

UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO – UNIGRANRIO

JESSICA ESTEVÃO DA SILVA ASSIS
MAYARA STEPHANIE PACHECO DA SILVA
VITORIA SANTANA DE AZEVEDO

XABANAS:

Conhecendo os benefícios da classe dos Inibidores diretos do Fator X_a

JESSICA ESTEVÃO DA SILVA ASSIS
MAYARA STEPHANIE PACHECO DA SILVA
VITORIA SANTANA DE AZEVEDO

XABANAS:

Conhecendo os benefícios da classe dos Inibidores diretos do Fator X_a

Monografia, apresentada a
Universidade do Grande Rio como
requisito para obtenção do título de
bacharel em Farmácia.

Duque de Caxias, 2020.

Duque de Caxias

2020

JESSICA ESTEVÃO DA SILVA ASSIS
MAYARA STEPHANIE PACHECO DA SILVA
VITORIA SANTANA DE AZEVEDO

XABANAS:

Conhecendo os benefícios da classe dos Inibidores diretos do Fator X_a

Monografia, apresentada a
Universidade do Grande Rio como
requisito para obtenção do título de
bacharel em Farmácia.

Duque de Caxias, 2020.

BANCA EXAMINADORA

Prof. (Nome do orientador)
Afiliações

Prof. (Nome do professor avaliador)
Afiliações

Prof. (Nome do professor avaliador)
Afiliações

Dedicamos as nossas famílias, pelo apoio e por serem nossa base. A todos aqueles que de alguma forma colaboraram para chegarmos até aqui. E primordialmente a Deus.

Primeiramente agradecemos a Deus, pois sem Ele nada seria possível. Às nossas famílias, que nos apoiou em nossa trajetória, dando força para concluir. Aos nossos professores, por toda qualidade técnica e ensino de excelência tornando o aprendizado mais fácil. E ao nosso orientador, Fábio Câmara, por aceitar nos conduzir nesse trabalho de pesquisa, compartilhando seu conhecimento conosco.

RESUMO

O presente trabalho objetivou distinguir as características e vantagens dos novos anticoagulantes orais, classificados como Xabanas, comparando seus efeitos e reações adversas com os anticoagulantes orais tradicionais. Utilizou-se a metodologia descritiva e abordagem qualitativa. Baseado nos resultados comparativos, uma das principais vantagens que se pode obter com o uso dos novos anticoagulantes é a diminuição das interações medicamentosas minimizando os riscos para os pacientes que utilizam esses medicamentos. É importante ressaltar que cada fármaco tem uma melhor indicação para determinada patologia. O surgimento dos novos anticoagulantes orais diretos (DOACs) é de grande importância para a farmácia e medicina e espera-se que futuramente os estudos sejam aprofundados, e assim, teremos mais informações e conhecimento sobre seus benefícios.

Palavras-Chaves: anticoagulantes orais; Xabanas; vantagens; vitamina K.

ABSTRACT

The present study aimed to distinguish the characteristics and advantages about the new direct oral anticoagulants, classified as Xabans, comparing their effects and adverse reactions with traditional anticoagulants. The techniques used were the descriptive method and the qualities approach. Based on comparative results, one of the main advantages of using the new anticoagulants is the reduction of occurrences of drug interactions and minimize risks to patients who use that drugs. It's important to say that for each drug there is a therapeutic indication. The direct oral anticoagulants are important to pharmacy and medicine. It is expected that in the future the studies could be more detailed and offer more information and knowledge about their benefits.

Key Words: Oral Coagulants; Xabans; Advantages; Vitamin K.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 Visão atualizada da coagulação.....	15
Figura 2 Representação esquemática dos complexos procoagulantes	16
Figura 3 Interações dos antagonistas da vitamina k com fármacos de uso comum	20
Figura 4 Farmacocinética do Rivaroxabana.....	22
Figura 5 Farmacocinética do Apixabana	23

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	10
2.	JUSTIFICATIVA	12
3.	OBJETIVOS	13
3.1	OBJETIVO GERAL	13
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	13
4.	METODOLOGIA	14
5.	MECANISMO HEMOSTÁTICO	15
5.1	HEMOSTASIA PRIMÁRIA	15
5.2	HEMOSTASIA SECUNDÁRIA.....	15
6.	TROMBOSE	17
7.	CLASSE FARMACOLÓGICA: ANTICOAGULANTES ORAIS	18
8.	ANTAGONISTAS DA VITAMINA K (AVK)	18
8.1	CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS	18
8.2	LIMITAÇÕES DOS ANTAGONISTAS DA VITAMINA K	19
8.3	INIBIDORES DO FATOR X _A	21
8.3.1	RIVAROXABANA	21
8.3.2	APIXABANA	22
8.3.3	EDOXABANA	23
9.	COMPARAÇÕES	24
10.	CONCLUSÃO	25
	REFERÊNCIAS	26
	ANEXOS	27

1. INTRODUÇÃO

Anticoagulantes são fármacos utilizados com o intuito de prevenir a formação de trombos na corrente sanguínea, podendo ocorrer por meio de inibição dos fatores da cascata de coagulação e por antagonismo da vitamina K que tem grande importância para a ativação dos fatores II (protrombina), VII, IX e X, e também da proteína C e a proteína S que participam da regulação da coagulação sanguínea. (FRANCO, 2001).

