utilizam-se os AVK, sendo a varfarina o de uso mais comum (Eikelboom *et al*, 2010). Tanto as heparinas como os AVK estão longe de ser os anticoagulantes ideais e apresentam diversas contra-indicações, no entanto as suas limitações tiveram de ser geridas durante longos anos devido à falta de um terapêutica alternativa (Haas, 2008). A Tabela 2 resume as principais características de um anticoagulante ideal.

Tabela 2 - Principais características de um anticoagulante ideal (adaptado de Bounameaux, 2009).

<b>Principais características de um anticoagulante ideal</b>
Administração oral, uma vez ao dia
Altamente eficaz na redução das doenças tromboembólicas
Cinética e resposta previsíveis
Baixo número de hemorragias associadas
Monitorização terapêutica e contagem de plaquetas desnecessárias
Janela terapêutica larga
Sem necessidade de ajuste de dose
Baixa interação com alimentos e outros medicamentos
Baixa ligação às proteínas plasmáticas
Inibição de fatores da coagulação livre e ativados

##### 4.1. HEPARINA

A heparina exerce os seus efeitos anticoagulantes pela inibição das enzimas da coagulação ativadas, nomeadamente a trombina, o fator Xa e em menor extensão os fatores XIIa, XIa e IXa. Após a ligação da heparina à AT, os efeitos da AT são potenciados e ocorre um bloqueio da trombina e conseqüente diminuição da conversão de fibrinogénio em fibrina (Paliwal, 2011).

A heparina não fracionada (HNF) foi durante longos anos o tratamento de escolha da anticoagulação imediata. No entanto, apresenta várias limitações: administração

parenteral, risco de hemorragia, biodisponibilidade variável, necessidade de monitorização laboratorial quando as doses são elevadas, entre outras. Com o aparecimento das heparinas de baixo peso molecular (HBPM), o tratamento com heparina melhorou consideravelmente, pois estas apresentam algumas vantagens em relação às HNF: efeito anticoagulante mais prolongado e previsível sem necessidade de monitorização laboratorial, maior biodisponibilidade, menor ligação às proteínas plasmáticas e uma toma única diária (Alexander *et al*, 2005).

A principal diferença entre as HNF e as HBPM é a inibição seletiva que as HBPM exercem sobre o fator Xa e uma afinidade pequena pela trombina, devido principalmente ao tamanho reduzido das HBPM, que não permite a ligação simultânea da AT e da trombina, o que não ocorre com a união entre a AT e o fator Xa (Figura 5). A seletividade das HBPM na inibição do fator Xa garante uma maior eficácia terapêutica, já que a disponibilidade e concentração deste último são maiores em relação à trombina (Hirsh *et al*, 2001).

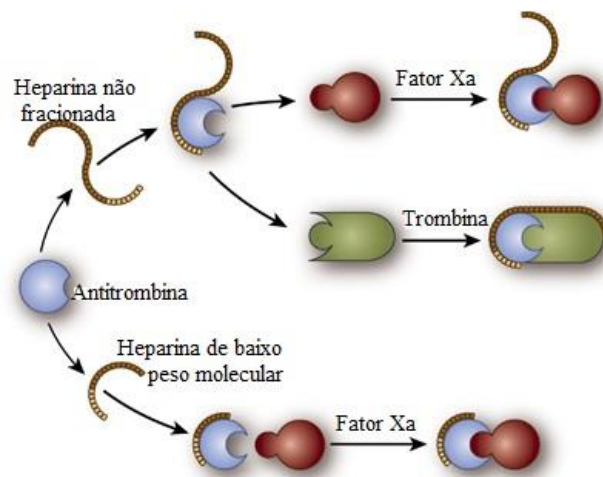


Figura 5 - Mecanismo de ação das HNF e das HBPM (adaptado de Lai, 2013).

É, no entanto, necessário referir que as heparinas são produtos naturais, isolados de material humano, e como tal, conferem um risco de contaminação com patogénicos, tais como vírus, que podem desencadear reações cruzadas com algumas proteínas humanas. Um dos efeitos adversos graves é a trombocitopenia induzida pela heparina (Bounameaux, 2009).

#### 4.2. ANTAGONISTAS DA VITAMINA K

Os AVK, dos quais fazem parte a varfarina e o acenocumarol, constituem ainda o anticoagulante oral padrão em muitos contextos clínicos. Através da inibição da vitamina K epóxido-redutase, são capazes de prevenir a síntese dos fatores dependentes da vitamina K (fatores II, VII, IX, X e as proteínas C e S). Esta enzima é fundamental para a gama-carboxilação dos resíduos de glutamato dos fatores da coagulação para que adquiram uma conformação que promove a ligação a co-fatores na superfície fosfolipídica. O início de ação destes fármacos é atrasado até que novos fatores da coagulação parcialmente gama-carboxilados substituam os seus análogos totalmente ativados. Assim, só é atingido um nível estável de anticoagulação após 36-72 horas do início da administração do fármaco, sendo por isso necessário instituir anticoagulação parenteral concomitante com heparina. De igual modo, o seu efeito perdura após a cessação do tratamento, estando nestes casos indicada a sua interrupção por alguns dias antes de uma intervenção cirúrgica e a sua substituição por heparina (esquema ponte de heparina). Em situações urgentes de sobredosagem de AVK, recorre-se à administração de vitamina K como antídoto (Alban, 2008; Bounameaux, 2009).

De acordo com estudos efetuados, a varfarina é extremamente eficaz na prevenção de eventos tromboembólicos, reduzindo até 64% o risco de AVC (Hart *et al*, 2007).

Apesar de serem utilizados como tratamento *standard* para a maioria dos doentes devido à comodidade de administração (administração oral), os AVK apresentam inúmeras desvantagens: elevada variabilidade da relação dose-resposta entre doentes, requerem monitorização terapêutica e ajuste da dose diária, janela terapêutica estreita, interações farmacológicas e com diversos produtos alimentares, elevada capacidade de ligação às proteínas plasmáticas e o risco de hemorragia associado que aumenta 2% ao ano (Haas, 2008). As hemorragias são mesmo as principais causadoras da diminuição da qualidade de vida dos doentes medicados com AVK, daí que a dose deva ser devidamente ajustada de acordo a monitorização laboratorial periódica a que devem ser sujeitos (Lancaster *et al*, 1991). Uma vez que atravessam a barreira placentária e são teratogénicos, estes fármacos estão contra-indicados na gravidez, sendo substituídos pelas HBPM (Wiles *et al*, 2006).

## V. NOVOS ANTICOAGULANTES ORAIS

Face às limitações dos AVK, procedentes do lento início de ação farmacológica, da janela terapêutica estreita, do metabolismo variável, das múltiplas interações com fármacos e alimentos e do risco potencial de complicações hemorrágicas, nos últimos anos, tem-se procurado desenvolver novos fármacos antitrombóticos que possibilitem uma anticoagulação mais segura, eficaz e prática para o doente. (Eriksson *et al*, 2009).

Atuando num único fator da cascata da coagulação (Figura 6) e com uma resposta anticoagulante mais previsível, estes novos fármacos têm um relativamente rápido início de ação, não necessitam de monitorização e, com uma semivida curta, relativizam a necessidade de antídoto, em caso de hemorragia. Tendo em conta o seu papel na cascata da coagulação, a inibição da trombina ou da sua geração pelo fator Xa, representam as estratégias mais promissoras para a terapêutica anticoagulante (Alban, 2008).

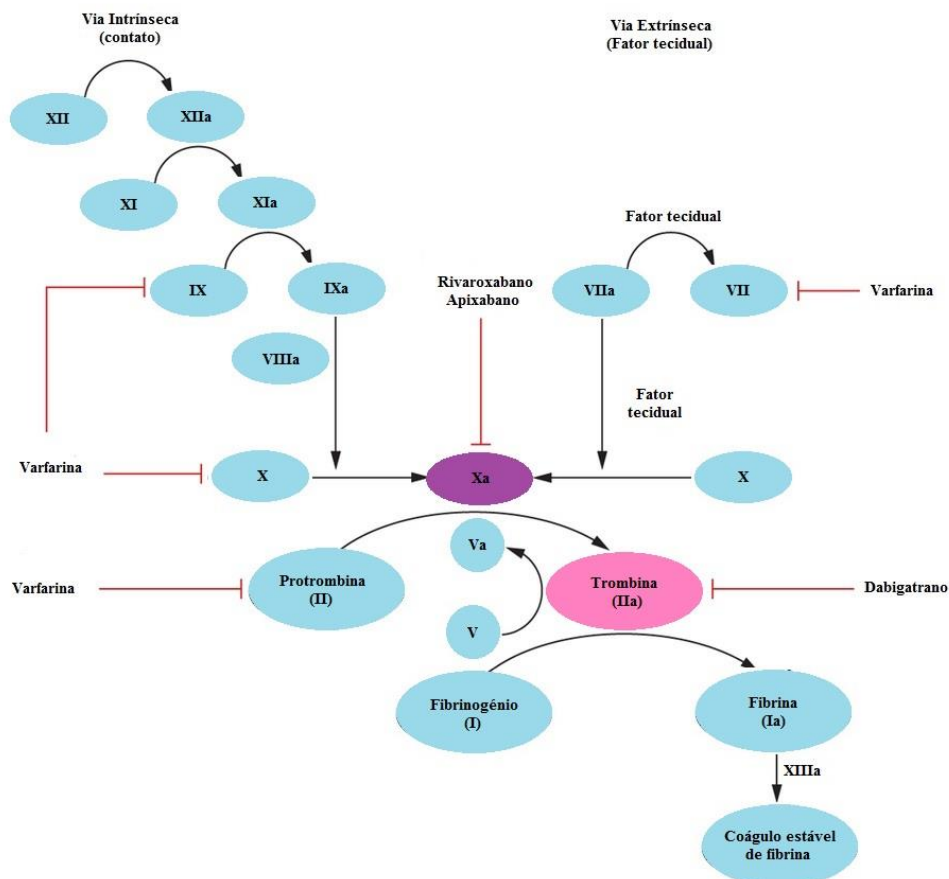


Figura 6 – Pontos de atuação dos novos anticoagulantes na cascata da coagulação (adaptado de Sabir, 2014).

