

AGENTES REVERSORES PARA OS ANTICOAGULANTES ORAIS DE AÇÃO DIRETA NAS HEMORRAGIAS E CIRURGIAS DE EMERGÊNCIA

REVERSAL AGENTS FOR DIRECT ACTING ORAL ANTICOAGULANTS IN HEMORRHAGES AND EMERGENCY SURGERY

RESUMO

José Francisco Kerr Saraiva¹

1. Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica de Campinas, SP, Brasil.

Correspondência:

Rua: Dr. José Vicente, 130
Jardim das Palmeiras, 13101-536
Campinas, SP, Brasil.
jfsaraiva@uol.com.br

Recebido em 20/07/2017,
Aceito em 21/08/2017

Em indivíduos com fibrilação atrial, os grandes estudos clínicos randomizados mostraram que os inibidores diretos da trombina e do fator Xa são mais seguros que a varfarina e têm menor risco de hemorragias graves, entre elas o sangramento intracraniano e o acidente vascular cerebral hemorrágico. Além disso, o uso de agentes dessas classes, conhecidos como anticoagulantes orais de ação direta (DOAC) não dependentes da vitamina K, permite a utilização em doses fixas e não requer monitoramento laboratorial. O início rápido e a suspensão da ação anticoagulante oferecem vantagens para os DOAC sobre a varfarina em vários contextos clínicos. Contudo, ainda que sejam mais seguros que a varfarina, as questões relacionadas com o sangramento constituem o principal problema desses fármacos. O manejo do sangramento em pacientes expostos aos anticoagulantes é estratégia fundamental na prática clínica, a fim de evitar situações catastróficas que levem o paciente à morte. O desenvolvimento de agentes reversores do efeito desses fármacos, visando a redução de complicações hemorrágicas em situações de urgência é mais um passo para o aumento da segurança da utilização dos anticoagulantes de ação direta.

Descritores: Fibrilação atrial; Acidente vascular cerebral; Anticoagulante.

ABSTRACT

In individuals with atrial fibrillation, large randomized controlled trials have shown that direct thrombin and factor Xa inhibitors are safer than warfarin, with a lower risk of serious bleeding, including intracranial bleeding and hemorrhagic stroke. In addition, the use of agents of these classes, known as non-vitamin K-dependent direct acting oral anticoagulants (DOACs), allows their use in fixed doses and does not require laboratory monitoring. The rapid onset and termination of the anticoagulant action offer advantages for DOACs over warfarin in various clinical settings. However, although safer than warfarin issues related to bleeding are the main problem of these drugs. Bleeding management of patients exposed to DOACs is a fundamental strategy in clinical practice, in order to avoid catastrophic situations leading to the patient's death. The development of reversal agents of the effect of these drugs, seeking to reduce hemorrhagic complications in emergency situations, is yet another step in increasing the safety of the use of direct action anticoagulants.

Descriptors: Atrial fibrillation; Stroke; Anticoagulants.

INTRODUÇÃO

Os ensaios clínicos com os novos anticoagulantes orais, as taxas de sangramento maior, acidente vascular cerebral hemorrágico e sangramento intracraniano foram mais baixas quando comparadas à varfarina demonstrando de maneira inequívoca a maior segurança dos anticoagulantes orais de ação direta (DOACs). Entretanto algumas diferenças em relação à segurança observadas entre os estudos podem ter explicação na indicação, posologia, dose do fármaco

utilizada, duração do tratamento e características do paciente. Esses fatores provavelmente influenciaram na variabilidade entre os estudos.¹ Em que pese as reduções significativas de sangramento intracraniano, acidente vascular cerebral hemorrágico observadas nos presentes ensaios a utilização cada vez maior aliada ao aumento da expectativa de tempo de vida da população trazem a preocupação de que esses indivíduos que utilizam os novos anticoagulantes fiquem expostos ao risco de sangramentos maiores determinados

pelos riscos inerentes a esses fármacos ou a traumas que os levem à necessidade de cirurgia de emergência.

