

**ESTA PALESTRA NÃO PODERÁ
SER REPRODUZIDA SEM A
REFERÊNCIA DO AUTOR.**

II Pós ASH / TANDEM / EBMT
XIV Jornada de Hematologia e Hemoterapia
Ibrapec – Hemoce / SESA -CE

Tema: Novos anticoagulantes orais - CONTROVÉRSIAS

Gentil C. Galiza Neto

10 de maio de 2014

- Declaro AUSÊNCIA de conflito de interesses

Aspectos históricos da anticoagulação oral

- A descoberta da Varfarina deu-se no Canadá e nos Estados Unidos.
- No início do século XX, agricultores no norte do Canada e dos Estados Unidos começaram a cultivar Trevo-de-Cheiro (*Melilotus officinalis*)
- Usada como ração animal, provocava uma doença fatal que dizimou manadas de gado bovino. Os animais afetados apresentavam rigidez, e hemorragias espontâneas.
- Em 1921, Schofield, associou a doença ao consumo de forragem do Trevo-de-Cheiro estragado. Sabia-se que a planta fresca continha cumarina, que não era patogénica.
- O mistério da forragem estragada foi resolvido por Karl Paul Link e col., em 1940:
 - Na forragem velha a cumarina é oxidada a 4-hidroxycumarina, reage com o formaldeído formando o dicumarol, um anticoagulante. Este composto foi o responsável pela doença. O dicumarol foi patenteado em 1941 e usado terapêuticamente como anticoagulante.

- Em 1946, Link dedicou-se ao desenvolvimento de anticoagulantes orais.
- O nome registado na patente derivou do nome da empresa que patrocinou os estudos de Link e da sua equipe: Wisconsin Alumni Research Foundation (Warfarin).
- Em 1948 foi lançada a Varfarina no mercado como um raticida potente.
- Em 1951 um recruta da marinha americana tentou, sem sucesso, o suicídio com uma dose de Varfarina de 567 mg. A sua surpreendente recuperação induziu o desenvolvimento de estudos sobre as propriedades anticoagulantes da Varfarina em humanos.
- Descobriu-se que a sua eficácia era bastante superior à do dicumarol,
- Em 1954, ano em que a Varfarina foi comercializada, o presidente Eisenhower, foi tratado com a nova droga após episódio de ataque cardíaco.
- Hoje a Varfarina é o tratamento de eleição para terapia oral anticoagulante a longo prazo.

Por mais de 50 anos os antagonistas da vitamina K foram os únicos medicamentos anticoagulantes orais disponíveis.

- Marevan®
 - Warfarina®
 - Coumadin®
 - Marcoumar®
-
- Problemas:
 - Janela terapêutica estreita
 - Necessidade de ajuste individual de dose baseada no INR
 - Interação com diversas substâncias e/ou condições externas

- **NOVOS ANTICOAGULANTES ORAIS (NOACs)**

- DABIGATRAN ETEXILATE
- RIVAROXABAN
- APIXABAN
- EDOXABAN e BETRIXABAN (em desenvolvimento)

Oferecem:

- Maior janela terapêutica (permite fixar a dose em adultos)
- Não necessidade de monitoramento laboratorial
- Ausência do efeito da ingestão de dieta rica em vit. K
- Pouca interação com outros fármacos
- Pode ser utilizado em pacientes com doença renal

Apresentam **baixa aceitação** para o uso clínico mesmo nos EUA e em outros países.