O processo de coagulação inicia-se através do mecanismo de hemostasia que pode ser definida como o conjunto de mecanismos e processos que mantém a fluidez do sangue e a integridade vascular. A coagulação envolve uma sequência de reações divididas em duas vias, extrínseca e intrínseca que são integradas por uma via comum que resultam na formação de uma rede de fibrina. (FRANCO, 2001)

Existe a possibilidade de haver alterações patológicas nesse processo sendo necessário o uso de medicamentos anticoagulantes que podem ser utilizados como farmacoterapia ou como profilaxia para tromboembolismo pulmonar, fibrilação atrial, stent coronariano, próteses valvares metálicas e Acidente Vascular Cerebral Isquêmico (AVCI). (GRILLO e MIRANDA, 2014).

Os antagonistas da vitamina K foram por muito tempo os únicos anticoagulantes disponíveis para uso oral. No entanto, esses medicamentos possuem características na sua farmacodinâmica e farmacocinética que torna seu uso bastante imprevisível, tais como ação com um início lento, uma estreita janela terapêutica, interações tanto com fármacos de outras classes como com alguns alimentos ricos em vitamina K, além disso, em relação a dose e efetividade tem uma variabilidade intra e interindividual significativa (GRILLO e MIRANDA , 2014).

Outra questão importante é que pacientes que utilizam anticoagulantes, quando submetidos a procedimentos cirúrgicos, devem passar por um controle adequado de interrupção ou manutenção desses medicamentos para que não ocorra aumento do sangramento durante a cirurgia ou descompensação da doença que indicou seu uso. (DURÃES, 2018).

Sendo assim, o estudo de novos anticoagulantes com a mesma eficácia, com melhor garantia de segurança e maior facilidade de administração, tornou-se algo inevitável. Dessa forma, após estudos, surgiram os novos anticoagulantes orais diretos (DOACs). Sendo os fármacos disponíveis no Brasil: etexilato de dabigatrana (Pradaxa®), que é um pró-farmaco que se converte no princípio ativo e atua ligando-se de forma direta e irreversível à trombina ativada (FIIa). E os três inibidores de fator X ativado (FXa), referidos na ordem de liberação no país, Rivaroxabana (Xarelto®), Apixabana (Eliquis®) e Edoxabana (Lixiana®) (DURÃES, 2018).

Sabe-se que os inibidores do FXa oferecem maior eficiência no controle de formação de fibrina do que o inibidor do FIIa, ou seja, ao suprir uma molécula de FXa pode ocasionar na redução da atividade da trombina 100 vezes mais do que a causada pela inibição da molécula de FIIa (DURÃES, 2018).

2. JUSTIFICATIVA

Tendo em vista que os anticoagulantes já existentes possuem pontos negativos, como por exemplo, altos índices de interações medicamentosas e longo tempo de meia vida, os novos anticoagulantes orais diretos trazem algumas mudanças benéficas na farmacoterapia com anticoagulantes para as diferentes patologias associadas a cascata de coagulação.

Os inibidores diretos do fator Xa são direcionados especificamente contra o fator de mesmo nome da cascata de coagulação. E por ter uma farmacocinética previsível e com uma variabilidade interindividual baixa, torna o monitoramento da anticoagulação pouco necessária. Nesse contexto, o tema escolhido tem grande importância ao abordar aplicabilidade dos novos anticoagulantes para o paciente.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Apontar as características dos novos anticoagulantes orais inibidores do fator Xa da cascata de coagulação, classificados como Xabanas, comparando com as classes de anticoagulantes disponíveis no mercado.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever o mecanismo de ação dos novos anticoagulantes orais dos inibidores do fator Xa com a finalidade de esclarecer seus benefícios e riscos.
- Destacar as vantagens da utilização dos inibidores do fator Xa como terapia alternativa aos antagonistas da vitamina K.

4. METODOLOGIA

A metodologia para a realização da pesquisa científica é de natureza descritiva, e a partir de uma abordagem qualitativa.

Para que o estudo seja possível, houve um levantamento bibliográfico com as seguintes palavras chaves: cascata da coagulação, hemostasia, anticoagulantes orais, novos anticoagulantes, Xabanas e custo-efetividade. Utilizando os sites acadêmicos: portal de periódicos CAPES/MEC, Google acadêmico, PubMed Central®, SciELO e Portal PEBMED.

Além disso, houve uma análise documental das bulas farmacêuticas cedidos pela agência Nacional de vigilância sanitária (ANVISA).

No total foram utilizados 12 trabalhos e 2 livros, para sustentar o propósito da pesquisa científica. Primeiramente foram realizadas pesquisas pelo título principal “novos anticoagulantes orais diretos” e pelas palavras-chaves, os estudos foram selecionados posteriormente pelo resumo, e por fim através de seu conteúdo íntegro, sendo este último submetido ao parecer crítico e extração de resultados relativos à resolução.