Ressalte-se que a determinação do local, o início e o volume de sangramento, se o sangramento está em curso além da busca da informação sobre o tempo da última ingestão do anticoagulante e comorbidades como a presença de insuficiência renal são dados de particular importância diante de sangramento em usuários de DOACs. Além disso, as medicações concomitantes devem ser revisadas.

Nesse contexto novas estratégias buscando a reversão do sangramento em usuários de DOACs são fundamentais. A busca por agentes reversores que possam atuar diretamente sobre esses fármacos e propiciando a imediata reversão de sua atividade tem sido intensivamente perseguida por cientistas a fim de assegurar ao clínico a pronta reversão das ações dos DOACs em situações de emergência.

Três agentes de reversão estão sendo avaliados atualmente: idarucizumabe, andexanet e aripazina. Recentemente o idarucizumabe, um anticorpo específico para dabigatrana, foi aprovado para uso clínico como agente reversor da dabigatrana normalizando o tempo de trombina e outros marcadores da coagulação em estudos com animais e em voluntários saudáveis.² Estudos com andexanet alfa em voluntários saudáveis, uma molécula do Fator Xa (FXa) modificada que se liga ao inibidor de FXa, permitindo o retorno da atividade FXa na cascata da coagulação, demonstraram uma reversão rápida e quase completa dos inibidores do Fator X. A aripazina, uma pequena molécula sintética com ampla atividade contra produtos de heparina e agentes de fator X, está sendo submetida a testes em indivíduos saudáveis.³

Os pacientes que estão recebendo terapia anticoagulante oral para prevenção ou tratamento de eventos tromboembólicos podem se beneficiar da reversão de anticoagulantes se apresentarem hemorragia com risco de vida ou se forem submetidos à cirurgia ou intervenção de emergência. O idarucizumabe é um fragmento de anticorpo monoclonal humanizado que se liga à dabigatrana com alta afinidade e especificidade revertendo rapidamente sua atividade anticoagulante. Foi desenvolvido para reverter o efeito anticoagulante da dabigatrana.⁴ O idarucizumabe foi licenciado em vários países, com base nos resultados de uma análise interina dos dados preliminares do Estudo REVERSE AD.⁵

O estudo REVERSE foi um estudo multicêntrico, prospectivo e aberto para determinar se 5 g de idarucizumabe intravenoso poderia reverter o efeito anticoagulante da dabigatrana em pacientes clínicos com hemorragia não controlada (grupo A) ou pacientes acometidos por situações de emergência cirúrgica e portanto, na iminência de serem submetidos a um procedimento invasivo (grupo B). O objetivo primário do estudo REVERSE foi a reversão do efeito anticoagulante da dabigatrana dentro de 4 horas após a administração de idarucizumabe, com base no tempo de trombina diluído ou no tempo de coagulação da ecarina. Os objetivos secundários incluíram o re-establishimento da hemostasia e outros indicadores de segurança. Um total de 503 pacientes que estavam recebendo dabigatrana, apresentavam sangramento não controlado ou estavam prestes a ser submetidos a um procedimento cirúrgico de emergência, e que tinham um tempo de trombina diluído prolongado na linha de base, o idarucizumabe reverteu a anticoagulação rapidamente e completamente em