## 5.1.INIBIDORES DIRETOS DA TROMBINA (IDT)

Os inibidores diretos da trombina atuam na enzima final da via comum da cascata de coagulação (trombina), que catalisa a conversão do fibrinogénio em fibrina, levando à formação do trombo (Diener, 2012).

Os IDT bloqueiam a ação da trombina através da ligação direta ao seu domínio ativo/catalítico. Estes fármacos são univalentes (ligação exclusiva ao domínio ativo) (Stephan *et al*, 2010). Estes anticoagulantes, além de inibirem a trombina livre, conseguem exercer também a sua ação inibitória na trombina ligada à fibrina, o que pode, em parte, explicar a sua maior eficiência face às heparinas (Nisio *et al*, 2005, Haas 2008,). Para além disso, esta classe de fármacos induz uma resposta anticoagulante mais consistente do que os AVK, e a sua atividade é independente da AT o que não acontece com as heparinas. Verifica-se também que, contrariamente aos AVK e às heparinas, os IDT têm uma ligação mínima às proteínas plasmáticas e a elementos celulares, o que torna a resposta anticoagulante mais previsível e consistente. Os IDT têm também indiretamente um efeito antiplaquetário, uma vez que reduzem a ativação das plaquetas mediada pela trombina (Haas, 2008; Bauer, 2006). Atualmente, o único IDT aprovado pela Agência Europeia do Medicamento (AEM) é o dabigatrano (Pradaxa®) (aprovação em 2008) (AEM – Pradaxa®, 2015). Posteriormente, em 2010, foi aprovado pela FDA (FDA News Release – Pradaxa®, 2010).

### 5.1.i) Dabigatrano etexilato

O dabigatrano etexilato é o pro-fármaco do dabigatrano que inibe seletiva e reversivelmente a trombina (livre e ligada ao trombo), através da ligação ao local ativo da molécula da trombina. Possui uma biodisponibilidade de 6,5% após administração oral, não influenciada pela coadministração de alimentos. No entanto, a presença de um microambiente ácido potencia a sua absorção (Hankey *et al*, 2011).

Uma vez absorvido, é rápida e completamente transformado no seu componente ativo, dabigatrano, atingindo a concentração plasmática máxima 2 a 3 horas após a administração. O seu tempo de semivida é de cerca de 11 horas mas, após o consumo de múltiplas doses este alarga-se para 12-14 horas (Figura 7).

Não é metabolizado por enzimas do sistema do citocromo P450, nem é um indutor ou inibidor destas enzimas, logo a sua ação não é hepato-dependente; não existem evidências de que seja hepatotóxico (De Caterina *et al*, 2012).

É um substrato para a glicoproteína-P e, por isso, a coadministração com seus indutores potentes, como a rifampicina e alguns fármacos antiepilépticos (carbamazepina e fenitoína), pode diminuir substancialmente a sua concentração plasmática; inibidores potentes, como alguns antimicóticos azóis, imunossupressores e inibidores das proteases do vírus da imunodeficiência humana (VIH) estão também contraindicados (Eikelboom *et al*, 2010). Também o verapamil pode aumentar a exposição ao dabigatrano, bem como a amiodarona e a quinidina, embora só o primeiro obrigue a um ajuste da dose (Riva, 2012).

É eliminado em 80% pela via renal, na sua forma inalterada, e os restantes 20% pelo sistema biliar. Assim, a sua concentração plasmática é influenciada pela função renal e, por isso, o fármaco estará contraindicado na disfunção renal grave; tem, no entanto, uma janela terapêutica bastante alargada que permite que seja administrado em doentes com uma *clearance* de creatinina (ClCr) superior a 30mL/min. Indivíduos com doença renal ou mais de 80 anos de idade devem ser sujeitos a uma apertada vigilância clínica e poderá ser necessário um ajuste da dose (De Caterina *et al*, 2012).

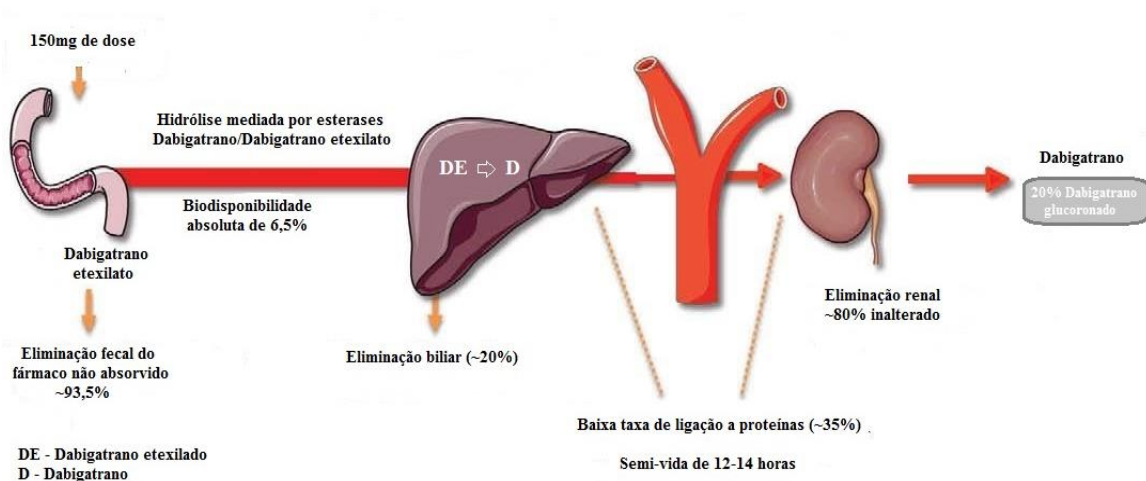


Figura 7 - Farmacocinética do dabigatrano (adaptado de Silva, 2012).

O dabigatrano está indicado na prevenção primária de TEV em doentes adultos submetidos a artroplastia eletiva total da anca ou do joelho (220 mg duas vezes ao dia); no tratamento do tromboembolismo agudo (150 mg duas vezes ao dia); na redução do risco de AVC e embolismo sistémico em doentes com FA não valvular com um ou mais fatores de risco pré-determinados (150 mg duas vezes ao dia) (Infarmed, 2015).

Em caso de sobredosagem ou hemorragia, a administração oral de carvão ativado poderá ser útil para absorver o fármaco do estômago e a hemodiálise poderá ser eficaz em acelerar o fármaco da remoção da corrente sanguínea (Eriksson *et al*, 2009). A determinação do tempo de trombina (TT) é um teste altamente sensível para quantificar os efeitos anticoagulantes do dabigatrano. O RNI é aumentado pelo dabigatrano, mas não é sensível o suficiente para detetar alterações relevantes na concentração do fármaco e o tempo de tromboplastina parcial ativado (APTT) também aumenta mas não é dependente da dose (Galanis *et al*, 2011).

Após vários estudos de efetividade e segurança, a FDA aprovou a 16 de Outubro de 2015 o uso do idarucizumab (Praxbind®) como agente reversor dos efeitos do dabigatrano em caso de hemorragias severas. Atua através da ligação direta ao fármaco, neutralizando o seu efeito, sendo administrado por via intravenosa (FDA News Release – Praxbind®, 2015).

#### 5.1.ii) Avaliação da eficácia e segurança do dabigatrano

##### ➤ Pacientes sujeitos a artroplastia eletiva total da anca ou joelho

Tendo por base resultados de estudos de fase II, 2 doses de dabigatrano foram testadas em ensaios de fase III para trombopprofilaxia após cirurgia à anca ou ao joelho: 220 mg ou 150 mg (ambas administradas uma vez ao dia). A dose de enoxaparina aprovada pela AEM (40 mg uma vez ao dia) foi usada como comparativo no estudo *Oral Dabigatran Etexilate versus Subcutaneous Enoxaparin for the Prevention of Venous Thromboembolism After Total Knee Replacement* (RE-MODEL) após cirurgia ao joelho e no estudo *Dabigatran Etexilate versus Enoxaparin for Prevention of Venous Thromboembolism After Total Hip Replacement* (RE-NOVATE) após cirurgia à anca (Eriksson *et al*, 2007; Eriksson *et al*, 2007). A dose de enoxaparina aprovada pela FDA

(30 mg *bis in die (bid)*) foi usada como comparativo no estudo *Oral Thrombin Inhibitor Dabigatran Etextilate versus North American Enoxaparin Regimen for Prevention of Venous Thromboembolism After Knee Arthroplasty (RE-MOBILIZE)* após cirurgia ao joelho (Ginsberg *et al*, 2009). Nos 3 estudos o *outcome* primário de eficácia era composto por Trombose venosa profunda (TVP) sintomática ou assintomática, EP não fatal, e morte por alguma causa durante o tratamento (Tabelas 3 e 4).

No estudo RE-MODEL, onde estiveram envolvidos 2076 pacientes submetidos a cirurgia ao joelho, verificou-se que um tratamento de 6-10 dias com ambas as doses de dabigatrano teve uma eficácia similar à da enoxaparina (dabigatrano 220 mg, 36,4%; dabigatrano 150 mg, 40,5%; enoxaparina, 37,7%). A incidência de hemorragias *major* não variou muito dentro dos 3 grupos (1,5, 1,3 e 1,3% respetivamente) (Eriksson *et al*, 2007). No estudo RE-NOVATE, 3494 pacientes submetidos a cirurgia à anca, foram tratados durante 28-35 dias com ambas as doses de dabigatrano e os resultados de eficácia foram também similares aos da enoxaparina (dabigatrano 220 mg, 6,0%; dabigatrano 150 mg, 8,6%; enoxaparina, 6,7%). A ocorrência de hemorragias *major* não variou significativamente dentro dos 3 grupos (2,0, 1,3 e 1,6% respetivamente) (Eriksson *et al*, 2007). O estudo RE-MOBILIZE, que envolveu 2615 pacientes submetidos a cirurgia ao joelho, testou ambas as doses de dabigatrano durante 12-15 dias e revelou resultados estatisticamente inferiores quando comparados com a enoxaparina durante o mesmo período de tempo (dabigatrano 220 mg, 31%; dabigatrano 150 mg, 34% e enoxaparina 25%). A incidência de hemorragias *major* não variou muito dentro dos 3 grupos (0,6, 0,6 e 1,4% respetivamente) (Ginsberg *et al*, 2009).