Table 1. Properties of warfarin and oral inhibitors of thrombin and factor Xa inhibitors approved for use in the United States

	Warfarin	Dabigatran etexilate	Rivaroxaban	Apixaban
Target	Vitamin K epoxide reductase (VKORC1) lowers levels of vitamin K–dependent coagulation factors	Thrombin	Factor Xa	Factor Xa
Prodrug	No	Yes	No	No
Bioavailability	95%	6.5%	80%	66%
Tmax		2 h	2.5-4 h	3 h
Half-life	40 h	12-14 h	7-13 h	8-13 h
Routine coagulation monitoring	Yes	No	No	No
Dosing	Once daily (INR-adjusted)	Fixed, BID	Fixed, BID	Fixed, BID
Elimination	Hepatically metabolized	80% renal	67% renal (half is inactive drug), 33% fecal	25% renal, 75% fecal
Potential drug Interactions	CYP 2C9, 3A4, and 1A2	Potent P-gp inhibitors and P-gp inducers	Strong dual CYP 3A4 and P-gp inhibitors/inducers	Strong dual CYP 3A4 and P-gp Inhibitors/inducers

Adapted from Bauer² and Ansell.⁴

Tmax indicates time to peak plasma levels; and P-gp, P-glycoprotein

Propriedades farmacológicas:

Warfarina:

- Variação interindividual > 10 vezes para atingir dose terapêutica
- Farmacocinética/farmacodinâmica influenciada por polimorfismo genético (CYP 2C9, VKORC1)
- Ingesta vitamina K na dieta (substratos)
- Uso de álcool
- Idade
- Peso corporal
- Presença de outras doenças
- Necessidade de monitoramento laboratorial regular

Dabigatran etexilato:

- Pró-droga convertida em dabigatran - inibidor competitivo direto da trombina (IIa)
- Não metabolizado - CYP 2C9 ou oxidoreduases
- Baixa biodisponibilidade oral
- Encapsulada com ácido tartárico
- Não pode ser administrada em paciente em uso de nutrição ou medicação via sonda nasogástrica, gastrostomia ou jejunostomia,
- A cápsula deve ser ingerida intacta
- Pouca interação com outros fármacos
 - Amiodarona, Verapamil, Quinidina aumenta efeito
 - Rifampicina – inibe efeito
- Pacientes com IRC (ClCr – 30 a 50 mL/min) devem reduzir dose

Rivaroxaban e Apixaban

- Não necessitam de conversão em pró-droga
- Ligam-se competitivamente ao sitio ativo do fator Xa
- 67% metabolizado - CYP 2C9
- Alta biodisponibilidade oral (com alimentação)
- Absorção gástrica e no int. delgado
- Pode ser esmagada e administrada em pac. recebendo nutrição ou medicação via sonda nasogástrica, gastrostomia
- Tem interação com fármacos inibidores da CYP 2C9
 - Cetoconazol, Itraconazol, anti-retrovirais (HIV), carbamazepina, fenitoina, rifampicina
- Não devem ser prescritos em pacientes com Ins. Hepática moderada ou grave



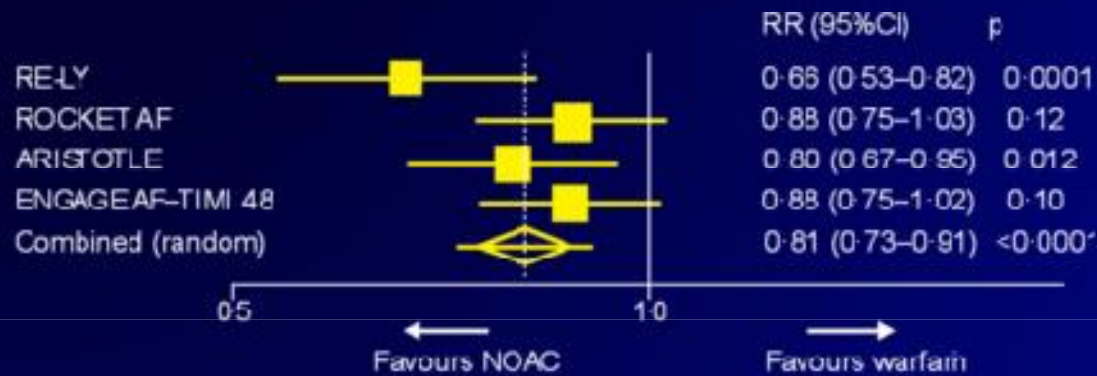
Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials

Christian T Ruff, Robert P Giugliano, Eugene Braunwald, Elaine B Hoffman, Naveen Deenadayalu, Michael D Ezekowitz, A John Camm, Jeffrey I Weitz, Basil S Lewis, Alexander Parkhomenko, Takeshi Yamashita, Elliott M Antman

The Lancet, Volume 383, Issue 9921, Pages 955 - 962, 15 March 2014

- É um estudo de meta-análise comparando NOACs com varfarina
- Inclui dados do estudo ENGAGE AF-TIMI 48: Eficácia da anticoagulação com Factor Xa Next Generation em Fibrilação Atrial- Trombólise no estudo do Miocárdio 48, que testou edoxaban.
- Os dados do RE-LY (dabigatrana), ROCKET-AF (rivaroxabana) e Aristóteles (apixaban) foram combinados na avaliação de 42.411 participantes que receberam um NOAC e 29272 que receberam a varfarina.
- Objetivo:
 - definir melhor o equilíbrio entre eficácia e segurança em subgrupos clínicos importantes, e os efeitos destes agentes em desfechos secundários importantes.

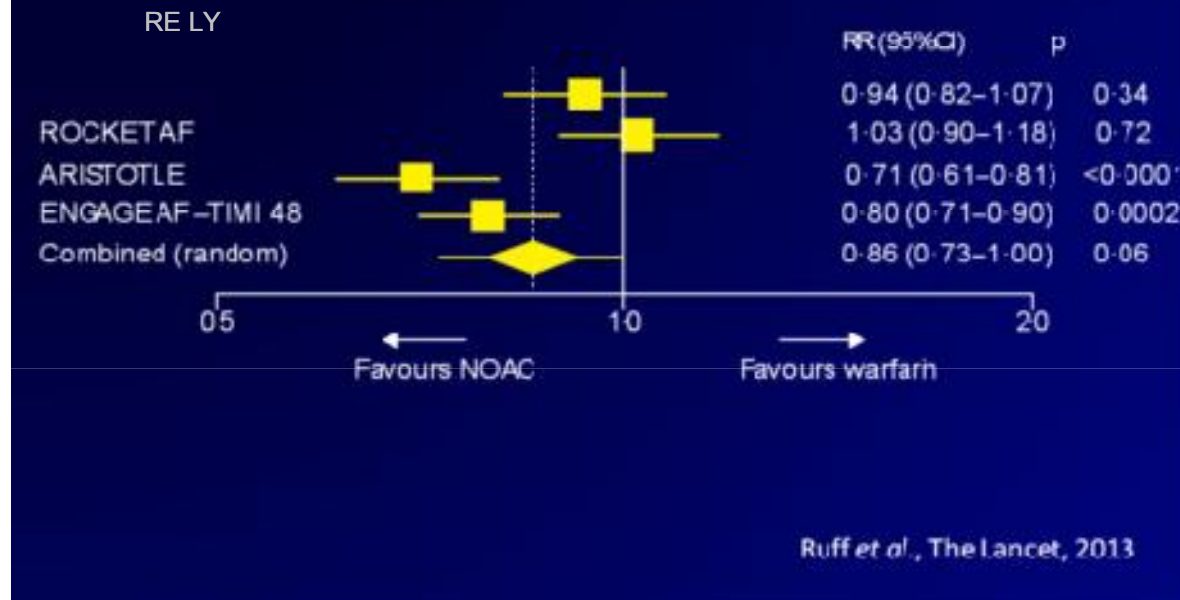
Stroke or systemic embolic events in large NOAC trials, vs warfarin