mais de 98% dos pacientes. Foram incluídos no estudo sendo 301 no grupo A e 202 no grupo B. A reversão máxima com base em tempo de trombina diluído ou tempo de coagulação de ecarina média de dabigatrana foi de 100%. No grupo A (emergências clínicas), 137 pacientes (45,5%) apresentaram sangramento gastrointestinal e 98 (32,6%) apresentaram hemorragia intracraniana. Entre os pacientes que puderam ser avaliados, o tempo médio para a cessação do sangramento foi de 2,5 horas. No grupo cirúrgico, o tempo médio para o início do procedimento foi de 1,6 horas. A hemostasia durante o intraoperatório foi avaliada pelo cirurgião como normal em 93,4% dos pacientes, ligeiramente anormal em 5,1% e moderadamente anormal em 1,5%. Aos 90 dias, ocorreram eventos trombóticos em 6,3% dos pacientes do grupo clínico e em 7,4% no grupo cirúrgico, e a taxa de mortalidade foi de 18,8% e 18,9%, respectivamente. Não houve sinais adversos relacionados à segurança.^{6,7}

Os resultados do estudo REVERSE AD mostraram que uma única dose de 5 g de idarucizumabe foi suficiente em 98% dos pacientes e a reversão foi mantida durante 24 horas na maioria dos pacientes. A reversão robusta, rápida e durável observada neste estudo é consistente com os resultados de uma análise preliminar do mesmo e compatível com os resultados de estudos sobre o uso de idarucizumabe em voluntários saudáveis.^{8,9} Ressalte-se que o protocolo do estudo REVERSE, que foi projetado para simular os cuidados de emergência de rotina e para evitar atrasos no tratamento, não exigiu que os resultados dos testes de coagulação basais precisassem estar disponíveis antes que o idarucizumabe fosse administrado acontecendo de alguns pacientes acabarem por receber o fármaco com tempos de coagulação dentro da faixa de normalidade. Como exposto acima, entre os pacientes com hemorragias que poderiam ser avaliados nas primeiras 24 horas, o tempo médio para a cessação do sangramento era de 2,5 horas. A administração de idarucizumabe permitiu a cirurgia ou uma intervenção em 197 dos 202 pacientes do grupo B (cirúrgico). Portanto, o uso de idarucizumabe permitiu uma intervenção rápida e segura na maioria dos pacientes. A explicação mais provável para uma elevação recorrente no tempo de coagulação, que foi observada principalmente entre 12 e 24 horas após o tratamento em 114 pacientes, foi a provável redistribuição da dabigatrana livre do compartimento extravascular para o intravascular. No entanto, a elevação recorrente foi associada à hemorragia em apenas 10 pacientes. A taxa de mortalidade de 30 dias foi semelhante no grupo A e no grupo B (13,5% e 12,6%, respectivamente), assim como a taxa de mortalidade de 90 dias (18,8% e 18,9%, respectivamente).^{6,7} Os pacientes matriculados neste estudo eram idosos, apresentavam numerosas condições de coexistência e apresentavam eventos de índice sérios, como hemorragia intracraniana, trauma múltiplo, sepse, abdômen agudo ou fratura aberta. A maioria das mortes ocorridas dentro de cinco dias após a inscrição parece estar relacionada à gravidade do evento índice ou às condições de coexistência (por exemplo, insuficiência respiratória ou insuficiência de múltiplos órgãos), como as mortes ocorridas após 30 dias. Foram mais propensos a ser eventos independentes ou relacionados a condições de coexistência.

A taxa de mortalidade de 30 dias observada neste estudo é menor do que a taxa de mortalidade de 30 dias observada

entre os pacientes que receberam varfarina e apresentaram hemorragia intracraniana e a taxa de mortalidade de 30 dias de 30% observada entre os pacientes que receberam varfarina e estavam prestes a sofrer uma intervenção de emergência.^{10,11} No entanto, é semelhante à taxa de mortalidade de 30 dias de 15% observada entre os primeiros 67 pacientes matriculados em um estudo de andexanet para a reversão de inibidores do fator Xa em pacientes com sangramento grave.¹²