Tabela 3 - Dabigatrano: desenho dos estudos sobre cirurgias de substituição de anca ou joelho (adaptado de Eriksson *et al*, 2007; Eriksson *et al*, 2007; Ginsberg *et al*, 2009).

<b>Pontos-chave</b>	<b>RE-MODEL (n=2101)</b>	<b>RE-NOVATE (n=3494)</b>	<b>RE-MOBILIZE (n=2615)</b>
<b>Cirurgia</b>	Substituição do joelho	Substituição da anca	Substituição do joelho
<b>Dabigatrano</b>	150 ou 220 mg uma vez ao dia	150 ou 220 mg uma vez ao dia	150 ou 220 mg uma vez ao dia
<b>Primeira dose de dabigatrano</b>	1-4 h após a cirurgia	1-4 h após a cirurgia	6-12 h após a cirurgia

<b>Comparador</b>	Enoxaparina 40 mg uma vez ao dia, iniciada 12 h antes da cirurgia	Enoxaparina 40 mg uma vez ao dia, iniciada 12 h antes da cirurgia	Enoxaparina 30 mg <i>bid</i> , iniciada 12-24 h após a cirurgia
<b>Duração da profilaxia</b>	6-10 dias	28-35 dias	12-15 dias
<b>Outcome primário</b>	TEV + morte	TEV + morte	TEV + morte
<b>Conclusão</b>	Dabigatrano não inferior à enoxaparina	Dabigatrano não inferior à enoxaparina	Dabigatrano inferior à enoxaparina

Tabela 4 - Dabigatrano: *outcomes* dos estudos (adaptado de Eriksson *et al*, 2007; Eriksson *et al*, 2007; Ginsberg *et al*, 2009).

<b>Estudo</b>	<b>Outcome primário</b>			<b>Hemorragias major</b>		
	Dabig. 220 mg (%)	Dabig. 150 mg (%)	Enoxaparina (%)	Dabig. 220 mg (%)	Dabig. 150 mg (%)	Enoxaparina (%)
<b>RE-MODEL</b>	36,4	40,5	37,7	1,5	1,3	1,3
<b>RE-NOVATE</b>	6,0	8,6	6,7	2	1,3	1,6
<b>RE-MOBILIZE</b>	31,1	33,7	25,3	0,6	0,6	1,4

A dose de 220 mg de dabigatrano está indicada para a maioria dos pacientes, enquanto que a dose de 150 mg está reservada para pacientes que tomam simultaneamente amiodarona e para aqueles que têm um risco elevado de hemorragia (idade > 75 anos ou ClCr < 50 ml/min) (Eriksson *et al*, 2007).

➤ Tratamento de TEV

O dabigatrano foi testado num estudo randomizado, duplamente-cego e de não inferioridade em pacientes com TEV agudo no estudo *Dabigatran versus Warfarin in the Treatment of Acute Venous Thromboembolism* (RE-COVER). Os pacientes diagnosticados com TVP num membro inferior ou com EP foram medicados inicialmente com HNF ou HBPM seguida de dabigatrano 150 mg *bid*, ou varfarina

ajustada para atingir um RNI entre 2-3. O *outcome* primário era composto por recorrência dos sintomas de TEV objetivamente confirmados e mortes relacionadas, evidenciados durante os 6 meses seguintes. O *outcome* de segurança incluía hemorragias *major* e *minor*, assim como alterações da função hepática (Tabela 5).

O TEV recorrente ocorreu em 30 dos 1274 pacientes tratados com o dabigatrano (2,4%) e em 27 dos 1265 pacientes tratados com a varfarina (2,1%). Episódios de hemorragia *major* ocorreram em 1,6% dos pacientes do grupo do dabigatrano e em 1,9% dos tratados com a varfarina (Schulman *et al*, 2009)

Tabela 5 - Estudo RE-COVER (adaptado de Schulman *et al*, 2009).

<b>Outcomes</b>	<b>Dabigatrano (n=1274)</b>	<b>Varfarina (n=1265)</b>
<b>Outcome primário</b>	30 (2,4%)	27 (2,1%)
<b>Hemorragia major</b>	20 (1,6%)	24 (1,9%)
<b>AST &gt; 3 vezes o normal</b>	38/1220 (3,1%)	24/1199 (2,1%)
<b>ALT &gt; 3 vezes o normal</b>	42/1220 (3,4%)	46/1199 (3,8%)

➤ Prevenção em pacientes com FA não valvular

Os efeitos a longo-prazo do dabigatrano foram avaliados no ensaio clínico *The Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy* (RE-LY), um ensaio clínico de fase III, prospectivo, multicêntrico, randomizado e duplamente cego, que incluiu 18113 doentes com FA não valvular. Os doentes foram distribuídos por três grupos: 110 e 150 mg de dabigatrano *bid* e varfarina (para um RNI de 2,0-3,0), com ou sem ácido acetilsalicílico (dose inferior a 100 mg/dia) ou outro agente anti-plaquetário. O *outcome* primário de eficácia era a ocorrência de AVC ou de embolia sistêmica e o *outcome* de segurança era a composto por hemorragia *major* (Tabela 6). Verificou-se que o *outcome* primário de eficácia ocorreu em 1,11, 1,53 e 1,69% dos pacientes tratados com dabigatrano 150 mg, dabigatrano 110 mg e varfarina, respetivamente. Ambas as doses de dabigatrano não se demonstraram inferiores à varfarina, tendo mesmo a dose mais elevado de dabigatrano se mostrado superior. Em relação às hemorragias *major*, ocorreram em 3,11, 2,71 e 3,36% dos pacientes tratados com dabigatrano 150 mg, dabigatrano 110 mg e varfarina, respetivamente. As diferenças tanto na eficácia como na segurança foram estatisticamente significativas. O único

efeito adverso que demonstrou ser mais comum no grupo tratado com o dabigatrano foi a dispepsia.

É necessário também referir, que neste estudo, a percentagem média em que os pacientes tratados com a varfarina se encontravam com um RNI dentro de valores terapêuticos foi de 64% (Connolly *et al*, 2009).

Tabela 6 - Estudo RE-LY (adaptado de Connolly *et al*, 2009).

	Dabigatrano 150 mg <i>bid</i>	Dabigatrano 110 mg <i>bid</i>	Varfarina
AVC/Embolia sistémica	1,11%	1,53%	1,69%
Hemorragia <i>major</i>	3,11%	2,71%	3,36%
Hemorragia intracraniana	0,30%	0,23%	0,74%

O *Study to Evaluate the Safety and Pharmacokinetics of Oral Dabigatran Etextilate in Patients after Heart Valve Replacement (RE-ALIGN)*, estudo randomizado de fase II, avaliou o uso do dabigatrano em pacientes com válvulas cardíacas mecânicas, e teve a duração de 12 semanas. Os pacientes (n=252) foram divididos em dois grupos num *ratio* de 2:1: um recebeu doses variáveis de dabigatrano (150, 220 ou 300 mg *bid*) consoante o estado da função renal, o grupo de controlo recebeu varfarina de maneira a atingir um RNI de 2-3 ou 2,5-3,5 consoante o risco tromboembólico. O estudo terminou prematuramente devido a um elevado número de eventos tromboembólicos e hemorrágicos no grupo do dabigatrano. Assim, os resultados do estudo demonstram que o dabigatrano não é apropriado como alternativa à varfarina na prevenção de TEV em pacientes com válvulas cardíacas mecânicas, uma vez que o mecanismo de ação é diferente. O uso do dabigatrano revelou não trazer nenhum benefício e foi associado a elevado risco hemorrágico (Eikelboom *et al*, 2013).

## 5.2.INIBIDORES DIRETOS DO FATOR Xa (IDXa)

O fator Xa é um fator de coagulação chave na cascata da coagulação. Este fator integra o complexo protrombinase, que permite a conversão de pró-trombina em trombina. Esta reação, na presença do fator XIII, conduz à produção de fibrina estável (Jimenez *et al*, 2012).

Os inibidores do fator Xa podem ser diretos ou indiretos. Estes últimos exercem a sua ação por ligação à AT, inibindo, desta forma, a catalisação do fator Xa. Neste grupo de fármacos incluem-se o fondaparinux e o idraparinux.

Os IDXa são pequenas moléculas sintéticas que se ligam seletiva, direta, reversível e competitivamente ao local ativo do fator Xa, tanto na sua forma livre como na complexada com o fator Va ou na forma ligada às plaquetas, bloqueando a sua ação com os seus substratos, sem interferir com a AT (Wong *et al*, 2010). Os fármacos aprovados pela AEM para este grupo são o rivaroxabano (Xarelto®) (aprovação em 2008 (AEM – Xarelto, 2013) e posteriormente, em 2011, pela FDA (FDA News Release – Xarelto®, 2011)) e o apixabano (Eliquis®) (aprovação em 2011 (AEM – Eliquis®, 2014) e posteriormente, em 2012, pela FDA (FDA News Release – Eliquis®, 2012)). Muito recentemente, em Junho de 2015, a AEM aprovou a introdução de um novo fármaco desta classe – edoxabano (Lixiana®) (AEM – Lixiana®, 2015), já aprovado pela FDA desde o início do ano com o nome de Savaysa® (FDA News Release – Savaysa®, 2015).

### 5.2.i) Rivaroxabano

O rivaroxabano é um inibidor direto, reversível e altamente seletivo do fator Xa de administração oral.