Ruff *et al.*, The Lancet, 2013

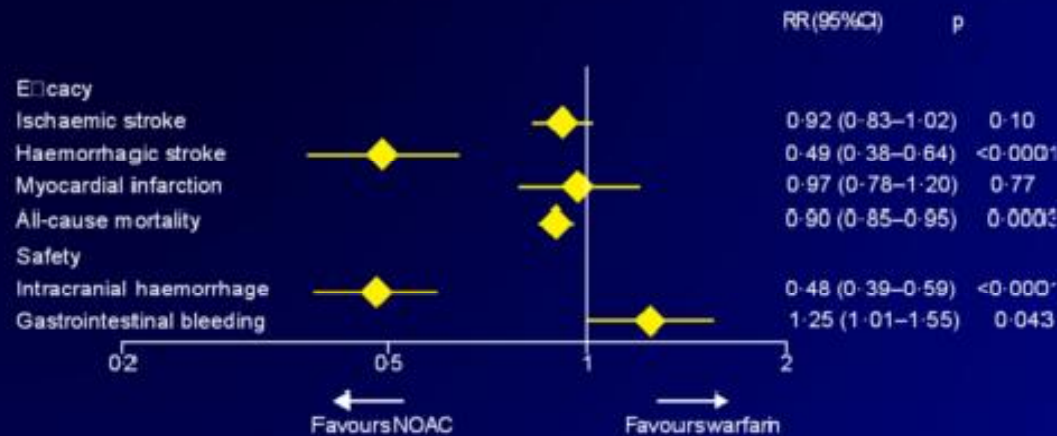
- O uso de um NOAC reduziu significativamente a composição de AVC ou eventos embólicos sistêmicos em 19%, em comparação com a varfarina (RR em dados combinados: 0,81, 95% CI: ,73-0,91), P <0,0001).

Major bleeding events in large NOAC trials, vs warfarin



- NOACs em altas doses obtiveram uma redução não-significativa em episódios de sangramento maior (RR: 0,86, IC 95%: 0,73-1,00, P = 0,06).
- NOACs foram associados a uma maior taxa de sangramentos gastrointestinais (RR: 1,25, IC 95%: 1,01-1,55, P = 0,0430).

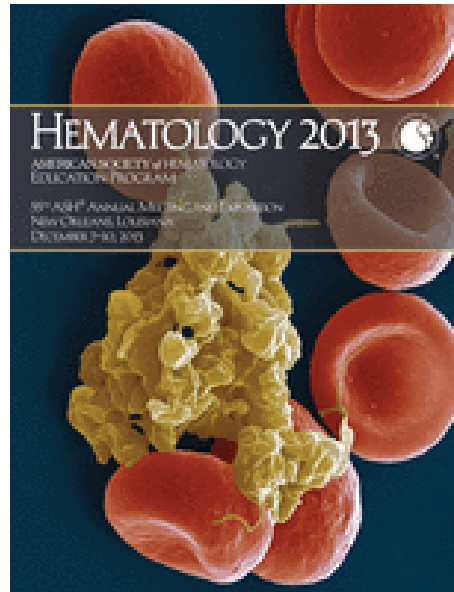
Secondary efficacy and safety outcomes in large NOAC trials, vs. warfarin



Ruff *et al.*, The Lancet, 2013

- A mortalidade por todas as causas também foi significativamente reduzida com NOACs vs varfarina (RR: 0,90, IC 95%: 0,85-0,95, P = 0,0003), enquanto AVC isquêmico e IAM não foram
- O efeito benéfico global foi impulsionado principalmente por uma grande redução no AVC hemorrágico (RR em dados combinados: 0,49, 95% CI: 0,38-,64, P <0,0001).
- Uma redução substancial da hemorragia intracraniana foi observada (RR: 0,48, IC 95%: 0,39-0,59, P <0,0001).