A taxa de eventos trombóticos foi de 4,8% aos 30 dias e de 6,8% aos 90 dias e a taxa de 30 dias foi semelhante nos grupos A e B (5,0% e 4,6%, respectivamente). Essas taxas são consistentes com as notificadas após grandes procedimentos cirúrgicos ou hospitalização por sangramento não controlado.¹³ A baixa taxa de reiniciação da anticoagulação, particularmente no grupo A, pode ter contribuído para os eventos trombóticos. Os eventos trombóticos subsequentes são mais propensos a refletir o estado protrombótico subjacente do que ser um efeito direto da reversão, porque o idarucizumabe não teve atividade procoagulante quando foi administrado a animais e voluntários humanos saudáveis.^{14,15}

As taxas de trombose após a administração de idarucizumabe são menores do que as relatadas em estudos que avaliam o complexo protrombínico para a reversão de antagonistas de vitamina K. Por exemplo, em um desses estudos, a taxa de 30 dias de eventos trombóticos foi de 7,8%.

Os pontos fortes deste estudo incluem os amplos critérios de inclusão e o projeto de estudo pragmático, que reflete a prática clínica usual. Com este desenho pragmático, os pacientes com hemorragia não controlada por trauma puderam ser incluídos no grupo A ou grupo B, a

critério do médico assistente dependendo da urgência de qualquer cirurgia planejada.

A principal limitação deste estudo é a falta de um grupo de controle. Em resumo, o idarucizumabe foi efetivo para a reversão da dabigatrana entre pacientes com hemorragia não controlada ou sofrendo cirurgia de emergência. Embora os relatos de casos sugiram que a trombólise e a trombectomia podem ser realizadas de forma segura após a reversão da dabigatrana com idarucizumabe, a vigilância pós-comercialização será útil para monitorar sua eficácia para esta e outras indicações e para avaliar sua segurança.

Em conclusão o estudo REVERSE mostrou que em situações de emergência, o idarucizumabe reverteu de forma duradoura e com segurança o efeito anticoagulante da dabigatrana. A segurança do idarucizumabe observado neste estudo dá suporte para seu uso em situações de emergência já se encontrando nas recomendações para o tratamento de hemorragias graves com dabigatrana. (Figura 1)

Outro agente reversor, o andexanet foi desenvolvido para reverter os efeitos anticoagulantes dos inibidores do fator Xa. Voluntários idosos saudáveis receberam 5mg de apixabana duas vezes ao dia ou 20mg de rivaroxabana em uma dose diária. O objetivo primário foi a alteração percentual média na atividade anti-fator Xa, que é uma medida da inibição do fator Xa pelo anticoagulante.

Entre os participantes que receberam apixabana, a atividade anti-fator Xa foi reduzida em 94% entre aqueles que receberam um *bolus* de andexanet (24 participantes), em comparação com 21% entre aqueles que receberam placebo (nove participantes) ($P < 0,001$). A concentração de apixabana livre foi reduzida em 9,3 ng por mililitro *versus*