A sua biodisponibilidade absoluta é dose-dependente, sendo de 80-100% para uma dose de 10 mg em jejum e de 66% para uma dose de 20 mg. No entanto, a ingestão concomitante de alimentos atrasa e aumenta a sua absorção, sendo por isso recomendada a administração do fármaco com as refeições. É rapidamente absorvido, atingindo concentrações plasmáticas máximas 2-4h após a ingestão, e a sua semivida é

de 5-9h em jovens adultos, mas de 11-13h em idosos (De Catarina *et al*, 2012) (Figura 8). É praticamente insolúvel, apresentando alta capacidade de ligação às proteínas do plasma, pelo que não é dialisável (Kubitza, 2006; Perzborn, 2010).

Aproximadamente dois terços do fármaco são metabolizados no fígado, por mecanismos dependentes ou não das enzimas do citocromo P450.

É também um substrato para a glicoproteína-P o que, em combinação com a sua metabolização pelo citocromo P450, faz com que esteja sujeito a muitas interações com fármacos e alimentos. Assim como o dabigatrano, não deve ser coadministrado com fármacos como antimicóticos azóis, rifampicina e alguns antiepilépticos (De Caterina *et al*, 2012).

É excretado predominantemente na urina (66%) e o restante nas fezes, logo deve ser evitado em indivíduos com doença hepática e/ou renal significativas (Weinz *et al*, 2009).

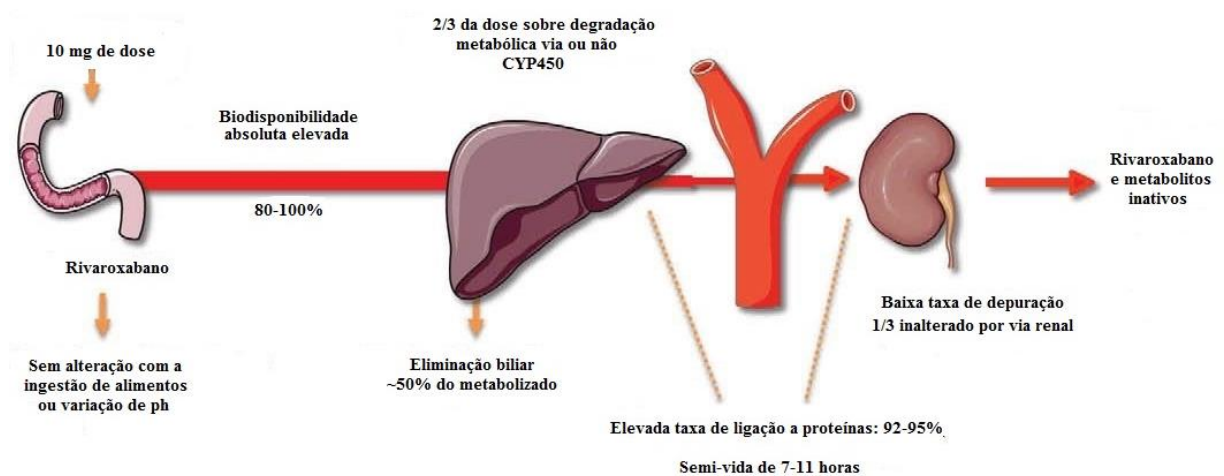


Figura 8 - Farmacocinética do rivaroxabano (adaptado de Silva, 2012).

O rivaroxabano pode ser administrado em doses fixas e não necessita de monitorização, porque tanto a farmacocinética como a farmacodinâmica são previsíveis e independentes de características como idade, peso e género.

Está indicado na prevenção primária de TEV em doentes adultos submetidos a artroplastia eletiva total da anca ou do joelho (10 mg uma vez ao dia); no tratamento do tromboembolismo agudo (de início, 15 mg duas vezes ao dia nas primeiras 3 semanas,

depois 20 mg, uma vez por dia para continuação do tratamento); na redução do risco de AVC e embolismo sistémico em doentes com FA não valvular (20 mg uma vez ao dia) (Infarmed, 2015).

Em caso de sobredosagem, está recomendada a administração oral de carvão ativado para absorver o fármaco ativo no estômago e a administração de fatores da coagulação poderá reverter os seus efeitos; a hemodiálise não é eficaz (Eriksson *et al*, 2009). O rivaroxabano prolonga o RNI, com uma sensibilidade dependente do reagente que se usa. A inibição do fator Xa poderá ser o marcador mais eficaz para avaliar a concentração plasmática de rivaroxabano. (Galanis *et al*, 2011).

De momento, ainda não existe nenhum antídoto ou agente reversor para o rivaroxabano aprovado pela FDA nem pela AEM, no entanto, um novo fármaco – Andexanet alfa – revelou resultados promissores nos ensaios clínicos de fase I e II a que já foi submetido (Drug News, 2014).

#### 5.2.ii) Avaliação da eficácia e segurança do rivaroxabano

##### ➤ Pacientes sujeitos a artroplastia eletiva da anca ou joelho

Os estudos *Regulation of Coagulation in Orthopedic Surgery to Prevent Deep Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism* (RECORD) de fase III, avaliaram a eficácia e segurança do rivaroxabano em comparação com a enoxaparina em mais de 12000 pacientes submetidos a cirurgia à anca ou joelho. Nos 4 estudos realizados, a dose de rivaroxabano foi de 10 mg uma vez ao dia. Nos 3 primeiros estudos a dose de enoxaparina foi a aprovada pela AEM (40 mg uma vez ao dia) enquanto que no 4º estudo foi utilizada a dose aprovada pela FDA (30 mg bid). O *outcome* primário de eficácia (taxa total de efeitos) em todos os estudos era composto por TVP sintomática e assintomática, EP não fatal, e morte por alguma causa durante o tratamento (Tabelas 7 e 8) (Turpie *et al*, 2009).

No estudo RECORD 1, que incluiu 4541 pacientes submetidos a cirurgia à anca e com uma duração de tratamento de 31 a 39 dias, o rivaroxabano reduziu significativamente a taxa total de efeitos quando comparado com a enoxaparina (1,1 e 3,7% respetivamente)

Eriksson *et al*, 2008). No RECORD 2, que envolveu 2509 pacientes também submetidos a cirurgia à anca e com um tratamento durante 31-39 dias com rivaroxabano, este reduziu significativamente a taxa total de efeitos quando comparado com um tratamento de 10-14 dias com a enoxaparina seguido de 21-25 dias com um placebo (2,0 e 9,3% respectivamente) (Kakkar *et al*, 2008). O estudo RECORD 3, com 2531 pacientes submetidos a cirurgia ao joelho, teve uma duração de tratamento de 10-14 dias, e demonstrou que o rivaroxabano reduziu significativamente a taxa total de efeitos quando comparado com a enoxaparina (9,6 e 18,9% respectivamente) (Lassen *et al*, 2008). Finalmente, no estudo RECORD 4, que envolveu 3148 pacientes submetidos a cirurgia ao joelho, um tratamento de 10-14 dias com o rivaroxabano demonstrou reduzir a taxa total de efeitos quando comparado com a enoxaparina 30 mg *bid* (6,9 e 10,1% respectivamente) (Turpie *et al*, 2009). Tanto no RECORD 2 como no RECORD 3, o rivaroxabano reduziu significativamente a incidência de TEV sintomático quando comparado com a enoxaparina (Kakkar *et al*, 2008; Lassen *et al*, 2008). Também ficou demonstrado que o rivaroxabano não aumentou o número de hemorragias *major* em qualquer um dos estudos, no entanto, um conjunto de amostras referentes ao RECORD 4 revelou um pequeno aumento, mas significativo, de hemorragias *minor* com o rivaroxabano (Turpie *et al*, 2009).

Tabela 7 - Estudos RECORD (adaptado de Galanis *et al*, 2011).

<b>Pontos-chave</b>	<b>RECORD 1</b> (n=4541)	<b>RECORD 2</b> (n=2509)	<b>RECORD 3</b> (n=2531)	<b>RECORD 4</b> (n=3148)
<b>Cirurgia</b>	Substituição da anca	Substituição da anca	Substituição do joelho	Substituição do joelho
<b>Rivaroxabano</b>	10 mg uma vez ao dia	10 mg uma vez ao dia	10 mg uma vez ao dia	10 mg uma vez ao dia
<b>Primeira dose de rivaroxabano</b>	6-8 h após a cirurgia	6-8 h após a cirurgia	6-8 h após a cirurgia	6-8 h após a cirurgia
<b>Comparador</b>	Enoxaparina 40 mg uma vez ao dia, iniciada 12 h antes da cirurgia	Enoxaparina 40 mg uma vez ao dia, iniciada 12 h antes da cirurgia	Enoxaparina 40 mg uma vez ao dia, iniciada 12 h antes da cirurgia	Enoxaparina 30 mg <i>bid</i> , iniciada 12 h antes da cirurgia
<b>Duração da profilaxia</b>	34 dias	34 dias com o rivaroxabano e 12 dias com a enoxaparina	12 dias	11 dias

<b>Outcome primário</b>	TVE + morte	TVE + morte	TVE + morte	TVE + morte
<b>Conclusão</b>	Rivaroxabano superior	Rivaroxabano superior	Rivaroxabano superior	Rivaroxabano superior

Tabela 8 - Rivaroxabano: *outcomes* dos estudos (adaptado de Galanis *et al*, 2011).