As evidências coletadas foram consideradas aptas se preenchessem os seguintes parâmetros: estudos que atendessem ao tema proposto; contendo os mecanismos de ação, efeitos benéficos frente a trombose e limitações de todos os medicamentos abordados sem restrição de período, idioma e com texto completo disponíveis. Os critérios de exclusão dos artigos foram: Não preenchiam os critérios de elegibilidade; ausência de comparações definidas; desfechos incompatíveis com o tema proposto; ausência de dados a serem extraídos, relato de casos; artigos redundantes ou repetidos.

5. MECANISMO HEMOSTÁTICO

5.1 HEMOSTASIA PRIMÁRIA

A hemostasia primária inicia o processo de coagulação sanguínea por meio de plaquetas circulantes no sangue que se fixam na matriz extracelular e são capazes de produzir um aglutinado que irá formar uma base para iniciar a hemostasia secundária. (FRANCO,2001).

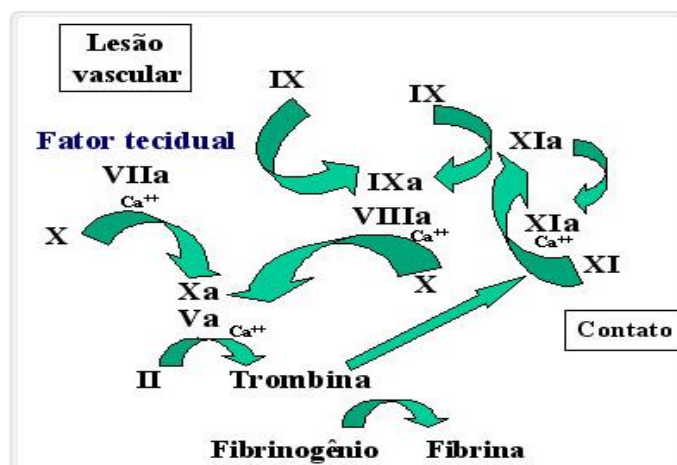
5.2 HEMOSTASIA SECUNDÁRIA

A coagulação sanguínea é composta por uma série de etapas onde um fator de coagulação ativa o fator seguinte, a fim de gerar enzima proteolítica, a trombina, que se converte em uma proteína insolúvel, a fibrina, que é o principal componente estrutural do coágulo. (Martí-Fàbregas, et. al, 2011).

“Os fatores de coagulação são moléculas de proteínas que são convertidas em proteases ativas pela separação de fragmentos de suas moléculas (com exceção da fibrina e dos fatores Va e VIIIa)”. (LÜLLMANN, MOHR, HEIN, 2017).

Todos os fatores de coagulação são produzidos e secretados pelo fígado exceto a tromboplastina tissular (fator III), o fator XIII e o fator VIII também podem ser produzidos pelo endotélio. (LÜLLMANN, MOHR, HEIN, 2017).

Figura 1 Visão atualizada da coagulação



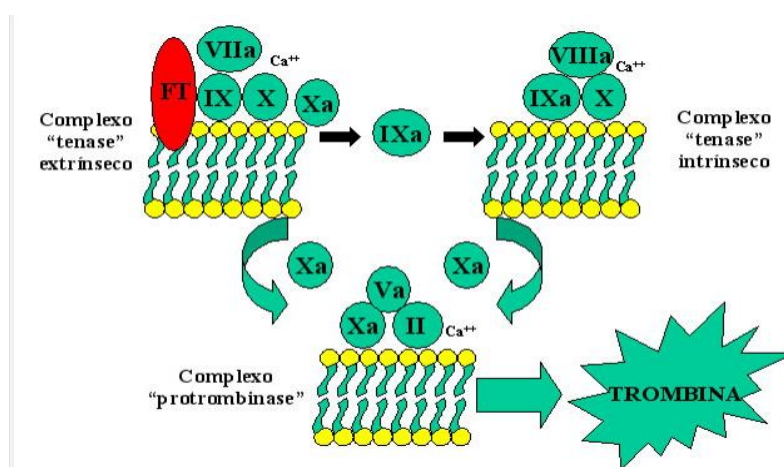
Fonte: FRANCO,2001

O processo clássico da coagulação se divide em duas vias de ativação: via extrínseca e intrínseca, que se convergem em uma via comum. Na via extrínseca, a ativação da cascata de coagulação depende da tromboplastina tissular (fator III ou fator tecidual), que irá migrar do tecido para a corrente sanguínea, onde se agrega ao fator VII ativando-o e formando um complexo. Esse complexo irá ativar o fator X transformando-o em fator X ativado (Fator Xa) com o auxílio da proacelerina (fator V), que é um catalisador de reação. Esse catalisador irá quebrar a protrombina (fator II) e ativar em trombina (fator II ativado), ainda tem a participação do Fator IV e do PF4 que são cofatores. Os fatores X, V, IV, sendo o IV o Ca^{2+} , concomitante com o fator plaquetário, vindo dos grânulos densos da plaqueta, irão formar a protrombinase. (FRANCO,2001).

