

NOVAS DROGAS ANTICOAGULANTES

NOVEL ANTICOAGULANT DRUGS

Luciana C. O. de Oliveira¹ & Rendrik F. Franco²

¹Médica Residente da Divisão de Hematologia, HC-FMRP-USP. ²Professor Livre-Docente de Hematologia e Hemoterapia. Coordenador do Serviço de Investigação em Hemofilia e Trombofilia, Fundação Hemocentro de Ribeirão Preto. Coordenador do Laboratório de Hemostasia, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo

CORRESPONDENCIA: FUNDHERP, Rua Tenente Catão Roxo, 2501 – 14051-140, Ribeirão Preto, SP. E-mail: rendri@hotmail.com

OLIVEIRA LCO & FRANCO RF. Novas drogas anticoagulantes. *Medicina, Ribeirão Preto*, 34: 276-281, jul./dez. 2001.

RESUMO: A presente revisão discute as características e o uso clínico potencial de novos agentes anticoagulantes, com ênfase para os inibidores dos fatores da coagulação IIa (trombina), IXa, Xa e FVIIa/fator tecidual, e para agentes que potencializam os mecanismos anticoagulantes e fibrinolíticos.

UNITERMOS: Anticoagulantes. Trombose.

1. INTRODUÇÃO

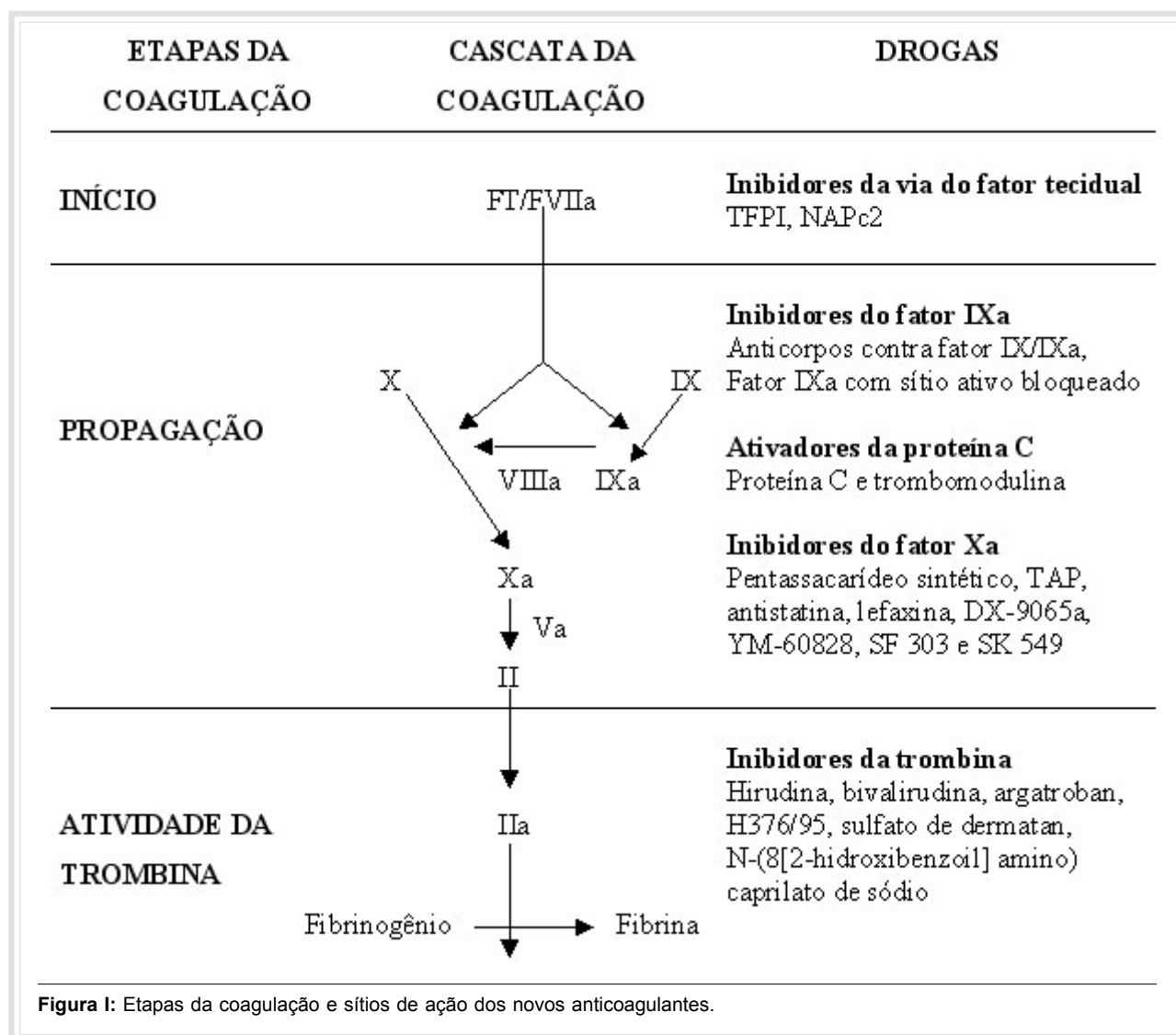
As drogas anticoagulantes atualmente disponíveis para tratamento do tromboembolismo venoso (TEV) são, de modo geral, efetivas, mas ainda apresentam significativas limitações⁽¹⁾. Por exemplo, o uso da heparina e dos cumarínicos é associado a dois importantes problemas: janela terapêutica estreita e grande variabilidade na relação dose-resposta. Por essas razões, o emprego desses agentes pode causar sangramentos, e implica realização periódica de exames laboratoriais para monitorização de sua eficácia anticoagulante⁽¹⁾. Em adição, os efeitos anticoagulantes imprevisíveis e erráticos da heparina e dos cumarínicos, respectivamente, representam outras relevantes limitações para seu uso seguro. Pelas razões expostas, houve, nos últimos anos, interesse crescente no desenvolvimento de novas drogas antitrombóticas com efeito anticoagulante^(2,3,4). Em especial, estratégias de inibição de trombogênese dirigiram-se à inibição da trombina, à prevenção da sua geração e ao bloqueio do início da coagulação (Figura I). Nesse contexto, a