- O benefício de NOACs em comparação com a varfarina na redução AVC ou embolia sistêmica foi consistente em todos os subgrupos analisados com base
 - Idade
 - Sexo
 - Com ou sem diabetes
 - AVC ou AIT prévio
 - Clearance de creatinina
 - Uso do AVK,
 - TTR-base central
 - Diferente pontuação na classificação de CHADS2
- O uso de NOAC em regimes com baixa dose teve eficácia semelhante à varfarina para o compósito de acidente vascular cerebral ou eventos embólicos sistêmicos.
- Regimes de baixa dose foi associado com uma redução não-significativa no sangramento maior, mas com um número significativamente menor hemorragias intracranianas



Pros and cons of new oral anticoagulants
Kenneth A. Bauer¹

*1Beth Israel Deaconess Medical Center and VA Boston
Healthcare System, Department of Medicine,
Harvard Medical School, Boston, MA*

Hematology 2013

Avaliou o uso dos NOACS quanto a:

- **Eficácia e segurança dos noacs em FA**
- **Prevenção e tratamento de TEV**
- **Uso em pacientes renais crônicos**
- **Antídoto e monitoramento laboratorial**
- **Aderência, anticoagulação clínica e custo da medicação**

Eficácia e segurança dos NOACs em FA:

- Dados obtidos dos estudos randomizados comparando dabigatran (RE-LY), rivaroxaban (ROCKET-AF) e apixaban (ARIS-TOTLE) com warfarina demonstraram:
 - NOACs não são inferiores na prevenção de AVC e embolia sistêmica
 - Dabigatran 150 mg 2x dia reduziu o risco de AVC
 - Reduziram o risco de mortalidade – 10% /ano versus warfarina
 - Taxas de sangramento similares ao AVK/apixaban teve menor taxa
 - Redução em 50% na taxa de sangramento intracraniano
 - Dabigatran e Rivaroxaban tiveram maior taxa de hemorragia extracraniana

Eficácia e segurança dos NOACs em FA:

- Dados obtidos dos estudos randomizados comparando dabigatran (RE-LY), rivaroxaban (ROCKET-AF) e apixaban (ARIS-TOTLE) com warfarina demonstraram:
 - Descontinuidade das drogas pode aumentar o risco de AVC
 - Warfarina previne 60% dos AVCs mas somente cerca de 50% dos pac. Fazem uso da droga
 - Pac. em uso dos NOACs em estudos clínicos mostraram maior motivação na aderência ao tto. , comparecimento para consultas ou chamadas para seguimento
 - Isso pode não ser observado na prática clínica para pac. Em uso de NOACs que não recebem solicitação para realizar monitoramento da coagulação ou por não ter tido evento trombótico

Prevenção e tratamento de TEV

- Estudos RECORD – uso da medicação, 10 mg, 6 – 8 h PO aprovado nos EUA para prevenção de AVC em cirurgia ortopédica de grande porte:
 - 2 estudos em pac. com prótese total de quadril
 - 2 estudos em pac. com prótese total de joelho
 - Rivaroxaban foi superior a enoxaparina na prevenção de TEV
 - Risco similar para evento hemorrágico

PREVENÇÃO E TRATAMENTO DE TEV

- No estudo EINSTEIN - pac. com episódio atual de TVP ou EP o Rivaroxaban isolado (15 mg/2xdia por 3 semanas seguida de 20 mg/dia) foi comparado com Enoxaparina seguida de warfarina por 3, 6 ou 12 meses.
 - Rivaroxaban não foi inferior em relação a eficácia primária
 - Não houve diferença estatística quanto ao risco de sangramento nos dois grupos
 - No estudo de tto. continuado houve redução de 82% de recorrência comparado com placebo mas com pequeno aumento do risco hemorrágico
- Estudo AMPLIFY
 - uso em dose fixa de apixaban isolado por 6 meses não foi inferior em relação a terapia standard para TVP sintomática
 - Menor taxa de sangramento (significativa)

PREVENÇÃO E TRATAMENTO DE TEV

- O uso de droga única simplifica o manejo terapêutico dos pac. com TEV sintomática
 - Elimina a necessidade de realiza “pontes” entre diferentes drogas:
 - heparina não fracionada/heparina fracionada/ fondaparinux seguida AVK
 - Reduz custo do tto por reduzir a necessidade de hospitalização ou sua duração, não necessitar de monitoramento laboratorial
 - Não houve diferença estatística quanto ao risco de sangramento nos dois grupos
 - No estudo de tto. Continuado houve redução de 82% de recorrência comparado com placebo mas com pequeno aumento do risco hemorrágico