Ao mesmo tempo, na via intrínseca, o fator XII ativado irá ativar o fator XI. O fator XI ativado vai ativar o fator IX. Onde, o fator IX ativado, o fator VIII, que é um catalisador de reação, em conjunto com o Ca^{2+} e o PF4 irá ativar o X, formando um complexo chamado Tenase. (FRANCO,2001)

Na via comum, a protrombinase vai converter a protrombina em trombina. A trombina converte o fibrinogênio (fator I) em fibrina não polimerizada, oímerizando-se espontaneamente, porém ainda instável. O fator XIII é o fator estabilizador de fibrina, que irá promover ligações covalentes na fibrina formada, tornando-a estável ou insolúvel. (FRANCO,2001)

Figura 2 Representação esquemática dos complexos procoagulantes



Fonte: FRANCO,2001

6. TROMBOSE

A trombose é quando ocorre a formação do coágulo intravascular de maneira indevida, é estabelecido como a distorção, completa ou parcial, de uma série de circuitos profundos seguidos de modificações localizadas ou gerais do fluxo sanguíneo que gera um impedimento da dissolução normal do coágulo com consequente formação do trombo, podendo colocar a vida do paciente em perigo. (ROGGERI, D. P. et al.)

Esse coágulo pode se formar em uma artéria coronariana oferecendo risco de infarto do miocárdio, em uma veia profunda (TVP) que pode se desprender e chegar até uma artéria pulmonar causando uma embolia pulmonar (TEP), também podem chegar a artérias cerebrais, por causa de uma fibrilação atrial (FA), podendo levar a um acidente vascular encefálico (AVE). (LÜLLMANN et al., 2017).

A obstrução parcial da veia que está sendo afetada pelo coágulo e o deslocamento para a circulação do mesmo e de seus fragmentos para a circulação arterial, são exemplos das complicações graves na ausência do tratamento profilático adequado ou processo fisiológico ideal que dissolve o coágulo.

O tromboembolismo venoso (TEV) é uma das doenças que mais causa morte no mundo, sendo o TEP a terceira maior causa de morte, após síndrome coronariana e AVC. (ROGGERI, D. P. et al.).

O TEP, na maioria das vezes, está associado a complicações frequentes durante as internações hospitalares, sendo o mesmo, prevenível através de métodos farmacológicos e não farmacológicos (deambulação e meias de compressão, por exemplo). “No Brasil, de acordo com o DATASUS, de julho de 2017 a junho de 2019, a média de dias de internação por TEP, por exemplo, superou a média por infarto agudo do miocárdio e por acidente vascular cerebral, sendo 9,3; 7,5 e 7,5 dias, respectivamente” segundo a pneumologista do Hospital Córdio Pulmonar, Ana Thereza Rocha, professora adjunta da Faculdade de Medicina da Bahia (UFBA) e professora da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP).

Estes dados corroboram com a importância do protocolo terapêutico de prevenção adequado. Além do impacto na morbimortalidade, há influências

consideráveis na economia, devido ao evento agudo e a prevenção e gestão das consequências a longo prazo. (ROGGERI, D. P. et al.)

7. CLASSE FARMACOLÓGICA: ANTICOAGULANTES ORAIS

A terapêutica anticoagulante oral está em constante evolução frente aos recentes desenvolvimentos farmacológicos. Focada nos antagonistas da vitamina K, particularmente, nos derivados cumarínicos: varfarina e acenocumarol, recentemente presencia a chegada dos novos anticoagulantes orais diretos. (SILVA, 2012).

Sendo o primeiro exemplo, a heparina oral que realiza seu efeito inibindo as serina-proteases endógenas, com o consequente bloqueio da formação do coágulo. Hoje em dia, o foco da investigação de novos fármacos anticoagulantes, estão centrados em moléculas não peptídicas, inibidoras fundamentalmente do sistema de coagulação, como exemplo, o anti-trombina e anti-Xa. (SILVA, 2012).

8. ANTAGONISTAS DA VITAMINA K (AVK)

8.1 CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

A vitamina K é uma vitamina lipossolúvel que atua como um co-fator convertendo o ácido glutâmico em ácido γ -carboxiglutâmico no sistema enzimático carboxilase-dependente, que é responsável pela síntese dos fatores de coagulação. E, também, irá atuar na hemostasia originando locais de ligação dos íons de Cálcio, permitindo a incorporação cálcio-dependente que ativa os fatores II (protrombina), VII, IX e X. (J. R. REZENDE et. al. 2012).

Os antagonistas da vitamina K (AVK) demonstram eficácia na prevenção do embolismo sistêmico e embolismo cerebral, especialmente da fibrilação auricular. Eles atuam interferindo na reação de carboxilação, essa reação utiliza como co-fator a forma reduzida da vitamina K, (vitamina KH₂), que será oxidada e convertida em epóxido de vitamina K, e este será reconvertido em vitamina KH₂ mediante a enzimas redutase. Os AVK bloqueiam essas enzimas, reduzindo a concentração da forma ativa da vitamina K. (MARTÍ-FÀBREGAS, et. al, 2011).