inativação da trombina (IIa), fator Xa, fator IXa e do complexo fator VIIa/fator tecidual foi alvo de diversos estudos^(2,3,4,5). Outra estratégia terapêutica sob avaliação envolve a atenuação da trombogênese, agindo na via dos anticoagulantes naturais e na fibrinólise.

No presente texto, revisaremos o uso potencial de novas drogas anticoagulantes como agentes terapêuticos em doenças tromboticas. As principais características desses anticoagulantes encontram-se resumidas na Tabela I. Deve ser ressaltado que a utilização da maior parte desses agentes é ainda experimental, e, de fato, novos dados acerca de sua eficácia como antitrombóticos serão necessários antes que seu uso possa ser recomendado na prática clínica.

2. INIBIDORES DA TROMBINA

A trombina pode ser inibida indiretamente por agentes que ativam inibidores da trombina de ocorrência natural (antitrombina ou cofator II da heparina) ou diretamente por drogas que se ligam à trombina e impedem sua ligação com o substrato.



2.1. Inibidores indiretos da trombina

A heparina não fracionada (HNF) e a heparina de baixo peso molecular (HBPM) são drogas usadas na profilaxia e tratamento do TEV e (em associação com agentes trombolíticos e antiplaquetários) são também utilizadas nas síndromes isquêmicas coronarianas agudas. O uso clínico das heparinas encontra-se discutido no capítulo sobre tratamento do TEV.

Estudos em desenvolvimento tentam viabilizar o uso de preparações de HNF e HBPM para administração oral. São utilizados aminoácidos sintéticos, como o N-(8[2-hidroxibenzoil] amino) caprilato de sódio, para facilitar a absorção intestinal da heparina. Embora a absorção seja limitada e variável, verificou-se que a heparina administrada por via oral resulta em prolongamento do TTPA. Estudos clínicos em fase III são,

atualmente, conduzidos para a comparação da heparina de absorção oral com a de baixo peso molecular na profilaxia do TEV.

O sulfato de dermatan age como anticoagulante, ativando o cofator II da heparina, que é um inibidor da trombina de ocorrência natural, que se mostrou efetivo na tromboprofilaxia de pacientes com câncer. Todavia, sua utilização como agente terapêutico é ainda limitada na prática, em função de sua baixa solubilidade e especificidade, o que dificulta sua administração por via subcutânea.