PREVENÇÃO E TRATAMENTO DE TEV

- No estudo EINSTEIN - pac. com episódio atual de TVP ou EP incluíram pacientes com quadros clínicos comumente vistos na prática médica há questões sobre o uso isolado do Rivaroxaban:
 - Análise *post hoc* não evidenciou diferença nos resultados
 - Nos pacientes com fragilidade (idade > 75 anos, ClCr < 50 mL/min, ou peso < 50 kg)
 - Nos pacientes com câncer
 - Nos paciente com trombose extensa
- A percentagem destes paciente foi muito baixa neste estudo (2% e 8%)
- O uso dos NOACs não está recomendado para pac. oncológicos com TVP
- Mulheres grávidas com TVP ou amamentando não devem utilizar essas drogas
- Medicação standard deverá ser utilizada nos pac. em UTI com EP e instabilidade hemodinâmica ou TVP extensa (*phlegmasia cerulea dolens*)

Antídoto e monitoramento laboratorial

- Não há antídoto específico para reverter o efeito anticoagulante
- Estudo com Ac monoclonal contra dabigatran em desenvolvimento
- Abordagens para reverter hemorragias e monitoramento da atividade anticoagulante tem sido publicado:
 - Hemodiálise é efetiva em remover 60% da dose do dabigatran
 - Rivaroxaban e apixaban se ligam fortemente a proteína não sendo removível por hemodiálise – tem se desenvolvido um fator Xa recombinante
- Embora os NOACs tenham sido desenvolvidos para não necessitar de monitoramento laboratorial
 - Em caso de eventos hemorrágicos severos pode ser útil
 - Tempo de coagulação com ecarina
 - Tempo de trombina diluída
 - Tempo de trombina
 - TTPa - dabigatran
 - TP (antifator Xa)

O uso em pacientes renais crônicos

- Aproximadamente 80%, 33% e 25% do dabigatran, rivaroxaban e apixaban são eliminados pelos rins na forma ativa
- Há necessidade de avaliar função renal dos pacientes ANTES do seu uso
- Calcular o Clcre
- Todos os estudos avaliando dabigatran e rivaroxaban excluíram pacientes com Clcre < 30mL/min (ARIS-TOTLE excluiu com Clcre < 25mL/min)
- O FDA aprovou o uso dos NOACs em doses menores para pacientes com Clcre entre 15 e 49 mL/min???

Aderência, anticoagulação clínica e custo da medicação

- Talvez a preocupação mais significativa com os NOACs seja a aderência.
- Problemas específicos do uso dos AVK levaram as clínicas de anticoagulação (chamadas clínicas Coumadin) para otimizar a sua segurança e eficácia
- A meia - vida de warfarina de 40 h é uma vantagem para os pacientes que ocasionalmente perca doses em comparação com os NOACs.
- Os esquemas de uso dos NOACs 2 x dia pode ser mais difícil de aderir
- O impacto de perda de uma dose pode ser maior com NOACS que são tomadas diariamente.

Aderência, anticoagulação clínica e custo da medicação

- A adesão será extremamente importante para alcançar uma boa resposta clínica, especialmente em pacientes com FA que não apresentaram sintomas de isquemia cerebral e que requerem anticoagulação indefinida.
- A falta de necessidade de monitorização da coagulação pode eliminar a educação continuada atualmente prestada aos pacientes em uso de AVK, juntamente com a detecção precoce da não aderência medicação.
- Os sistemas de saúde devem supervisionar com a questão da aderência no uso dos NOACs
 - Uma abordagem é manter os pacientes em uso de NOACs monitorados na sua anticoagulação ou ter clínicas de controle de trombose