O resultado deste efeito é o impedimento da aglutinação dos fatores dependentes de vitamina K aos fosfolípidos das plaquetas impossibilitando-os de exercer sua atividade biológica, a formação de fatores de coagulação biologicamente inativos e a inibição da síntese das proteínas C e S, responsáveis pela inibição dos fatores V e VIII, que é uma atividade anticoagulante natural do organismo. (MARTÍ-FÀBREGAS, et. al, 2011).

A Proteína C é um anticoagulante natural que usa a proteína S como catalisador, com estes estando inibidos não poderá exercer sua função anticoagulante, logo, os AVK geram uma ação pró coagulante, apesar disso, o seu efeito principal será anticoagulante devido às ações exercidas nos fatores de coagulação.(MARTÍ-FÀBREGAS, et. al, 2011).

Os AVK mais utilizados é o acenocumarol e varfarina, ambos são rapidamente absorvidos pelo trato gastrointestinal e alcança concentrações máximas na corrente sanguínea em 90 minutos, quando administrado por via oral. Porém o efeito farmacológico só ocorre de 72-96 horas após o início do tratamento, que é o tempo que os fatores carboxilados tendem a desaparecer. Eles são metabolizados pelo fígado por meio do citocromo P450 e a maior fração deles circulam unidos a albumina. (MARTÍ-FÀBREGAS, et. al, 2011).

O tratamento com esses medicamentos requer monitoramento do tempo de protrombina, expresso pela razão normalizada internacional (RNI), que seu prolongamento durante os primeiros dias indica a ação do AVK sobre o fator VII, da via extrínseca. Os fatores II, IX e X; não diminuem consideravelmente por muitos dias, então, o grau completo de anticoagulação não é alcançado rapidamente. (MARTÍ-FÀBREGAS, et. al, 2011).

8.2 LIMITAÇÕES DOS ANTAGONISTAS DA VITAMINA K

As hemorragias são definidas pela localização (intracranial, retroperitonal, etc), e são exemplos de complicações importantes relacionadas ao tratamento com AVK, isso é decorrente principalmente, por causa das internações hospitalares. Hemorragias intracerebrais estabelecem 70% das hemorragias cerebrais atribuídas ao AVK (HIC-AVK), geralmente o risco de ocorrência aumenta com a idade (75-80 anos) e com o tempo prolongado do tratamento. Porém, há o risco de ocorrer hemorragias durante os primeiros

meses em pacientes vulneráveis a este tipo de complicação, que possuam doenças preexistentes, como antecedentes de doenças cerebrais ou insuficiência cardíaca, sendo de difícil controle. (MARTÍ-FÀBREGAS, et. al, 2011).

As interações farmacológicas são frequentes. Destaca-se a associação com aspirina e Ginkgo Biloba que aumentam a frequência de hemorragias e as múltiplas interações com fármacos e alimentos. (MARTÍ-FÀBREGAS, et. al, 2011).

O alto grau de ligação dos AVK com a albumina associados a agentes competitivos que podem deslocá-los desta ligação, são capazes de potencializar seu efeito. Outros fármacos, de uso comum (figura 3), também podem interferir tanto potencializando quando diminuindo o efeito dos AVK. (MARTÍ-FÀBREGAS, et. al, 2011).

Figura 3 Interações dos antagonistas da vitamina k com fármacos de uso comum

Potenciación del efecto anticoagulante
Amiodarona
Andrógenos
Clofibrato
Disulfiram
Eritromicina
Fluconazol
Fluoxetina
Metronidazol
Oxicams (piroxicam y otros)
Fenilbutazona
Salicilatos (dosis altas)
Sulfinpirazona
Tamoxifeno
Hormona tiroidea
Trimetoprim-sulfametoxazol
Disminución del efecto anticoagulante
Fármacos antitiroideos
Barbitúricos
Carbamacepina
Colestiramina
Glutetimida
Rifampicina
Metamizol

Fonte: MARTÍ-FÀBREGAS, et. al, 2011.

Alimentos como abacate, chá-verde e alimentos com altas concentrações de vitamina K podem inibir o efeito anticoagulante, por exemplo, brócolis ou espinafre, em quantidades acima de 250g podem afetar o tempo de

protrombina. Além disso, Ginseng e alho que modificam a circulação sanguínea, podem reduzir a concentração. (MARTÍ-FÀBREGAS, et. al, 2011).

8.3 INIBIDORES DO FATOR X_A

Os fármacos dessa classe podem ser classificados como: diretos ou indiretos, onde inibem diretamente o Fator X_A, pois a inibição desse fator está relacionado ao controle da formação da rede de fibrina ou atuam indiretamente que pode ser de duas formas: auxiliando o inibidor antitrombina, que é fisiológico, e os derivados cumarínicos que diminuem a síntese dos fatores II, VII, IX e X que são ativáveis e γ-carboxilados, não permitindo a carboxilação destes no fígado. (DURÃES, 2019).