2.2. Inibidores diretos da trombina

A trombina é composta de 295 aminoácidos que formam duas cadeias de polipeptídeos, unidas por uma ponte dissulfeto simples. Existem três domínios funcionais na molécula de trombina: o sítio catalítico

Tabela I - Características das novas drogas anticoagulantes			
<i>Aivo</i>	<i>Droga</i>	<i>Administração</i>	<i>Indicação</i>
VIIa/FT	TFPI	Endovenosa	Sépsis
	NAPc2	Subcutânea	Tromboprolifaxia em pacientes submetidos a artroplastia eletiva de joelho
Va/VIIIa	Proteína C ativada	Endovenosa	Sépsis
Xa	Pentassacarídeo	Subcutânea	Tromboprolifaxia em pacientes submetidos a artroplastia eletiva de joelho e quadril; tratamento de TEV
	DX-9065a	Endovenosa	Angina instável
Xa/IIa	N-(8[2-hidroxibenzoil] amino) caprilato de sódio C	Oral	Tromboprolifaxia em pacientes submetidos a artroplastia eletiva de joelho e quadril
IIa	Hirudina	Endovenosa	Trombocitopenia induzida pela heparina Angina instável e infarto do miocárdio sem elevação ST
	Bivalirudina	Endovenosa	Alternativa à heparina em paciente submetidos a intervenção coronariana subcutânea
	Argatroban	Endovenosa	Trombocitopenia induzida pela heparina
	H376/95	Oral	Tromboprolifaxia em pacientes submetidos a artroplastia eletiva de joelho e quadril; tratamento de TEV Alternativa ao warfarin em pacientes com fibrilação atrial

ou ativo; o sítio externo de ligação aniônica que possui o sítio de reconhecimento do fibrinogênio e o terceiro domínio é o sítio de ligação apolar que está localizado próximo ao sítio ativo e pode ser importante para a ligação da fibrina.

Os inibidores diretos da trombina têm vantagens potenciais sobre as heparinas, porque podem inibir a trombina ligada à fibrina, um importante mediador do crescimento do trombo. Adicionalmente, esses inibidores produzem uma resposta anticoagulante mais previsível que a HNF, pois não se ligam a proteínas plasmáticas e não são neutralizados pelo fator 4 plaquetário, uma proteína que se liga à heparina liberada durante a ativação plaquetária. As drogas que têm sido estudadas clinicamente são a hirudina (desirudina), um análogo semi-sintético da hirudina, conhecido como bivalirudina, e os inibidores do sítio ativo de baixo peso molecular, como o argatroban (novastan), efegatran e inogatran.

A hirudina e bivalirudina são mais específicas para a trombina que os inibidores de sítio ativo; por serem bivalentes, ligam-se à trombina no sítio externo (sítio de reconhecimento do substrato) e no sítio ativo. Em con-

traste, os inibidores de baixo peso molecular se ligam apenas ao sítio ativo da trombina. Devido ao fato de o sítio ativo da trombina ser estruturalmente semelhante ao de outras proteases, esses agentes são menos seletivos para a trombina que os inibidores bivalentes.

2.2.1. Hirudina

A hirudina é um polipeptídeo de 65 aminoácidos, que foi isolado das glândulas salivares do sanguessuga *Hirudo medicinalis*, e que pode ser produzido por tecnologia de DNA recombinante. Trata-se de potente inibidor natural da trombina, formando com a mesma um complexo cuja dissociação é lenta. O domínio aminoterminal interage com o sítio ativo da trombina, enquanto o domínio carboxiterminal se liga ao sítio externo da enzima. O metabolismo da droga é predominantemente renal, com pequena parte sendo metabolizada pelo fígado. A meia-vida, após administração venosa, é de 40 minutos, e de aproximadamente 120 minutos após injeção subcutânea. A sua ligação quase irreversível com a trombina pode ser considerada um problema potencial, já que não se conhece antídoto, caso ocorra sangramento.

Essa droga tem sido usada com sucesso em pacientes com complicações trombóticas por trombocitopenia induzida por heparina (TIH). Pode ainda ser usada como alternativa à heparina durante *bypass* cardiopulmonar em pacientes com TIH. Mostrou-se que a hirudina pode ser superior à HNF e à HBPM na tromboprofilaxia, em pacientes submetidos a artroplastia de quadril eletiva. Em pacientes com angina instável e infarto do miocárdio sem elevação ST, a hirudina parece ser mais efetiva que a HNF e, embora aumente o risco de sangramento nesses pacientes, não se observa aumento significativo da ocorrência de sangramentos graves. Não obstante esses dados promissores, a experiência documentada de uso de hirudina no tratamento do TEV é ainda limitada, e fatores adicionais referentes a custo e risco hemorrágico representam importantes barreiras para a disseminação de seu uso clínico.