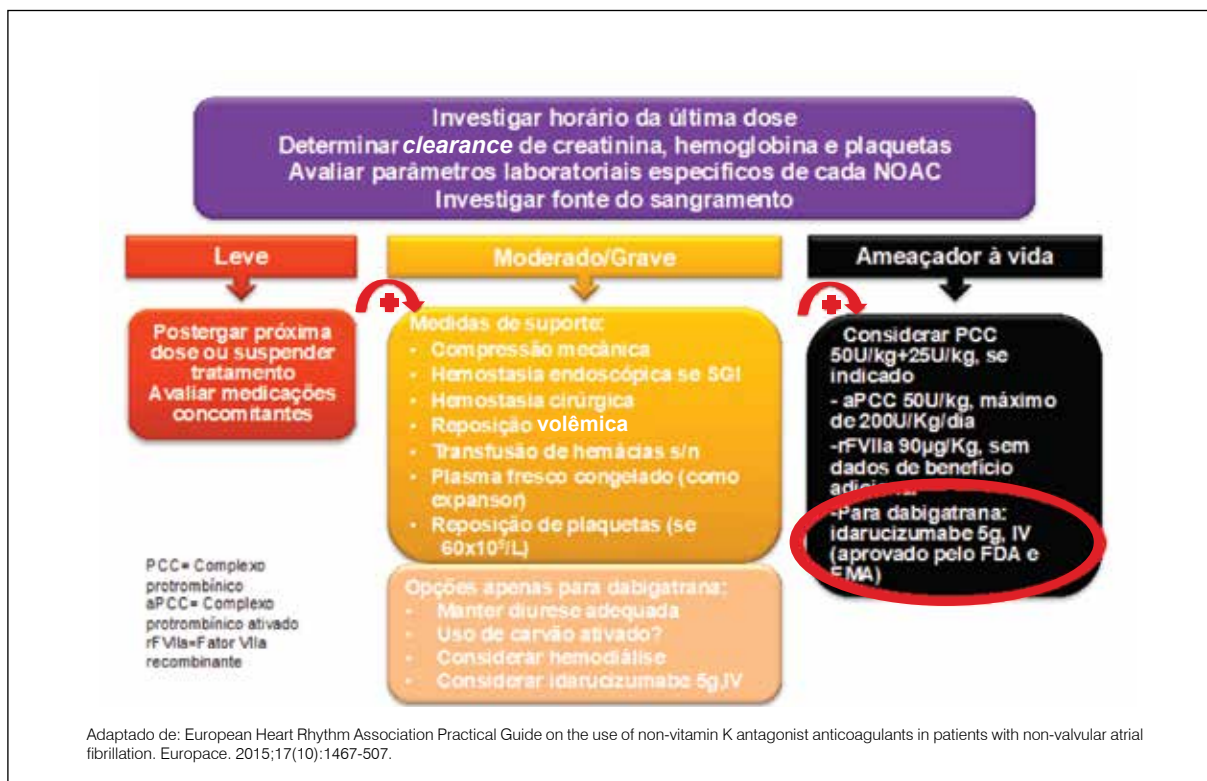


Figura 1. Gerenciando o sangramento com DOAC.

1,9 ng por mililitro ($P < 0,001$) e a geração de trombina foi totalmente restaurada em 100% *versus* 11% dos participantes ($P < 0,001$) em 2 a 5 minutos. Entre os participantes tratados com rivaroxabana, a atividade anti-fator Xa foi reduzida em 92% entre aqueles que receberam um bolus de andexanet (27 participantes), em comparação com 18% entre aqueles que receberam placebo (14 participantes) ($P < 0,001$). A concentração de rivaroxabana não ligada foi reduzida em 23,4 ng por mililitro *versus* 4,2 ng por mililitro ($P < 0,001$) e a geração de trombina foi totalmente restaurada em 96% contra 7% dos participantes ($P < 0,001$). Esses efeitos foram sustentados quando o andexanet foi administrado como um *bolus* mais uma infusão. Em um subgrupo de participantes, observou-se aumento transitório em níveis de d-dímero e fragmentos de protrombina um e dois, o que se resolveu dentro de 24 a 72 horas. Não foram notificados eventos adversos graves ou trombóticos.

Dessa forma o andexanet reverteu rapidamente as alterações induzidas por apixabana e rivaroxabana sem eventos adversos graves ou trombose clínica. Esses achados são consistentes com o mecanismo de ação de andexanet, que envolve a ligação de alta afinidade ao inibidor do fator Xa intravascular evitando dessa forma a inibição do fator Xa e reduzindo níveis plasmáticos livres do anticoagulante. A reversão do efeito anticoagulante foi reproduzível, com um efeito máximo dentro de 2 a 5 minutos após a administração do bolo e foi mantida durante a infusão contínua. Os biomarcadores da anticoagulação retornaram aos níveis de placebo de 1 a 3 horas após a cessação da administração de andexanet. A duração da reversão após a cessação da administração de andexanet é consistente com sua meia-vida. Estes resultados são semelhantes aos de estudos anteriores que envolvem voluntários mais jovens.¹²