Estudo	Outcome primário		Hemorragias major	
	Rivaroxabano (%)	Enoxaparina (%)	Rivaroxabano (%)	Enoxaparina (%)
<b>RECORD 1</b>	1,1	3,7	0,3	0,1
<b>RECORD 2</b>	2	9,3	<0,1	<0,1
<b>RECORD 3</b>	9,6	18,9	0,6	0,5
<b>RECORD 4</b>	6,9	10,1	0,7	0,3

➤ Tratamento de TEV

O rivaroxabano foi avaliado num estudo aberto, randomizado e de não-inferioridade para o tratamento de TVP agudo sintomático designado de *Oral Direct Factor Xa Inhibitor Rivaroxaban in Patients with Acute Symptomatic Deep Vein Thrombosis or Pulmonary Embolism* (EINSTEIN-DVT). Foi comparado o rivaroxabano (15 mg *bid* durante 3 semanas seguido de 20 mg uma vez ao dia) com a enoxaparina seguida de AVK e avaliado ao fim de 3, 6 e 12 meses. Em paralelo foi realizado um estudo duplamente-cego, randomizado e de superioridade, que comparou o rivaroxabano (20 mg uma vez ao dia) com um placebo e avaliado ao fim de 6 e 12 meses, para tratamento de TEV. 3449 pacientes foram distribuídos pelos 2 grupos, onde 1731 receberam o rivaroxabano e 1718 receberam a enoxaparina seguida de AVK (Tabelas 9 e 10). O rivaroxabano revelou uma eficácia não inferior no que respeita ao *outcome* primário. Ocorreram 36 efeitos (2,1%) no grupo do rivaroxabano e 51 (3,0%) no grupo da enoxaparina seguida de AVK. As hemorragias *major* e *minor* mas clinicamente relevantes ocorreram em 8,1% dos pacientes em cada um dos grupos. No estudo de tratamento continuado 602 pacientes receberam rivaroxabano e 594 placebo. O rivaroxabano obteve uma eficácia superior com 8 efeitos (1,3%) contra 42 (7,1%) no grupo do placebo. 4 pacientes no grupo do rivaroxabano registaram hemorragias major

(0,7) enquanto que nenhum dos pacientes do grupo do placebo o registou (The Einstein Investigators *et al*, 2010).

Tabela 9 - Tratamento de TEV com rivaroxabano (adaptado de The Einstein Investigators *et al*, 2010).

<b>Outcomes</b>	<b>Rivaroxabano (n=1731)</b>	<b>Enoxaparina + AVK (n=1718)</b>
<b>TEV recorrente</b>	36 (2,1%)	51 (3,0%)
<b>Hemorragias major e minor</b>	139 (8,1%)	138 (8,1%)

Tabela 10 - Tratamento continuado de TEV com rivaroxabano (adaptado de The Einstein Investigators *et al*, 2010).

<b>Outcomes</b>	<b>Rivaroxabano (n=602)</b>	<b>Placebo (n=594)</b>
<b>TEV recorrente</b>	8 (1,3%)	42 (7,1%)
<b>Hemorragias major e minor</b>	4 (0,7%)	0 (0%)

➤ Prevenção em pacientes com FA não-valvular

O *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) (Pate M. *et al*; 2011) consistiu num ensaio clínico randomizado fase III, prospetivo, randomizado, multicêntrico e duplamente cego, designado para comparar a eficácia do inibidor do fator Xa – rivaroxabano - com a varfarina na prevenção de AVC e embolismo sistémico em pacientes com FA não-valvular e com risco moderado a elevado de ocorrência de AVC. Os 14264 participantes do estudo foram randomizados em dois grupos distintos: num dos grupos os pacientes recebiam uma dose diária de 20mg de rivaroxabano (15 mg em pacientes com ClCr entre 30-49 mL/min) e os restantes pacientes recebiam uma dose ajustada de varfarina para atingir um RNI-alvo de 2.5 (intervalo de 2.0-3.0). Dos pacientes alocados no grupo da

varfarina, verificou-se que estes alcançaram um RNI dentro do intervalo terapêutico em 55% do tempo do estudo.

A análise primária foi previamente especificada para ser realizada na população *per-protocolo*, que incluiu todos os pacientes que receberam, pelo menos, uma dose de um dos fármacos envolvidos no estudo, que não tiveram nenhuma violação *major* do protocolo e que foram seguidos para a ocorrência de eventos enquanto recebiam o respectivo fármaco, ou até dois dias após a sua descontinuação. Se a não-inferioridade fosse comprovada neste grupo de pacientes, seria conduzido um teste para provar a superioridade, na “*população de segurança*”, que incluiu pacientes que receberam, pelo menos, uma dose dos fármacos em estudo e que foram seguidos para a ocorrência de eventos, independentemente da adesão ao protocolo, durante o período em que recebiam o fármaco em questão. Testes para inferioridade e superioridade também foram conduzidos na população *intention-to-treat* (ITT), que inclui todos os pacientes que foram randomizados e seguidos para a ocorrência de eventos durante o tratamento ou antes de descontinuação prematura.

Na população *per-protocolo*, verificou-se a ocorrência de AVC ou embolismo sistêmico em 188 pacientes do grupo do rivaroxabano (1.7%) e em 241 pacientes do grupo da varfarina (2.2%). Na *população de segurança*, o *outcome* primário ocorreu em 189 pacientes do grupo do rivaroxabano (1.7%) e em 243 pacientes do grupo da varfarina (2.2%). Nos pacientes da população ITT, os efeitos primários ocorreram em 269 pacientes do grupo do rivaroxabano (2.1%) e em 306 pacientes tratados com varfarina (2.4%).

No que diz respeito ao *outcome* de segurança, constatou-se que a ocorrência de hemorragias *major* ou de hemorragias *minor* clinicamente relevante se desenvolveu em 14.9% dosos pacientes tratados com rivaroxabano e em 14.5% dos pacientes do grupo da varfarina. Esta diminuição da ocorrência de hemorragia fatal ou em locais anatómicos críticos no grupo do rivaroxabano deveu-se, principalmente, à diminuição das taxas de ocorrência de AVC hemorrágico, bem como de outras hemorragias intracranianas.

A não inferioridade do rivaroxabano em relação à varfarina foi provada tanto na análise primária realizada na população *per-protocolo* como na *população intention-to-treat*, ao

passo que a superioridade do mesmo apenas se verificou na *população de segurança* (Patel *et al*, 2011; Manesh *et al*, 2011).

### 5.2.iii) Apixabano

O apixabano é um inibidor direto, reversível e altamente seletivo do fator Xa de administração oral.

A concentração plasmática é máxima 3 a 4h após a administração oral e tem uma biodisponibilidade de cerca de 50% para doses de 10 mg, uma vez que é altamente ligável às proteínas do plasma tendo, por isso, um baixo volume de distribuição. A sua absorção é independente da administração de alimentos. Tem uma semivida de 8 a 15h e, normalmente, a sua dose é distribuída em duas tomas diárias (Figura 9).

É metabolizado no fígado, sendo que cerca de um terço é por mecanismos dependentes do citocromo P450 e é também um substrato da glicoproteína-P; no entanto, pensa-se que o seu potencial para modificar a atividade do citocromo seja mínimo (Wong *et al*, 2011). Apenas está contraindicada a sua utilização com potentes indutores (rifampicina, fenitoina, carbamazepina, fenobarbitol) ou inibidores (antimicóticos azólicos, inibidores da protease do VIH) do citocromo P-450 e da glicoproteína-P (De Caterina *et al*, 2012).

Tem várias vias de eliminação: aproximadamente 25% do fármaco é eliminado inalterado por via renal e mais de 50% nas fezes. Isto sugere que mesmo doentes com função renal ou hepática moderadamente alterada poderão usufruir deste anticoagulante (Riva, 2012).

Tal como os restantes novos fármacos, não requer monitorização do seu efeito terapêutico (Becker *et al*, 2011).

O apixabano está indicado na prevenção do TEV em adultos submetidos a uma cirurgia de substituição da anca ou do joelho (2,5 mg duas vezes ao dia); na prevenção de AVCs e da formação de embolismo em adultos que apresentem FA não-valvular (5 mg duas vezes ao dia); e no tratamento da TVP e de EP (10 mg duas vezes ao dia na primeira semana, seguida de 5 mg duas vezes ao dia) e prevenção da recorrência destas patologias em adultos (2,5 mg duas vezes ao dia) (AEM – Eliquis®, 2014).

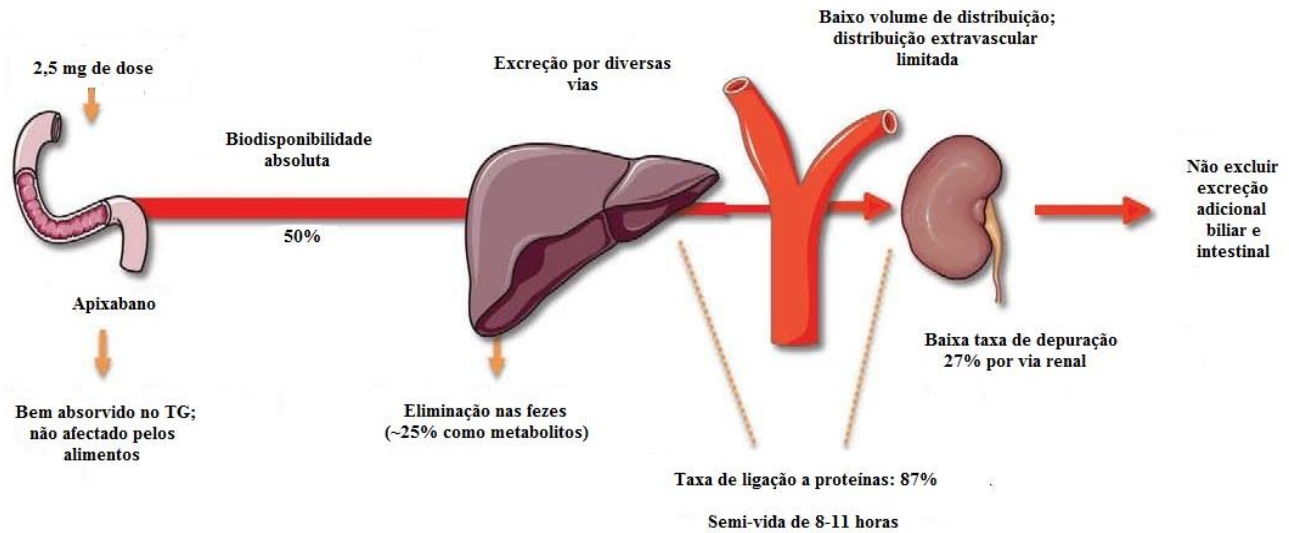


Figura 9 - Farmacocinética do apixabano (adaptado de Silva, 2012).