É possível encontrar no Brasil três anticoagulantes orais inibidores do Fator X_A. São eles: a Rivaroxabana (Xarelto®), Apixabana (Eliquis®) e Edoxabana (Lixiana®). (DURÃES, 2019)

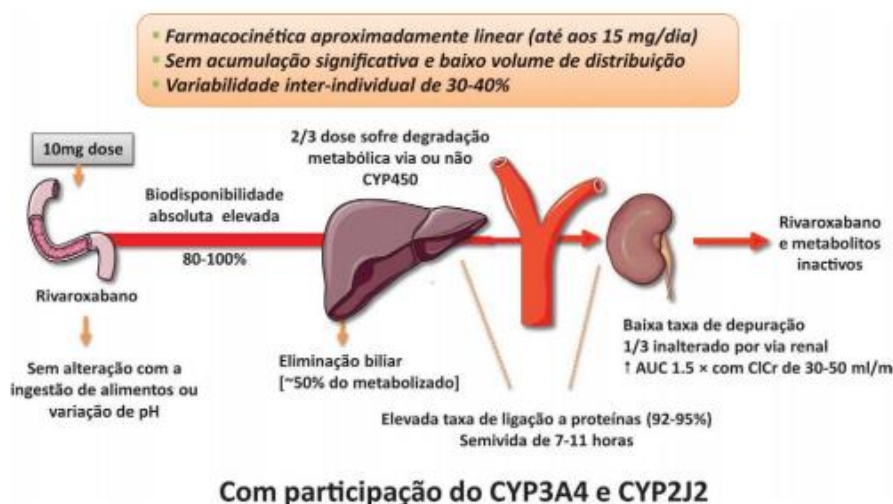
8.3.1 RIVAROXABANA

Esse DOACS foi o primeiro a ser aprovado pela ANVISA para ser utilizado em pacientes brasileiros para a prevenção de acidente vascular cerebral (AVC) e embolia sistêmica, sob a dose de 20mg uma vez ao dia (ou 15mg para pacientes com insuficiência renal). Tem um início rápido de ação com uma resposta previsível e tem alta biodisponibilidade, e não é necessário realizar o monitoramento da coagulação. Também são indicados para uso na prevenção de trombose em cirurgias ortopédicas e no tratamento da trombose venosa profunda (TVP). (DURÃES, 2019).

O rivaroxabana (substância ativa: 5-cloro-N-[[[(5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxomorfolina-4-il)fenil]-1,3-oxazolidina-5-il]metil] tiofeno-2-carboxamida) é inibidor direto, oral, potente e competitivo do FXa. A elevada seletividade (e acentuada potência farmacológica) redonda das suas metades clorotiofeno e morfolinona ligadas ao anel central oxazolidinona, que interatuam com elevada afinidade com as bolsas S1 e S4 do FXa. O rivaroxabana liga-se diretamente ao sítio ativo do FXa e inibe a interação com o seu substrato. Assim, a inibição do FXa atenua a formação de trombina —mas deixa inalterada a trombina existente,

capaz de manter a hemostasia primária e previne a transformação de fibrinogênio em fibrina. Diferentemente dos inibidores indiretos da trombina (com administração parentérica), o rivaroxabana não necessita da antitrombina para exercer a sua atividade farmacológica e inativa tanto o FXa livre como o FXa ligado ao complexo de protrombinase ou associado a um trombo. (SILVA, 2012).

Figura 4 Farmacocinética do Rivaroxabana



Fonte: SILVA, 2012.

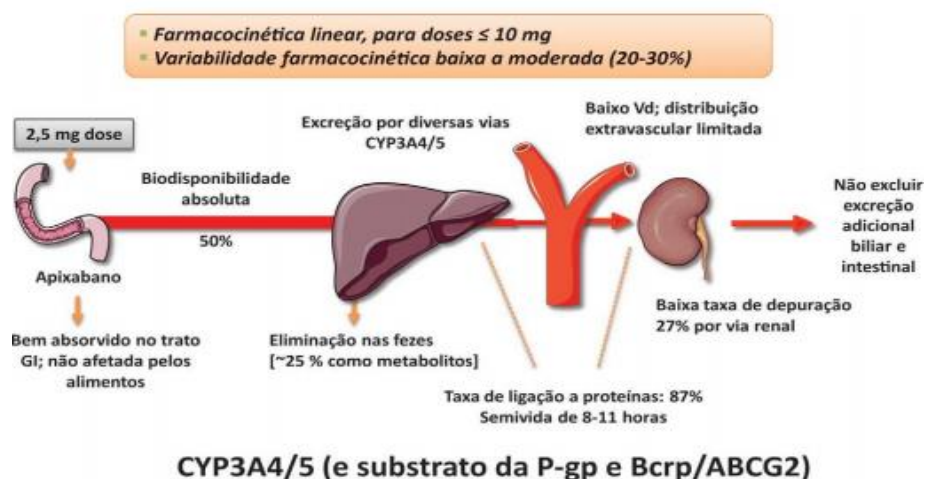
8.3.2 APIXABANA

Sendo o segundo a receber aprovação da ANVISA, seu uso é indicado na prevenção de tromboembolismo venoso (TEV) em pacientes que passaram por artroplastia eletiva de quadril ou de joelho, além de reduzir risco de AVC, embolias e a morte do paciente. A posologia corresponde a 2,5mg duas vezes ao dia se utilizada para prevenção de TVP e AVC e 5mg duas vezes ao dia para embolia sistêmica. (DURÃES, 2019)