2.2.2. Bivalirudina

A bivalirudina é um inibidor bivalente da trombina, semi-sintético. É composta por um polipeptídeo de 20 aminoácidos que contém um fragmento inibitório do sítio ativo da trombina, D-Phe-Pro-Arg-Pro, ligado por quatro resíduos de glicina a uma dodecapeptídeo análogo à região carboxiterminal da hirudina, que se liga ao sítio externo da trombina. A bivalirudina difere da hirudina por apresentar inibição transitória do sítio ativo, pois, após a ligação com a trombina, a ligação Arg-Pro da extensão aminoterminal da bivalirudina é clivada, converte a bivalirudina em um inibidor da trombina de baixa afinidade. A curta meia-vida da droga é uma vantagem sobre a hirudina. Estudos clínicos em fase III mostraram a segurança do uso da bivalirudina em relação à HNF em pacientes submetidos à angioplastia coronariana. Pequena parte da droga é excretada por via renal, sugerindo que o metabolismo hepático e em outros sítios contribua para seu *clearance*.

2.2.3. Argatroban

O argatroban é um derivado do ácido carboxílico e se liga não covalentemente ao sítio ativo da trombina. Constitui alternativa terapêutica efetiva para pacientes com diagnóstico de TIH e, de fato, seu uso é aprovado nessa situação. O efegratran e o inogratran também são potentes inibidores do sítio ativo da trombina *in vitro*.

2.2.4. H376/95

O H376/95 é uma droga precursora do melagastan, de formulação oral, que possui pequena ativi-

dade intrínseca contra a trombina. É bem absorvida pelo trato gastrointestinal e se transforma rapidamente em melagastan, um inibidor da trombina dirigido contra o sítio ativo da trombina. Essa droga possui efeitos anticoagulantes previsíveis, após administração oral, e pouca ou nenhuma monitorização laboratorial parece ser necessária. Estudos clínicos em fase III, para melhor definição de suas indicações clínicas, estão sendo realizados.

3. INIBIDORES DO FATOR IXA

As estratégias para inibir o fator IXa da coagulação incluem o uso de fator IXa com o sítio ativo bloqueado e o uso de anticorpos monoclonais contra o fator IX/IXa.

3.1. Fator IXa com o sítio ativo bloqueado

Por competição com o fator IXa na incorporação ao complexo tenase intrínseco, o fator IXa com o sítio ativo bloqueado inibe a formação de coágulo *in vitro* e bloqueia a trombose arterial em modelo canino, sugerindo que esse agente possa ser efetivo como agente antitrombótico.

3.2. Anticorpos contra o fator IX/Xa

Anticorpos monoclonais contra o fator IX/Xa bloqueiam também a ativação do fator X pelo fator IXa, inibindo ainda a ativação do fator IX e bloqueando a atividade do fator IXa. Estudos clínicos em fase I estão sendo realizados para testar a utilidade desses agentes como antitrombóticos.

4. INIBIDORES DO FATOR Xa

Dentre os inibidores do fator Xa, destacam-se o pentassacarídeo sintético (análogo da seqüência pentassacarídea da heparina e que age indiretamente por inativação da antitrombina) e os inibidores diretos, como os análogos recombinantes dos inibidores naturais e as drogas que agem no sítio ativo do fator. Os inibidores diretos do fator Xa inativam tanto o fator Xa livre quanto o ligado à superfície das plaquetas, diferentemente da HNF e HBPM que agem apenas sobre o fator livre.

4.1. Pentassacarídeo sintético

O pentassacarídeo sintético é um análogo sintético de uma seqüência da heparina que corresponde ao sítio de ligação com a antitrombina. Ele aumenta a taxa de inativação do fator Xa pela antitrombina. Essa

droga é administrada por via subcutânea e uma vez ao dia. Estudos clínicos em fase III, comparando essa droga com a HBPM na prevenção de TEV, estão em andamento.