A correção da atividade anti-fator Xa é particularmente relevante, uma vez que é uma medida direta da atividade enzimática do fator Xa, alvo da apixabana e rivaroxabana. Além disso, os estudos que levaram ao uso clínico desses produtos mostraram uma relação entre a atividade anti-fator Xa e as complicações hemorrágicas.¹⁶

Ao contrário do estudo *REVERSE* nos estudos com andexanet, não foram verificados dados sobre a eficácia e segurança do em pacientes que necessitaram de uma reversão urgente da atividade do inibidor do fator Xa por sangramento ou cirurgia de emergência. Além disso, a alta frequência das condições de coexistência entre pacientes com sangramento agudo torna difícil determinar se possíveis complicações, como trombose ou morte, estão relacionadas ao tratamento

de reversão ou à doença médica subjacente. Embora a extensão e a duração da reversão do inibidor do fator Xa necessária para atingir a hemostasia em pacientes seja desconhecida, estudos em animais do uso de andexanet para controlar o sangramento demonstraram que uma redução nos marcadores de anticoagulação, incluindo a atividade anti-fator Xa além da redução significativa na perda de sangue, o que foi evidente dentro de 10 a 15 minutos após a administração do medicamento do estudo nesses modelos.¹⁷ Nesses estudos observou-se aumentos transitórios dos fragmentos d-dímero e protrombina 1 e 2, sem contudo elevar a ocorrência de eventos trombóticos clínicos. Em geral, os participantes com elevações dos fragmentos de protrombina 1 e 2 também apresentaram elevações dos níveis de d-dímero, entretanto essas elevações não foram associadas a níveis elevados de geração de trombina. Embora não se tenha observado ocorrências clínicas relevantes ambos os fragmentos de protrombina 1 e 2 e d-dímero são marcadores sensíveis de estados protrombóticos. Além do que o andexanet reverteu a atividade anticoagulante da apixabana e do rivaroxabana em participantes saudáveis mais velhos, em poucos minutos após a administração e durante a duração da infusão, sem evidência de efeitos tóxicos clínicos.

Andexanet é um antídoto específico, de ação rápida, que está sendo desenvolvido para a reversão da atividade anticoagulante dos inibidores do fator Xa. A reversão da anticoagulação com andexanet não foi associada a problemas de segurança ou eventos trombóticos, tornando-o em um potencial antídoto universal para os inibidores diretos e indiretos do fator Xa. O início rápido da ação do andexanet e a facilidade de administrá-lo podem proporcionar a restauração da hemostasia quando se fizer necessária a reversão do inibidor do factor Xa em situações de urgência. Por fim o estudo em curso de fase 3 ANEXA-4 está avaliando a eficácia e segurança de andexanet em pacientes com hemorragia grave aguda associada ao inibidor de fator Xa.

Em conclusão a disponibilidade de agentes reversores específicos dos anticoagulantes orais de ação direta tem o potencial de melhorar o perfil risco-benefício da terapia anticoagulante de longo prazo e aumentar a aceitação por parte do paciente e do médico desse tratamento.¹⁸

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse na realização deste trabalho.

REFERÊNCIAS

1. Miller CS, Grandi SM, Shimony A, Filion KB, Eisenberg MJ. Meta-analysis of efficacy and safety of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2012;110(3):453–60.
2. Schiele F, van Ryn J, Canada K, Newsome C, Sepulveda E, Park J, et al. A specific antidote for dabigatran: functional and structural characterization. *Blood*. 2013;121(18):3554–62.
3. Ansell JE, Bakhru SH, Lailach BE, Steiner SS, Grosso M, Brown K, et al. Use of PER977 to reverse the anticoagulant effect of edoxaban. *N Engl J Med*. 2014;371(22):2141–2.
4. Schiele F, van Ryn J, Canada K, Newsome C, Sepulveda E, Park J, et al. A specific antidote for dabigatran: functional and structural characterization. *Blood*. 2013;121(18):3554–62.

5. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(21):2305-7.
6. Pollack CV Jr, Reilly PA, Bernstein R, Dubiel R, Eikelboom J, Glund S, et al. Design and rationale for RE-VERSE AD: a phase 3 study of idarucizumab, a specific reversal agent for dabigatran. *Thromb Haemost*. 2015;114(1):198-205.
7. Pollack CV Jr, Reilly PA, van Ryn J, Eikelboom JW, Glund S, Bernstein RA, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal – Full Cohort Analysis. *N Engl J Med*. 2017;377(5):431-441. doi: 10.1056/NEJMoa1707278. Epub 2017 Jul 11.
8. Glund S, Stangier J, van Ryn J, Schomohl M, Moschetti V, Haazen W, et al. Effect of age and renal function on idarucizumab pharmacokinetics and idarucizumab-mediated reversal of dabigatran anticoagulant activity in a randomized, double-blind, crossover phase Ib study. *Clin Pharmacokinet*. 2017;56(1):41-54.
9. Glund S, Moschetti V, Norris S, Stangier J, Schomohl M, van Ryn J, et al. A randomised study in healthy volunteers to investigate the safety, tolerability and pharmacokinetics of idarucizumab, a specific antidote to dabigatran. *Thromb Haemost*. 2015;113(5):943-51.
10. Steiner T, Poli S, Griebel M, Hüsing J, Hajda J, Freiburger A, et al. Fresh frozen plasma versus prothrombin complex concentrate in patients with intracranial haemorrhage related to vitamin K antagonists (INCH): a randomised trial. *Lancet Neurol*. 2016;15(6):566-73.
11. Goldstein JN, Refaai MA, Milling TJ Jr, Lewis B, Goldberg-Alberts R, Hug BA, et al. Four-factor prothrombin complex concentrate versus plasma for rapid vitamin K antagonist reversal in patients needing urgent surgical or invasive interventions: a phase 3b, open-label, non-inferiority, randomised trial. *Lancet*. 2015;385(9982):2077-87.
12. Connolly SJ, Milling TJ Jr, Eikelboom JW, Gibson CM, Curnutte JT, Gold A, et al. Andexanet alfa for acute major bleeding associated with factor Xa inhibitors. *N Engl J Med*. 2016;375(12):1131-41.
13. Sarode R, Milling TJ Jr, Refaai MA, Mangione A, Schneider A, Durn BL, et al. Efficacy and safety of a 4-factor prothrombin complex concentrate in patients on vitamin K antagonists presenting with major bleeding: a randomized, plasma-controlled, phase IIIb study. *Circulation*. 2013;128(11):1234-43.
14. Glund S, Stangier J, van Ryn J, Schomohl M, Moschetti V, Haazen W, et al. Effect of age and renal function on idarucizumab pharmacokinetics and idarucizumab-mediated reversal of dabigatran anticoagulant activity in a randomized, double-blind, crossover phase Ib study. *Clin Pharmacokinet*. 2017;56(1):41-54.
15. Glund S, Moschetti V, Norris S, Stangier J, Schomohl M, van Ryn J, et al. A randomised study in healthy volunteers to investigate the safety, tolerability and pharmacokinetics of idarucizumab, a specific antidote to dabigatran. *Thromb Haemost*. 2015;113(5):943-51.
16. Connolly SJ, Gibson CM, Crowther M. Andexanet alfa for factor Xa inhibitor reversal. *N Engl J Med*. 2016;375(25):2499-500.
17. Schulman S, Angerås U, Bergqvist D, Eriksson B, Lassen MR, Fisher W, et al. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in surgical patients. *J Thromb Haemost*. 2010;8(1):202-4.
18. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*. 2015;17(10):1467-507.