

1. Introdução

O Rivaroxabano foi o primeiro fármaco antitrombótico inibidor directo do Factor X activado (FXa), administrado por via oral, a ser utilizado. Corresponde a uma pequena molécula derivada da oxazolidinona, ligando-se reversivelmente ao FXa sem necessidade de cofactores para exercer o seu efeito anticoagulante, nem monitorização por rotina na maioria dos doentes, dada a sua farmacocinética previsível. No entanto, existem determinadas circunstâncias (como por exemplo sobredosagem, presença de eventos trombóticos ou hemorrágicos durante o tratamento, cirurgia de emergência, procedimentos invasivos ou determinação da compliance) em que se impõe determinar a presença do fármaco em circulação, facilitando a gestão destes doentes. Deste modo, no laboratório hospitalar comum não é imperativo o seu doseamento (custo/benefício).

2. Objectivo

Pretendeu-se avaliar a existência de uma correlação entre a concentração sanguínea de Rivaroxabano e os níveis de inibição do FXa determinados a partir do teste anti-FXa utilizado na monitorização das Heparinas de Baixo Peso Molecular (HBPM).

3. Métodos

Determinámos a concentração de Rivaroxabano, avaliando a inactivação do FXa utilizado como substrato, num ensaio cromogénico lido numa curva de calibração específica do Rivaroxabano, com uma linearidade entre 30 – 700ng/mL, e a actividade anti-FXa segundo o mesmo ensaio mas lido numa curva de calibração de concentrações em HBPM, entre 0.05 - 2.0IU/mL. Estas determinações foram efectuadas em 35 doentes seleccionados no Serviço de Patologia Clínica, aleatoriamente relativamente à hora de administração da droga, utilizando-se para tal o analisador ACL TOP 500, calibrado e controlado de acordo com as instruções do fabricante.

Técnica:

- 1º [Amostra/Rivaroxabano] + Factor Xa (em excesso)
- 2º [Amostra/Rivaroxabano] + Factor Xa residual
- 3º Fxa residual + pNoA-Substrato ----- [pNoA]