Em caso de sobredosagem dever-se-á proceder de forma semelhante como para o rivaroxabano, uma vez que atuam da mesma forma (Eriksson *et al*, 2009). Em voluntários saudáveis, o RNI e o APTT revelaram-se dependentes da dose administrada (aumento com o aumento da dose) e correlacionados com a concentração plasmática do fármaco. No entanto, o impacto é mínimo quando o rivaroxabano se encontra em concentrações terapêuticas. A inibição do fator Xa aparenta ser sensível para detetar a presença do fármaco (Galanis *et al*, 2011).

Tal como o rivaroxabano, ainda se encontra em estudo um antídoto ou agente reversor eficaz em caso de hemorragia severa (Drug News).

#### 5.2.iv) Avaliação da eficácia e segurança do apixabano

##### ➤ Pacientes sujeitos a artroplastia eletiva da anca ou joelho

Com base em resultados de um estudo de fase II, o *Apixaban for the prevention of thrombosis-related events* (ADVANCE), estudo de fase 3, comparou os efeitos da administração de apixabano (2,5 mg duas vezes ao dia) com a enoxaparina, em

pacientes submetidos a cirurgia ao joelho. Para ambos os ensaios, o *outcome* primário de eficácia era composto por TVP sintomática e assintomática, EP não fatal, e morte por alguma causa durante o tratamento (Tabelas 11 e 12) (Lassen *et al*, 2009); Lassen *et al*, 2010). No estudo ADVANCE 1, que incluiu 3195 pacientes seguidos durante 10-14 dias, o apixabano foi comparado com a enoxaparina, 30 mg *bid*. O apixabano demonstrou obter uma eficácia similar à enoxaparina, com uns valores de *outcome* primário de 9,0 e 8,8% respetivamente. A taxa de hemorragias *major* foi de 0,7% com o apixabano e de 1,4% com a enoxaparina. Apesar de a eficácia ser similar, o apixabano não atingiu o objetivo inicial de não inferioridade em relação à taxa total de eventos (Lassen *et al*, 2009). O estudo ADVANCE 2, que envolveu 3057 pacientes, comparou a mesma dose de apixabano, durante os mesmos dias, mas com uma dose de enoxaparina de 40 mg uma vez ao dia. Neste estudo, o apixabano reduziu significativamente a taxa total de efeitos quando comparado com a enoxaparina (15,1 e 24,4% respetivamente) e foi associado a complicações hemorrágicas *major* menores (0,6 e 0,9% respetivamente) (Lassen *et al*, 2010).

Tabela 11 - Estudos ADVANCE (adaptado de Lassen *et al*, 2009; Lassen *et al*, 2011).

Pontos-chave	ADVANCE 1 (n=3195)	ADVANCE 2 (n=3057)
<b>Cirurgia</b>	Substituição do joelho	Substituição do joelho
<b>Apixabano</b>	2,5 mg <i>bid</i>	2,5 mg <i>bid</i>
<b>Primeira dose de apixabano</b>	12-24 h após cirurgia	12-24 h após cirurgia
<b>Comparador</b>	Enoxaparina 30 mg <i>bid</i> , iniciada 12-24 h após cirurgia	Enoxaparina 40 mg uma vez ao dia, iniciada 12 h antes cirurgia
<b>Duração da profilaxia</b>	10-14 dias	10-14 dias
<b>Outcome primário</b>	TVP + morte	TVP + morte
<b>Conclusão</b>	Apixabano inferior à enoxaparina	Apixabano não inferior à enoxaparina

Tabela 12 - Apixabano: *outcomes* dos estudos (adaptado de Lassen *et al*, 2009; Lassen *et al*, 2011).

Estudo	Outcome primário		Hemorragias <i>major</i>	
	Apixabano (%)	Enoxaparina (%)	Apixabano (%)	Enoxaparina (%)
<b>ADVANCE 1</b>	9	8,8	0,7	1,4
<b>ADVANCE 2</b>	15	24	0,6	0,9

➤ Tratamento de TEV

Num estudo Botticelli, *Oral Direct Factor Xa-inhibitor Apixaban in Patients With Acute Symptomatic Deep-vein Thrombosis-The Botticelli DVT Study*, com uma dose variável de apixabano, 520 pacientes com TVP sintomática nas extremidades inferiores foram distribuídos por 4 grupos, onde receberam respectivamente: HBPM seguida de um AVK, 5 mg *bid*, 10 mg *bid* e 20 mg uma vez ao dia de apixabano, durante 84-91 dias. O *outcome* primário de eficácia era composto por TEV recorrente sintomática ou assintomática. O *outcome* de segurança incluía hemorragias *major* e *minor* clinicamente relevantes (Tabela 13). O *outcome* primário ocorreu em 17 dos 358 pacientes tratados com apixabano (4,7%) e em 5 dos 118 tratados com HBPM seguida de AVK (4,2%). Não foram observadas diferenças entre os grupos de apixabano em termos de eficácia e não houve evidência de uma relação dose-resposta. O principal *outcome* de segurança ocorreu em 28 dos 385 tratados com apixabano (7,3%) e em 10 dos 126 tratados com HBPM seguida de AVK (7,9%). Assim como no *outcome* de eficácia, também aqui não foram observadas diferenças entre os grupos de apixabano (Botticelli Investigators *et al*, 2008).

Tabela 13 - Estudo Botticelli (adaptado de Galanis *et al*, 2011).

<i>Outcomes</i>	Apixabano 5 mg (n=130)	Apixabano 10 mg (n=134)	Apixabano 20 mg (n=128)	HBPM/AVK (n=128)
<b>Outcome primário</b>	6%	5,6%	2,6%	4,2%
<b>Hemorragias major</b>	0,008%	0%	0,016%	0%

➤ Prevenção em pacientes com FA não-valvular

O *Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation* (ARISTOTLE), um ensaio clínico fase III, prospetivo, randomizado, multicêntrico, duplamente cego e com duplo placebo, foi realizado com o objetivo de determinar se o apixabano é não-inferior à varfarina na prevenção de AVC ou embolismo sistêmico em pacientes com FA não-valvular e, pelo menos, mais um fator

de risco para a ocorrência de eventos tromboembólicos. Foram randomizados 18201 pacientes em dois grupos principais: 5mg de apixabano *bid* (ou 2.5 mg em pacientes com  $\geq 2$  dos seguintes critérios: idade  $\geq 80$  anos; peso corporal  $\leq 60$ kg; nível de creatinina sérica  $\geq 1.5$  mg/dL) ou varfarina com dose ajustada para atingir um RNI-alvo de 2.0-3.0. Os pacientes randomizados no grupo da varfarina atingiram um RNI dentro no intervalo terapêutico em 66% do tempo do estudo.

O *outcome* primário (AVC ou embolismo sistêmico) ocorreu em 212 pacientes no grupo do apixabano (1.27%) e em 265 dos pacientes a receber varfarina (1.6%). O apixabano não só provou ser não-inferior à varfarina, mas também superior a este anticoagulante. Verificou-se, ainda, que a taxa de AVC hemorrágico foi 49% mais baixa no grupo do apixabano e que a taxa de AVC isquêmico ou incerto também foi cerca de 8% inferior no grupo deste inibidor do FXa.

No que diz respeito ao *outcome* de segurança primário (hemorragia *major*), esta ocorreu em 327 dos pacientes randomizados no grupo do apixabano (2.13%) e em 462 pacientes do grupo da varfarina (3,09%). A taxa de mortalidade relativa a qualquer causa foi inferior no grupo do apixabano em relação ao grupo da varfarina (3.52% vs 3.94%).

Um fator que pode condicionar os resultados apresentados pelo estudo (e que acontece também em todos os outros estudos em que é administrada varfarina ao pacientes), é o fato de os pacientes se encontrarem no intervalo de RNI terapêutico apenas durante 66% do tempo do estudo; esta percentagem é particularmente baixa, tendo em conta que é possível alcançar um RNI terapêutico em 76% do tempo nos pacientes tratados com varfarina na Europa. Este dado faz com que, deste ponto de vista, o estudo ARISTOTLE tenha comparado o tratamento com apixabano com pacientes tratados com varfarina mal controlados (Granger, 2011).

O apixabano também foi comparado diretamente com os anti-agregantes plaquetários no ensaio *Apixaban Versus Acetylsalicylic Acid to Prevent Stroke in Atrial Fibrillation Patients who have Failed or are Unsuitable for Vitamin K Antagonist Treatment* (AVERROES). Em um ensaio clínico de fase III, prospetivo, randomizado, multicêntrico, duplamente cego e com duplo placebo, 5599 pacientes com FA e risco aumentado de AVC incompatíveis ou relutantes em realizar tratamento com AVK, foram randomizados para receber 5 mg *bid* de apixabano (ou dose reduzida (2.5mg) em casos selecionados) ou aspirina 81-324mg diariamente. O ensaio foi interrompido

prematuramente, aproximadamente 1 ano após o seu início, devido aos claros benefícios do apixabano. O apixabano mostrou-se superior à aspirina em relação ao *outcome* primário de AVC ou embolismo sistémico (1.6% vs 3.7%) e também se associou a uma redução da taxa de mortalidade (3.55 vs 4.4%), sem se associar a um risco aumentado de hemorragia *major* (1.4% vs 1.2%) (Stuart *et al*, 2011).

## VI. COMPARAÇÃO ENTRE A VARFARINA E OS NOVOS ANTICOAGULANTES ORAIS

A tabela 14 apresenta um resumo das principais características da varfarina e dos novos anticoagulantes orais, de forma a ser possível efetuar uma comparação entre eles.

Tabela 14 - Comparação entre a varfarina e os novos anticoagulantes orais.