4.2. Inibidores naturais

Um peptídeo anticoagulante, designado TAP, a antistatina e a lefaxina são os inibidores naturais do fator Xa. Esses agentes ainda não foram testados em humanos.

O TAP é um polipeptídeo de 60 aminoácidos, isolado do carrapato *Ornithodoros moubata* e que forma um complexo estequiométrico com o fator Xa. O TAP inicialmente se liga ao fator Xa com baixa afinidade, em um sítio distinto do sítio catalítico e, posteriormente, interage com alta afinidade com o sítio ativo, formando um complexo inibidor-enzima estável. A inibição do fator Xa pelo TAP é dependente de dose. Existe a forma recombinante disponível.

A antistasina é um polipeptídeo isolado das glândulas salivares do sanguessuga *Haementeria officinalis*, altamente seletiva para o fator Xa. Tanto a forma nativa quanto a recombinante se ligam fortemente ao fator Xa, constituindo inibidores de reversão lenta.

A lefaxina é um polipeptídeo de 30kDa, isolado da saliva do sanguessuga *Haementeria depressa*, que apesar de não possuir seu gene codificado parece não apresentar homologia com os outros inibidores naturais do fator Xa.

4.3. Inibidores sintéticos do fator Xa

DX-9065a, YM-60828, SF 303 e SK 549 são inibidores reversíveis do fator Xa, não peptídeos, de baixo peso molecular, que apresentam ação antitrombótica em modelos animais. O uso de alguns desses inibidores sintéticos em humanos encontra-se sob avaliação, mas não há, até o momento, resultados que autorizem sua utilização na prática clínica.

5. INIBIDORES DA VIA DO FATOR TECIDUAL/FATOR VIIA

O bloqueio dessa via tem sido objeto de estudo, dada sua importância no início da coagulação. O inibidor da via do fator tecidual (*tissue factor pathway inhibitor*, TFPI) e o peptídeo anticoagulante derivado de nematódeo (NAPc2) são os agentes com os quais maior experiência clínica foi acumulada até o momento.

5.1. TFPI

O TFPI é um inibidor do fator VIIa, dependente do fator Xa, que está presente em pequena quantidade no sangue, na forma livre ou estocado em plaquetas. A maior parte desse inibidor está ligada a lipoproteínas ou ao endotélio. A administração de HNF ou HBPM resulta em liberação de TFPI endotelial, provavelmente por esses agentes desfazerem a ligação do TFPI com as glicosaminoglicanas do endotélio. O TFPI inibe diretamente o fator Xa e isso serve como cofator para inibição do complexo fator tecidual/fator VIIa. Esse inibidor, quando administrado por via endovenosa, tem a meia-vida curta, sendo clivado rapidamente por proteases. Em coelhos e babuínos, o TFPI atenua a coagulopatia e aumenta a sobrevivência em modelos de sépsis. Existem estudos em fase III para avaliação desse agente em pacientes com sépsis.

5.2. NAPc2

O NAPc2 é uma pequena proteína isolada de *Ancylostoma caninum*, que se liga ao sítio não catalítico do fator X e fator Xa e inibe o fator VII do complexo VIIa/FT. Por se ligar ao fator X, sua meia-vida é de quase 50 horas após a injeção subcutânea. Estudos clínicos em fase II, utilizando esse agente na prevenção de TEV, em pacientes submetidos a artroplastia eletiva de joelho, encontram-se em andamento.

6. POTENCIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTI-COAGULANTE ENDÓGENA

As estratégias são focadas na via anticoagulante da proteína C, com a administração de (a) proteína C ou proteína C ativada, (b) trombomodulina solúvel, (c) derivados da trombina, que ativam preferencialmente a proteína C, (d) pequenas moléculas que induzem mudança de conformação na trombina, levando à sua ligação com a trombomodulina.

6.1. Proteína C

A proteína C derivada do plasma e a recombinante representam objeto de estudos em andamento, em pacientes com coagulopatia induzida pela sépsis. De fato, um estudo recente demonstrou a eficácia da administração de concentrado de PC recombinante, controlando a coagulopatia e reduzindo a mortalidade associada à sépsis.

6.2. Trombomodulina solúvel

A trombomodulina solúvel forma um complexo

com a trombina que induz uma mudança conformacional no sítio ativo da enzima que abole a atividade procoagulante da trombina e a converte num potente indutor da proteína C ativada. Esse agente é um importante antitrombótico em vários modelos animais. Não há, todavia, até o momento, experiência acumulada que permita recomendar seu uso como agente antitrombótico em humanos.