O Apixabana (substância ativa: 1-(4-metoxifenil)-7-oxo-6-(4-(2-oxopiperidina-1-il)fenil)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirazol[3,4-c]piridina-3-carboxamida) é um inibidor oral direto, reversível e competitivo do FXa, com uma farmacodinâmica comparável à do rivaroxabana, o apixabana inibe o fator Xa livre e ligado ao coágulo e a atividade protrombinase e não tem efeitos diretos na agregação plaquetária (mas com efeitos indiretos via trombina). A atividade anti-FXA exibe uma relação direta e linear com a concentração plasmática do

apixabana, atingindo o valor máximo no pico da concentração plasmática. (SILVA, 2012).

Figura 5 Farmacocinética do Apixabana



Fonte: SILVA,2012.

8.3.3 EDOXABANA

O último a ser aprovado pela ANVISA, no ano de 2018, são comprimidos revestidos de 15mg, 30mg e 60mg, sendo este último o mais indicado para prevenção de TVP e AVC. Vale ressaltar que em pacientes com disfunção renal leve, moderado ou com peso maior que 60kg, devem utilizar a dose de 30mg uma vez ao dia. (DURÃES, 2019)

O Edoxabana está em fase mais avançada do seu desenvolvimento, é um inibidor direto, oral, competitivo do FXa, com elevada seletividade e sem efeitos inibitórios sobre o FVIIa, plasmina, tripsina ou quimotripsina. Com efeitos farmacodinâmicos similares aos outros da classe, o edoxabana inibe o FXa ligado ao complexo de protrombinase, atenuando a geração de trombina. Sem afetar a agregação plaquetária induzida pelo colagénio ou ADP, só inibe, aparentemente, os efeitos da trombina nas plaquetas em concentrações muito elevadas. Sem particularidades farmacodinâmicas assinaláveis, os outros inibidores diretos do FXa aparentam algumas particularidades farmacocinéticas (tabela 1) que se assinalam. (SILVA, 2012).

Tabela 1 Farmacocinética do Edoxabana

BIODISPONIBILIDADE	45%
EXCREÇÃO	predominantemente renal
MEIA VIDA	9-11 horas

Fonte: SILVA,2012.

9. COMPARAÇÕES

Abaixo segue as vantagens e desvantagens de se utilizar os novos anticoagulantes orais inibidores do Fator Xa em relação aos antagonistas da Vitamina K, especificamente, a Varfarina (tabela 2). (DURÃES, 2019).

Tabela 2 Vantagens e desvantagens dos inibidores do Fator Xa

Vantagens	Desvantagens
Não necessitam de ajustes regulares baseado no monitoramento do INR ou coleta de outros exames	Não é possível quantificar a anticoagulação.
Curta meia vida	Custo elevado.
Relacionados a redução de sangramentos intracranianos.	interagem com os inibidores CYP3A4.
Opção de tratamento em pacientes com dificuldade de alcançar a faixa terapêutica de INR.	Sem estudos avaliando o uso prolongado.
Possuem menos interações medicamentosas.	Esquecimento de doses ou má adesão podem levar a prejuízos e riscos de eventos tromboembólicos.

Fonte: Adaptado de Durães (2020).

Também, através da tabela 3 pode-se observar que clinicamente a atuação dos Anti- Xa nos casos de AVC, trombose e algumas hemorragias é possível obter maiores vantagens do que com o uso da Varfarina.

Tabela 3 Resultados dos desfechos clínicos dos Anti-Xa em relação a Varfarina

Medicamento	AVC/tromboembolismo	AVC hemorrágico	Sangramentos maiores
RIVAROXABANA	não inferior a varfarina	40% de redução	Similar
APIXABANA	21% de redução	50% de redução	31% de redução
EDOXABANA	não inferior a varfarina	57% de redução	20% de redução

Fonte: Pinton,2019.

10. CONCLUSÃO

De acordo com o estudo descritivo analisado neste trabalho, conclui-se que o surgimento dos DOACS é de grande relevância para os campos de farmácia e medicina, tendo em vista que eles podem substituir os antigos anticoagulantes orais trazendo vantagens de grande relevância para os pacientes. Dentre esses benefícios podemos destacar a diminuição nas interações medicamentosas que podem ser um grande risco para o paciente, seu curto tempo de meia-vida fazendo com que o fármaco haja mais rápido, não necessitam de ajustes regulares e é uma opção de tratamento em pacientes com dificuldade de alcançar a faixa terapêutica de INR.

Porém, deve-se ressaltar que cada fármaco tem uma melhor indicação para determinada patologia. A Rivaroxabana deve ser utilizada na prevenção de AVC e embolia sistêmica. A Apixabana é mais indicada na prevenção de TEV e a Edoxabana é a mais indicada para prevenção de TVP e nos casos de pacientes com disfunção renal sua dose deve ser somente 30 mg uma vez ao dia. Outro ponto que deve ser ressaltado é a importância da visão de uma equipe especializada no tratamento de cada paciente.