	<b>Varfarina</b>	<b>Dabigatrano</b>	<b>Rivaroxabano</b>	<b>Apixabano</b>
<b>Mecanismo de ação</b>	Antagonista da vitamina K	Inibidor direto da trombina	Inibidor direto do fator Xa	Inibidor direto do fator Xa
<b>Locais de ação</b>	Fatores II, VII, IX e X Proteínas C e S	Trombina	Fator Xa	Fator Xa
<b>Biodisponibilidade oral</b>	~100%	6,5%	80-100%	50%
<b>Volume de distribuição</b>	8 L	50-70 L	50 L	21 L
<b>Semi-vida</b>	20-60 horas	12-14 horas	7-11 horas	8-15 horas
<b>Metabolismo/Excreção</b>	90-100% renal	80% renal	33% renal; 66% hepática	25% renal; >50% fecal
<b>Ligação a proteínas</b>	>95%	35%	>90%	87%
<b>Necessidade de monitorização</b>	Regular de RNI	Não	Não	Não
<b>Custos</b>	0,0813-0,115 €/comprimido + custos do RNI regular	1,2515-1,587 €/comprimido	2,4469-2,7893 €/comprimido	1,2375-1,34 €/comprimido

## VII. ANÁLISE DO CUSTO-EFETIVIDADE NOS NOVOS ANTICOAGULANTES ORAIS

Os novos anticoagulantes orais são opções emergentes para a prevenção e tratamento das doenças tromboembólicas. São cada vez mais usados na prática clínica pela facilidade do seu uso e pelos seus benefícios clínicos, mas a sua utilização mais generalizada carece de demonstração de custo-efetividade (Ferreira *et al*, 2015). A análise custo-efetividade é uma ferramenta que visa comparar o custo de uma intervenção de saúde com os ganhos em saúde esperados. Esta intervenção pode ser entendida como qualquer atividade que usa recursos financeiros ou humanos e que tem como objetivo melhorar a saúde (Bodrogi *et al*, 2010).

O objetivo do estudo *A Review Cost Effectiveness of Novel Oral Anticoagulant Drugs* (AFFORD) consistiu na realização de uma revisão sistemática dos estudos de custo-efetividade dos novos anticoagulantes orais, dabigatrano, rivaroxabano e apixabano, na prevenção AVC na FA não valvular e descrever os resultados principais.

Foi realizada uma revisão sistemática da literatura nas bases de dados Pubmed, Embase, Scopus, Cochrane e Web of Knowledge, para identificar todos os estudos de custo-efetividade dos novos anticoagulantes orais em todas as suas indicações clínicas.

A pesquisa selecionou 27 estudos (11 da Europa, 10 dos Estados Unidos da América, 3 do Canadá, 2 da China e 1 da África do Sul), 18 com dabigatrano, 3 com apixabano, 2 com rivaroxabano e 4 com pelo menos dois destes fármacos. Os resultados principais incluíram os rácios custo-efetividade incremental por anos de vida ajustados pela qualidade, comparações com o limite pré-fixado à disponibilidade a pagar e análises de sensibilidade que revelaram custo-efetividade ou dominância dos novos anticoagulantes orais.

Perante os resultados obtidos, o estudo AFFORD demonstrou que os novos anticoagulantes orais são custo-efetivos em comparação com as estratégias antitrombóticas convencionais, apesar de o seu elevado custo. Esta relação é verdadeira quer nos mais diversos contextos geográficos e sociais quer adotando diferentes metodologias de análise farmacoeconómica (Ferreira *et al*, 2015).

## VIII. CONCLUSÃO

Apesar dos recentes desenvolvimentos na área da prevenção/tratamento das doenças tromboembólicas, as taxas de morbidade e mortalidade associadas às doenças cardiovasculares permanecem elevadas.

Os anticoagulantes orais são dos fármacos mais administrados em todo o mundo, sendo os AVK os anticoagulantes de escolha para a trombopprofilaxia a longo-prazo. Apesar da sua eficácia e do conhecimento aprofundado das suas propriedades farmacocinéticas/farmacodinâmicas, o seu uso mantém-se limitado pela estreita margem terapêutica, apesar da monitorização regular. Assim, há uma necessidade de terapias antitrombóticas com biodisponibilidade oral, mais seguras, eficazes e convenientes.

A farmacologia na área da anticoagulação oral está, atualmente, em grande expansão e a sua estratégia tem sido o desenvolvimento de novos fármacos inibidores seletivos de um fator da coagulação específico. Entre estes incluem-se o IDT dabigatano etexilato e os IDXa rivaroxabano e apixabano. Os IDT foram projetados com base no facto de a trombina ser um fator da coagulação chave na formação e estabilização do trombo. No entanto, teoricamente, a inibição direta do FXa poderá ser mais eficaz e segura, pois inibe a coagulação sanguínea sem interferir na hemostase primária. Por este motivo, atualmente, a lista de fármacos IDXa em estudo é extensa.

Com um perfil farmacocinético previsível, de administração oral, sem necessidade de monitorização laboratorial e sem interações alimentares, estes novos fármacos demonstraram, nos vários estudos já realizados, serem tão eficazes e seguros como os anticoagulantes clássicos, nomeadamente a varfarina. Com base nestes estudos, foram aprovados pela AEM e pela FDA como prevenção de TEV em pacientes sujeitos a artroplastia eletiva à anca ou joelho, tratamento de TEV e prevenção em pacientes com FA não-valvular.

No entanto, ainda muito está por explorar, nomeadamente a segurança destes novos fármacos a longo-prazo e também qual deles será o melhor para as variadas doenças e circunstâncias.

Apesar de ser evidente que os paradigmas da anticoagulação oral estão a mudar, o desenvolvimento da investigação nesta área é essencial, para que novas indicações e novos conceitos terapêuticos sejam introduzidos, e possam vir a contribuir para melhorar a segurança e o prognóstico dos doentes.

## IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Agência Europeia do Medicamento – Eliquis® (2014). Resumo do Relatório Público Europeu de Avaliação (EPAR) destinado ao público. Disponível em [http://www.ema.europa.eu/docs/pt\\_PT/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/002148/WC500107773.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002148/WC500107773.pdf). Consultado em 06/09/2015.

Agência Europeia do Medicamento – Lixiana® (2015). Resumo do EPAR destinado ao público. Disponível em [http://www.ema.europa.eu/docs/pt\\_PT/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/002629/WC500189048.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002629/WC500189048.pdf). Consultado em 11/10/2015.

Agência Europeia do Medicamento – Pradaxa® (2015). Resumo do EPAR destinado ao público. Disponível em [http://www.ema.europa.eu/docs/pt\\_PT/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/000829/WC500041060.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000829/WC500041060.pdf). Consultado em 06/09/2015.

Agência Europeia do Medicamento – Xarelto® (2013). Resumo do EPAR destinado ao público. Disponível em [http://www.ema.europa.eu/docs/pt\\_PT/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/000944/WC500057109.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000944/WC500057109.pdf). Consultado em 06/09/2015.

Aguiar, C *et al.* (2009). *Terapêutica antitrombótica na fibrilação auricular*. Coordenação Nacional para as Doenças Cardiovasculares.

Aguiar, C. (2012). Prevenção do tromboembolismo na fibrilhação auricular. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, Volume 31 (Supl. I), pp. 17-26.

Alban, S. (2008). Pharmacological Strategies for Inhibition of Thrombin Activity. *Curr Pharm Des*, Volume 14, pp.1152-1175.

Alexander, J., Singh, K. (2005). Inhibition of factor Xa: a potential target for the development of new anticoagulants. *Am J Cardiovasc Drugs*, Volume 5, pp.279-290.

Bates, S., Ginsberg, J. (2004). Treatment of deep-vein thrombosis. *N Engl J Med*, Volume 351, pp.268-277.

Bauer, K. (2006). New anticoagulants: anti IIa vs anti Xa - is one better? *J Thromb Thrombolysis*, Volume 21, pp.67-72.

Bauer, K.A. (2006). New anticoagulants: anti IIa vs anti Xa - is one better? *J Thromb Thrombolysis*, Volume 21, pp. 67-72.

Becker R.C. *et al.* (2011). Chromogenic laboratory assays to measure the factor Xa-inhibiting properties of apixaban--an oral, direct and selective factor Xa inhibitor. *J Thromb Thrombolysis*, Volume 32, pp.183-187.

Bodrogi, J; Kaló, Z. (2010). Principles of pharmacoeconomics and their impact on strategic imperatives of pharmaceutical research and development. *Br J Pharmacol*, Volume 159, pp.1367-1373.

Bonhorst, D. *et al.* (2010). Prevalence of atrial fibrillation in the Portuguese population aged 40 and over: the FAMA study. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, Volume 29, pp. 331-350.

Bonhorst, D. *et al.* (2010). Epidemiologia da Fibrilhação Auricular. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, Volume 29, pp.1207-1217.

Botticelli Investigators, *et al.* (2008). Efficacy and safety of the oral direct factor Xa inhibitor apixaban for symptomatic deep vein thrombosis The Botticelli DVT dose-ranging study. *J Thromb Haemost*, Volume 6, pp.1313-1318.

Bounameaux, H. (2009). The novel anticoagulants: entering a new era. *Swiss Med Wkly*. Volume 139, pp.60-64.

Campos, M., Gonçalves, I. (2010). O sistema hemostático. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, Volume 29 (Supl.II), pp.7-13.

Cohen, A., Tapson, V., Bergmann, J. (2008). Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study. *Lancet*, Volume 371, pp. 387-394.

Connolly, S. *et al.* (2009). Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, Volume 361, pp.1139-1151.

De Caterina, R. *et al.* (2012). New oral anticoagulants in atrial fibrillation and acute coronary syndromes: ESC Working Group on Thrombosis-Task Force on Anticoagulants in Heart Disease position paper. *J Am Coll Cardiol*, Volume 59, pp.1413-1425.

Diener, M. (2012). Dabigatran etexilate for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: Resolving uncertainties in routine practice. *Schattauer*, Volume 107, pp. 1-10.

Drug News (2014). Possível antídoto poderia ajudar pacientes com sangue mais fino em situações de emergência. Disponível em <https://www.drugnews.net/news/antidote-xarelto-blood-thinner-patients-emergency/>. Consultado em 17/10/2015.