[pNoA] inversamente proporcional à concentração da droga em circulação

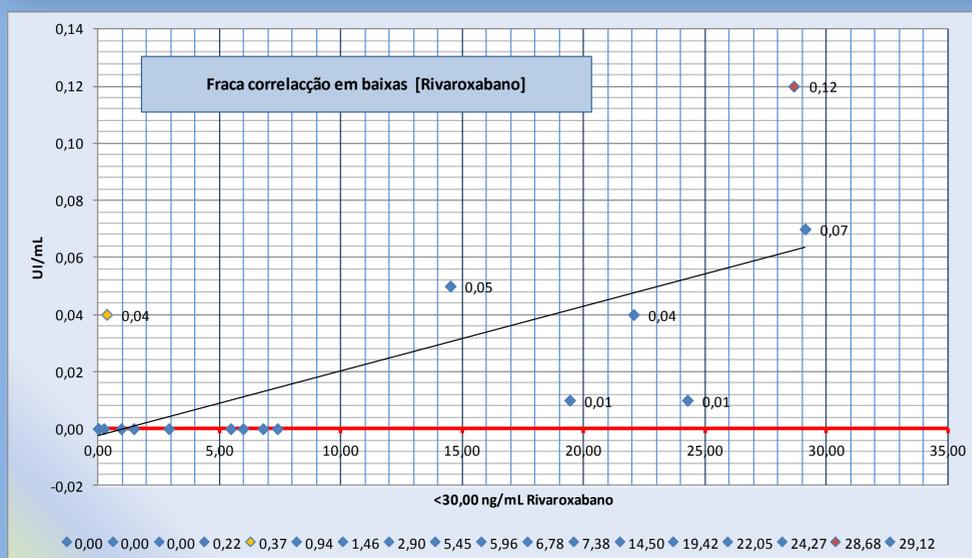


Fig. 1

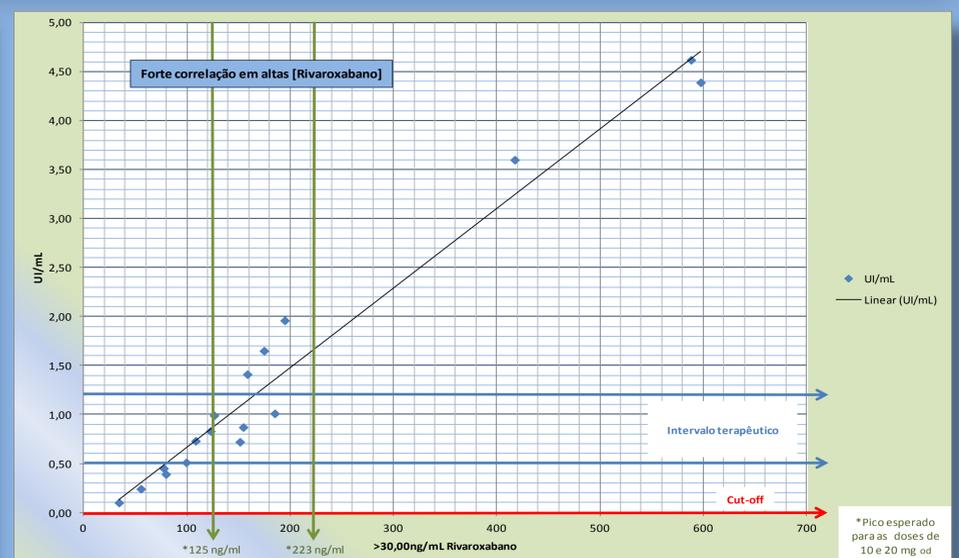


Fig. 2

4. Resultados e Discussão

Para concentrações de Rivaroxabano acima dos 80ng/mL e entre os níveis esperados para as doses de 10 e 20mg/dia (125-223ng/mL) encontramos uma boa correlação com as U/mL de actividade de anti-Xa (Fig.2), contrariamente aos encontrados abaixo dos 30ng/mL (Fig.1). Provavelmente, a fraca correlação obtida para concentrações muito baixas de Rivaroxabano deve-se à falta de linearidade da própria técnica de doseamento do Rivaroxabano para valores ≤ 30 ng/mL. Avaliando estes dados pareceu-nos possível apreciar qualitativamente o grau de concentração de Rivaroxabano através da determinação da inibição do FXa, tal como é efectuada em rotina para a monitorização das HBPM, assumindo um cut-off de 0.04UI/mL (limite fiável de detecção para HBPM). Deste modo, poderá excluir-se a presença de Rivaroxabano em circulação (resultado negativo para a presença de Rivaroxabano) quando a determinação da actividade anti-FXa é ≤ 0.04 UI/mL e afirmar-se a presença de fármaco em circulação (resultado positivo) quando é >0.04 UI/mL. Embora seja importante alargar o estudo a um maior número de doentes para confirmação destes resultados, este teste pode ser uma mais valia laboratorial ao avaliar directamente a inibição do FXa, de uma forma rápida e suficientemente fiável da presença de Rivaroxabano em circulação em situações de urgência, visto não haver nenhum teste na rotina laboratorial TP e/ou aPTT, indicador de uma eventual sobredosagem ou mesmo da presença do fármaco. No entanto, a literatura desaconselha a utilização da determinação da inibição do FXa com calibradores para a heparina, dada a impossibilidade de conversão dos resultados em concentração de Rivaroxabano.

5. Referências

- "Measurement of non-coumarin anticoagulants and their effects on tests of Haemostasis:Guidance from British Committee for Standards in Haematology " _ Steve Kitchen, Elaine Gray, Ian Mackie, Trevor Baglin and Mike Makris on behalf of the BCSH committee, bjh guideline.
- Bula de doseamento de heparinémia: Liquid Heparin da IL (Izasa Grupo Werfen)
- Bula de doseamento de Rivaroxaban: Technocrom Anti-Xa (Izasa Grupo Werfen)