Aderência, anticoagulação clínica e custo da medicação

- Relatos de complicações trombóticas e hemorrágicas após a introdução do dabigatran na Nova Zelândia e Dinamarca alertam sobre as muitas nuances relacionadas com a prescrição segura, particularmente em idosos frágeis pacientes com disfunção renal e pacientes em transição de warfarina
- Isto pode ser um fardo para as clínicas de anticoagulação já sobrecarregadas com seguimento dos paciente em varfarina além dos custos
- No entanto, uma melhor coordenação dos cuidados e sistemas de pagamento pode dar um impulso no uso dos NOACs com objetivo de otimizar os resultados (incluindo redução da necessidade de internações e atendimentos de pronto-socorro
- Farmacêuticos / enfermeiros / médicos com conhecimento especializado em anticoagulação podem garantir que os NOACs sejam prescritos de forma adequada com base na história clínica do paciente e suas condições de saúde.

Aderência, anticoagulação clínica e custo da medicação

Cushman M. Treating acute venous thromboembolism—shift with care. *N Engl J Med*. 2013;369(9):865-866

- Cushman recomendou que as instituições adotem protocolos para uso dos NOAC em TEV agudo que abordem seis componentes principais:
 - A preferência do paciente
 - Seleção de pacientes
 - Interações medicamentosas
 - A conformidade
 - O acompanhamento
 - O monitoramento

Aderência, anticoagulação clínica e custo da medicação

- Os custos mais elevados dos NOACs devem ser considerados - podem reduzir a adesão ao tratamento
- Os pacientes podem não aviar receitas que consideram muito caras ou pular doses para fazer a medicação “render mais”
- A wvarfarina é uma medicamento genérico, de baixo custo mas o monitoramento regular do INR e os cuidados das complicações hemorrágicas relacionadas ao tratamento são um custo substancial para os sistemas de saúde .
- Os AVK continuarão a ser um importante opção anticoagulante
- Eles continuam a ser a medicação de escolha para pacientes com válvula cardíaca mecânica
- Os AVK têm sido amplamente prescritos > 50 anos agindo nos processos de coagulação do sangue e com efeitos colaterais mínimos, se houver, a longo prazo sobre outros sistemas fisiológicos e órgãos, . Não há essa experiência com NOACs .

Como pagar a conta?

➤ Clexane 40 mg – 1 amp.	R\$ 34,78
➤ Pradaxa 75 / 110 mg – 1cp	R\$ 13,42
➤ Xarelto 10 mg – 1 cp	R\$ 23,00
➤ Aristra (Fondaparinux) – 1 amp.	R\$ 18,88
➤ Marevan 5 mg – 1 cp	R\$ 0,43
➤ Coumadin 5 mg – 1 cp	R\$ 0,81

Table 3. Recommended doses of the dabigatran etexilate, rivaroxaban, and apixaban for approved indications in the United States (2013)

Indication	Anticoagulant	Recommended dose
Atrial fibrillation	Dabigatran etexilate*	Creatinine clearance 30mL/min: 150mg BID; creatinine clearance 15-29 mL/min: 75 mg BID
	Rivaroxaban†	Creatinine clearance 50 mL/min: 20 mg QD; creatinine clearance 15-50 mL/min: 15 mg QD
	Apixaban‡	5 mg BID; 2.5 mg BID if any 2 of the following 3 characteristics present: age 80 y, weight 60 kg, or serum creatinine 1.5 mg/dL
Venous thrombosis	Rivaroxaban†	Initial treatment: 15 mg BID for 3 wk, then 20 mg QD to complete 3, 6, or 12 mo; prevention of recurrent VTE: 20 mg QD daily; contraindicated if creatinine clearance 30 mL/min
Thromboprophylaxis	Rivaroxaban†	Total hip replacement: 10 mg QD for 35 d; total knee replacement: 10 mg QD for 12 d

QD indicates daily.

*Pradaxa (dabigatran etexilate mesylate) [prescribing information]. Ridgefield, CT: Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals Inc.

†Xarelto (rivaroxaban) [prescribing information]. Titusville, NJ: Janssen Pharmaceuticals Inc.