Por serem medicamentos novos, espera-se que com o passar dos anos, teremos mais estudos e informações sobre o uso e novos benefícios desses fármacos.

REFERÊNCIAS

- FRANCO, R. F. **Fisiologia da coagulação, anticoagulação e fibrinólise**. Medicina, Ribeirão Preto, 34: 229-237, jul./dez. 2001.
- GRILLO, T. A.; MIRANDA, R. C. **Os novos anticoagulantes orais na prática clínica**. Rev Med Minas Gerais, v. 24, p. 87-95, 2014.
- KATZUNG, B. G.; MASTERS, S. B.; TREVOR, A. J. **Farmacologia Básica e Clínica**. 12. ed. Porto Alegre: AMGH, 2014.
- LÜLLMANN, Heinz; MOHR, Klaus; HEIN, Lutz. **Farmacologia: texto e atlas**. 7. ed. Porto Alegre: Artmed, 2017.
- REZENDE, J. R.; ALVES, A. P.; OLIVEIRA, F. C.; MOTTA, M. S.; MARTINS, C. H.; NETO, C. P. W. **Diagnóstico da deficiência de vitamina K**. Revista Científica do ITPAC, Araguaína, v.5, n.1, Pub.4, Janeiro 2012.
- ROGGERI, D. P.; ROGGERI, A.; PENGO, V. **Il Trattamento del tromboembolismo venoso: analisi di budget impact di rivaroxaban in Italia**. Health economics and therapeutic pathways, 2014.
- SILVA, P. M. **Velhos e novos anticoagulantes orais. Perspectiva farmacológica**. Revista Portuguesa de Cardiologia, 2012.
- WHALEN, K.; FINKEL, R.; PANAVELIL, T. A. **Farmacologia ilustrada**. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2016.

ANEXOS

Abaixo pode-se visualizar as tabelas, demonstrando primeiramente um comparativo dos anti-Xa com o anti-IIa (Tabela 4), que são os DOACS aprovados no Brasil. E por fim, as características farmacodinâmicas do objeto de estudo (Tabela 5):

Tabela 4 Propriedades farmacológicas dos Anti-Xa e Anti-IIa aprovados no Brasil

Medicação	Inibição alvo	Pico de ação e Meia-vida	Antídoto	Dose e Posologia	Interação	Eliminação
Dabigatрана (Pradaxa®)	IIa	1 – 3h e 12 – 17h	Idarucizumabe (Praxbind) 5g	150mg 2x (110 mg 2x)*	Rifampicina Quinidina Amiodarona	80% Renal 20% Hepática
Rivaroxabana (Xarelto®)	FXa	2 – 4h e 7 – 13h	Em estudo	20 mg 1x	Cetoconazol Ritonavir Rifampicina	35% Renal 65% Hepática
Apixabana (Eliquis®)	FXa	1 – 3h e 9 – 14h	Em estudo	5 mg 2x	Cetoconazol Ritonavir Rifampicina	25% Renal 75% Hepática
Edoxabana (Lixiana®)	FXa	1 – 2 h e 10 – 14 h	Em estudo	60 mg 1x (30 mg 1x)**	Ciclosporina Cetoconazol	35% Renal 65% Hepática
*ClCr > 30 mg/dL. Para ClCr 15-30 mg/dL 75 mg 2x. Dose ajustada de 110 mg 2x para idosos ≥ 80 anos; FXa = Fator X ativado; **ClCr 15 – 50 mg/dL ou Peso ≤ 60 kg ou inibidores da glicoproteína-P;						

Fonte: Durães, 2019.

Tabela 5 Propriedades Farmacodinâmicas dos Anti-Xa

Anti-Xa	Rivaroxabana	Apixabana	Edoxabana
Nome comercial	Xarelto	Eliquis	Lixiana
Laboratório	Bayer	Bristol-Meyers Squibb	Dailchi Sankyo
Apresentação	Comprimido 10mg, 15mg ou 20mg	Comprimido 2,5mg ou 5mg	Comprimido 30 ou 60mg
Dose padrão	20 mg 24/24h	5 mg 12/12h	60 mg 24/24h
Ajuste de dose	15mg 24/24h se Cl creat 15-50	2,5 mg 12/12h se Cl creat 15-30 ou 3 2 critérios: · 80anos · < 60 Kg · creatinina > 1,5	30 mg 24/24h se Cl creat 15-50 ou · <60Kg, · uso de ciclosporina, dronedarona, eritromicina, cetoconazol, quinidina, verapamil
Ingestão	Com alimento Pode ser partido / macerado	Com ou sem alimento Pode ser partido / macerado	Com ou sem alimento Não pode ser partido
Contra-indicação	Cl creatinina < 15	Cl creatinina < 15	Cl creatinina < 15 Cl creat > 95 (60mg)

Fonte: Pinton, 2019. Modificado pelo autor.