Eikelboom, J., *et al.* (2013). Dabigatran versus warfarine in patients with mechanical heart valves. *N Eng J Med*, Volume 369, pp.1206-1214.

Eikelboom, J., Weitz, J.I. (2010). New anticoagulants. *Circulation*, Volume 121, pp.1523-1532.

Eriksson, B., Quinlan, D., Weitz, J. (2009). Comparative pharmacodynamics and pharmacokinetics of oral direct thrombin and factor xa inhibitors in development. *Clinical pharmacokinetics*, Volume 48, pp.1-22.

Eriksson, B., *et al.* (2007). Oral dabigatran etexilate versus subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. *J Thromb Haemost*, Volume 5, pp.2178-2185.

Eriksson, B., *et al.* (2007). Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of thromboembolism after total hip replacement: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet*, Volume 370, pp.949-956.

Eriksson, B., *et al.* (2008). Rivaroxabano versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Eng J Med*, Volume 358, pp.2765-2775.

FDA News Release – Eliquis® (2012). FDA approves Eliquis to reduce the risk of stroke, blood clots in patients with non-valvular atrial fibrillation. Disponível em

<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm333634.htm>.

Consultado em 06/09/2015.

FDA News Release – Pradaxa® (2010). FDA approves Pradaxa to prevent stroke in people with atrial fibrillation. Disponível em

<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm230241.htm>.

Consultado em 06/09/2015.

FDA News Release – Savaysa® (2015). FDA approves anti-clotting drug Savaysa. Disponível em

<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm429523.htm>.

Consultado em 11/10/2015.

FDA News Release – Xarelto® (2011). FDA approves Xarelto to prevent stroke in people with common type of abnormal heart rhythm. Disponível em

<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm278646.htm>.

Consultado em 06/09/2015.

FDA News Release – Praxabind® (2015). FDA approves Praxbind, the first reversal agent for the anticoagulant Pradaxa. Disponível em

<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm467300.htm>.

Consultado em 17/10/2015.

Federman, D., Kirsner, R. (2001). An Update on Hypercoagulable Disorders. *Arch Intern Med*, Volume 161, pp.1051-1056.

Ferreira, J., Mirco, A. (2015). Revisão sistemática das análises custo-efetividade dos novos anticoagulantes orais na prevenção do acidente vascular cerebral na fibrilhação auricular. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, Volume 34, pp.179-191.

Franco, R., Reitsma, P. (2001). Genetic risk factors of venous thrombosis. *Human Genetics*, Volume 109, pp. 369-384.

Galanis, T. et al. (2011). New oral anticoagulants. *J Thromb Thrombolysis*, Volume 31, pp.310-320.

Geerts, W. *et al.* (2008) Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest*. Volume 133, pp.381-453.

Ginsberg, J. *et al.* (2009). Oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate versus North American enoxaparin regimen for prevention of venous thromboembolism after knee arthroplasty surgery. *J Arthroplasty*, Volume 24, pp.1-9.

Granger, C. (2011). Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*, Volume 365, pp.981-992.

Haas, S. (2008). New oral Xa and IIa inhibitors: updates on clinical trial results. *J Thromb Thrombolysis*, Volume 25, pp.52-60.

Haas, S. (2008). *The threat of thromboembolism - addressing unmet need in the prevention of VTE after major orthopaedic surgery*. Oxford. Bayer HealthCare.

Hankey, G., Eikelboom, J.W. (2011). Dabigatran etexilate: a new oral thrombin inhibitor. *Circulation*, Volume 123, pp.1436-1450.

Hart, R., Pearce, L., Aguilar, M. (2007). Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Annals of internal medicine*, Volume 146, pp.857-867.

Hirsh, J., *et al.* (2001). Heparin and low-molecular-weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy, and safety. *Chest*, Volume 119, pp.64-94.

Holbrook, A., *et al.* (2005). Systematic Overview of Warfarin and Its Drug and Food Interactions. *Arch Intern Med*, Volume 165, pp.1095-1106.

Jimenez, D., *et al.* (2012). Apixaban: an Oral Direct Factor-Xa Inhibitor. *Adv Ther*, Volume 29, pp.187-201.

Infarmed (2015). Prontuário Terapêutico Online – dabigatranato etexilato. Disponível em <https://www.infarmed.pt/prontuario/framepesactivos.php?palavra=dabigatranato&rb1=0&x=0&y=0>. Consultado em 07/10/2015.

Infarmed (2015). Prontuário Terapêutico Online – rivaroxabano. Disponível em <https://www.infarmed.pt/prontuario/framepesactivos.php?palavra=rivaroxabano&rb1=0&x=0&y=0>. Consultado em 07/10/2015.

Kakkar, A., *et al.* (2008). Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomized controlled trial. *Lancet*, Volume 372, pp.31-39.

Kubitza, D. (2006). "Effect of food, an antacid, and the H2 antagonist ranitidine on the absorption of BAY 59-7939 (rivaroxaban), an oral, direct factor Xa inhibitor, in healthy subjects. *J Clin Pharmacol*, Volume 46, pp.549-558.

Lai, S., Coppola, B. (2013). Use of enoxaparin in end-stage renal disease. *Kidney International*, Volume 84, pp.433–436.

Lancaster, T., *et al.* (1991). The impact of long-term warfarin therapy on quality of life: evidence from a randomized trial. *Arch Intern Med*, Volume 151, pp.1944-1949.

Lassen, M., *et al.* (2008). Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Eng J Med*, Volume 358, pp.2776-2786.

Lassen, M., *et al.* (2009). Apixaban or enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement. *N Eng J Med*, Volume 361, pp.594-604.

Lassen, M., *et al.* (2010). Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomized double-blind trial. *Lancet*, Volume 375, pp.807-815.

Lloyd-Jones, D., *et al.* (2010). Heart disease and stroke statistics- 2010 update: A report from the American Heart Association. *Circulation*, Volume 121, pp. 46-215.

Lloyd-Jones, D., *et al.* (2004). Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation*, Volume 110, pp. 1042-1046.

Manesh, R., *et al.* (2011). Califf and the ROCKET AF Steering Committee, for the ROCKET AF Investigators, Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*, Volume 365(10), pp. 883-891.

- Marini, C., *et al.* (2005). Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke: Results from a population-based study. *Stroke*, Volume 36, pp. 1115–1119.
- McMichael, M. (2012). New models of hemostasis. *Top Companion Anim Med*, Volume 27, pp.40-45.
- Monroe, D., Hoffman, M. (2006). What does it take to make the perfect clot? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, Volume 26, pp.41-48.
- Nisio, M., Middeldorp, S., Büller, H. (2005). Direct thrombin inhibitors. *N Engl J Med*, Volume 353, pp.1028-1040.
- Paliwal, R., *et al.* (2012). Recent advances in search of oral heparin therapeutics. *Med Res Rev*, Volume 32, pp.388-409.
- Patel, M., *et al.* (2011). Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation". *N Engl J Med*, Volume 365, pp.883-891.
- Perzborn, E. (2010). Rivaroxaban: a new oral factor Xa inhibitor. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. Volume 30, pp.376-381.
- Riva, N. (2012). A new era for anticoagulation in atrial fibrillation. *Pol Arch Med Wewn*, Volume 122, pp.45-53.
- Rosendaal, F. (1999). Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet*, Volume 353, pp.1167-1173.
- Sabir, I. *et al.* (2014). Oral anticoagulants for Asian patients with atrial fibrillation. *Nature Reviews Cardiology*, Volume 11, pp.290–303.
- Schulman, S., *et al.* (2009) Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*, Volume 361, pp.1-11.
- Silva, A., *et al.* (2010). Distúrbios pró-trombóticos/Trombofilias. *Sociedade Portuguesa de Medicina Interna*, Volume 17, Nº 1, pp.49-64.
- Silva, P., *et al.* (2013). Velhos e novos anticoagulantes orais. Perspetiva farmacológica. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, Volume 31, pp.6-16.

Singer, D., *et al.* (2004). Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest*, Volume 133, pp.546-592.

Sousa-Uva, M., Dias, C. (2014). *Prevalência de Acidente Vascular Cerebral na população portuguesa: dados da amostra ECOS 2013*. Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge.

Stassen, J., Arnout, J., Deckmyn, H. (2004). The hemostatic system. *Curr Med Chem*, Volume 11, pp.2245-2260.

Stephan, H., *et al.* (2010). Novel Anticoagulants for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation - Current Clinical Evidence and Future Developments. *Journal of the American College of Cardiology*, Volume 56, pp. 2067-2077.

Stuart, J., *et al.* (2011). Apixaban in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*, Volume 364, pp.806-817.

The Einstein Investigators, *et al.* (2010). Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Eng J Med*, Volume 363, pp.2499-2510.

Turpie, A., *et al.* (2009). Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD) 4: a randomized trial. *Lancet*, Volume 373, pp.1673-1680.

Weinz, C., *et al.* (2009). Metabolism and excretion of rivaroxaban, an oral, direct factor Xa inhibitor, in rats, dogs, and humans. *Drug metabolism and disposition*, Volume 37, pp.1056-1064.

Weitz, J., Hirsh, J., Samama, M. (2008). New antithrombotic drugs: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest*, Volume 133, pp.234-256.

Wiles, N., Hunt, B. (2006). Anticoagulation via anti-Factor Xa inhibition. *Lupus*, Volume 15, pp.167-171.

Wong, P.C., Jiang, X. (2010). Apixaban, a direct factor Xa inhibitor, inhibits tissue factor induced human platelet aggregation in vitro: comparison with direct inhibitors of factor VIIa, XIa and thrombin. *Thromb Haemost*, Volume 104, pp.302-310.

Wong, P.C., Pinto, D.J., Zhang, D. (2011). Preclinical discovery of apixaban, a direct and orally bioavailable factor Xa inhibitor. *Journal of thrombosis and thrombolysis*, Volume 31, pp.478-492.

Wouwer, M., Collen, D., Conway, E. (2004). Thrombomodulin-protein C-EPCR system integrated to regulate coagulation and inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, Volume 24, pp.1374-1383.