‡Eliquis (apixaban) [prescribing information]. Princeton, NJ: Bristol-Myers Squibb Co

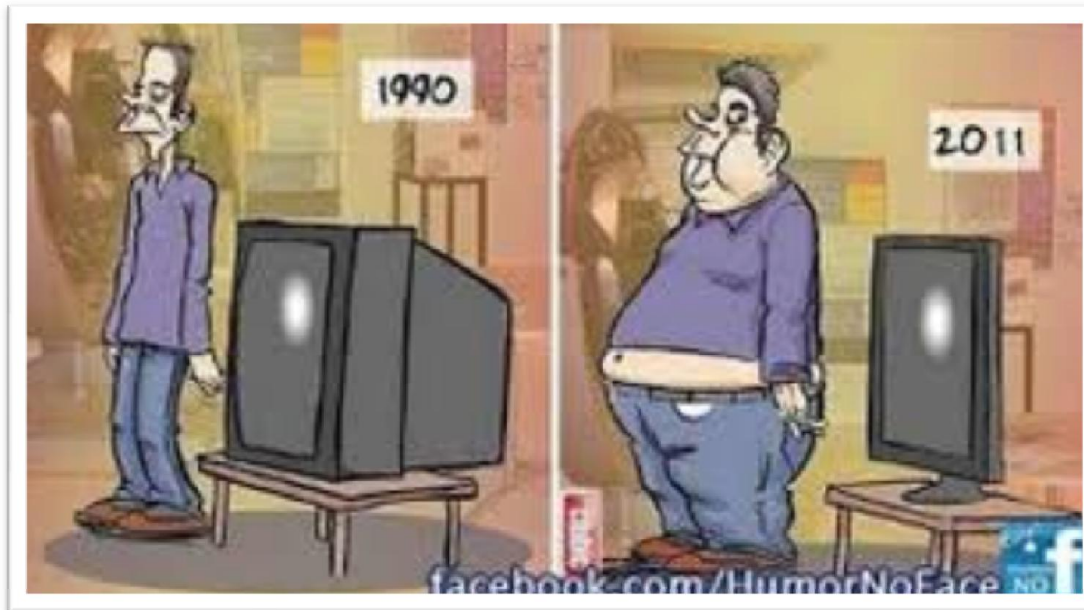
Table 2. Potential advantages and disadvantages of oral direct thrombin and factor Xa inhibitors compared with vitamin K antagonists

Advantages

- Rapid onset/offset of action eliminates need for initial treatment with a parenteral anticoagulant in patients with acute thrombosis; also reduces need for “bridging” patients at high risk of thrombosis with a parenteral anticoagulant
- Absence of food interactions, limited hepatic metabolism, and few strong drug interactions. Wide therapeutic window enables fixed dosing in adults without need for laboratory monitoring.
- Greater convenience for patients and providers with potential for greater use than vitamin K antagonists, particularly in atrial fibrillation.
- May be more cost-effective than vitamin K antagonists (no routine monitoring, fewer serious adverse events requiring hospitalization) in some populations/settings
- Lower risk of intracranial hemorrhage and lower potential risk of bleeding complications, thereby reducing need for an antidote

Disadvantages

- Use is contraindicated or dose reduction is required in patients with severe chronic kidney disease; such patients also require longer periods off therapy prior to procedures with high risk of bleeding.
- Limited availability of assays for measuring drug levels and absence of validated monitoring strategies prevent dose titration or determination of failure of therapy versus poor adherence.
- Potential for overuse (eg, long-term treatment of VTE patients at low recurrence risk).
- Higher drug acquisition costs.
- Short half-life leads to rapid decline in anticoagulant/antithrombotic effect if doses are missed, affecting efficacy.
- No specific antidote in case of major bleeding; also complicates urgent surgery or interventions.



“Os modernos muitas vezes são
como que anões aos ombros de gigantes”

Bernard de Chantres, Séc. XII

Obrigado!

gentil.claudino@hemoce.cegov.br