6.3. Variantes da trombina

Esses agentes ativam a proteína C, mas exibem mínima atividade protrombótica. Foram descritas as variantes de trombina com a substituição do resíduo Glu na posição 229 por Ala ou Lys. Dados acerca da utilidade clínica desses agentes ainda não se encontram disponíveis.

7. MODULAÇÃO DA ATIVIDADE FIBRINOLÍTICA ENDÓGENA

Com o objetivo de aumentar a atividade fibrinolítica endógena, as seguintes estratégias encontram-se em estudo: o bloqueio do inibidor do ativador do plasminogênio tipo I (PAI-1), a inibição das enzimas carboxilases-*like* e a inibição do fator XIII ativado.

7.1. Inibidores do PAI-1

Como o PAI-1 é o principal inibidor fisiológico do ativador de plasminogênio do tipo tecidual e urinário

(t-PA e u-PA, respectivamente), sua inibição resulta no aumento da atividade fibrinolítica endógena. Os peptídeos com ação de bloqueio do PAI-1 ainda não foram testados *in vivo*.

7.2. Inibidores da procarboxipeptidase B

A procarboxipeptidase B ou inibidor da fibrinólise ativado pela trombina (TAFI) é uma enzima carboxipeptidase-*like* que é ativada pelo complexo trombina-trombomodulina. Assim, inibidores da procarboxipeptidase B devem aumentar a atividade fibrinolítica, o que de fato foi observado em estudos com coelhos e cães. Algumas variantes da trombina têm capacidade diminuída de ativar a procarboxipeptidase B, mas mantêm sua propriedade de ativar a proteína C.

7.3. Inibidores do fator XIIIa

O fator XIIIa é uma transglutaminase ativada pela trombina. É responsável pela estabilização do coágulo de fibrina por promover a ligação das cadeias α e β do fibrinogênio, formando os α -polímeros e os α -dímeros. Essa polimerização torna o coágulo refratário à degradação pela plasmina. Dessa maneira, a inibição do fator XIII potencialmente aumenta a susceptibilidade de lise do trombo. Um peptídeo inibidor do fator XIIIa (tridegina) foi recentemente descrito, e trata-se de potencial agente antitrombótico a ser explorado em futuros estudos.

OLIVEIRA LCO & FRANCO RF. Novel anticoagulant drugs. *Medicina, Ribeirão Preto*, **34**: 276-281, july/dec. 2001.

ABSTRACTS: The present review focuses on the characteristics and potential clinical use of new anticoagulant drugs, with emphasis on inhibitors of coagulation factors IIa (thrombin), IXa, Xa and VIIa/tissue factor, and on enhancers of anticoagulant and fibrinolytic activities.

UNITERMS: Anticoagulants. Thrombosis.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - MAFFEI FHA; ROLLO HÁ & LASTÓRIA S. Trombose venosa profunda dos membros inferiores: tratamento clínico. *In*: MAFFEI FHA; LASTÓRIA S; YOSHIDA WB & ROLLO HA **Doenças vasculares periféricas**. 3^o ed. Editora Medsi, Rio de Janeiro, p.1407-1426, 2001.
- 2 - ANSELL JE; WEITZ JI & COMEROTAAJ. Advances in therapy and the management of antithrombotic drugs for venous thromboembolism. *In*: AMERICAN SOCIETY OF HEMATOLOGY. **Education Program Book**. San Francisco, p.266-284, 2000.
- 3 - HIRSH J & WEITZ JI. New antithrombotic agents. *Lancet*. **353**: 1431-1436, 1999.
- 4 - WEITZ JI & HIRSH J. New antithrombotic drugs. *In*: COLMAN RW; HIRSH J; MARDER VJ; CLOWES AW & GEORGE JN, eds. **Hemostasis and thrombosis. basic principles and clinical practice**. 4th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, p.1529-1544, 2001.
- 5 - FRANCO RF. Fisiologia da coagulação do sangue e fibrinólise. *In*: ZAGO MA; FALCÃO RP & PASQUINI R, eds **Hematologia: fundamentos e prática**. Editora Atheneu, São Paulo, p.739-748, 2001.

Recebido para publicação em 28/06/2001

Aprovado para publicação em 24/08/2001