



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
EGAS MONIZ**

**MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

**ANTICOAGULAÇÃO EM AMBULATÓRIO: VELHOS E NOVOS  
ANTICOAGULANTES ORAIS**

Trabalho submetido por  
**Beatriz Tavares da Costa**  
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

**outubro de 2016**



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
EGAS MONIZ**

**MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

**ANTICOAGULAÇÃO EM AMBULATÓRIO: VELHOS E NOVOS  
ANTICOAGULANTES ORAIS**

Trabalho submetido por  
**BEATRIZ TAVARES DA COSTA**  
para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por  
**Professora Doutra Isabel Margarida Costa**

**outubro de 2016**



## **Agradecimentos**

A realização desta dissertação de mestrado contou com importantes apoios e incentivos aos quais eu estarei eternamente grata.

À Doutora Isabel Margarida Costa pela sua pronta disponibilidade, sempre célere resposta a todas as minhas dúvidas e questões, pelo seu incentivo e pela excelente orientação que me proporcionou durante o desenrolar deste trabalho;

Ao meu pai, Alberto Tavares da Costa, pela ajuda na escolha do tema desta dissertação, pelos vastos conhecimentos transmitidos e por toda a informação que me disponibilizou e congressos a que me levou. Além de excelente pai foi também um excelente professor durante os últimos 5 anos de curso. À minha querida mãe, Helena Tavares da Costa, por acreditar sempre em mim, por dizer sempre que sou a melhor, por todas as horas que me ouviu falar e leu trabalhos sobre matérias que não são da sua área profissional. Aos meus Pais, um muito obrigado pela formação que me proporcionaram e por se sentarem sempre comigo a discutir as minhas decisões, no fundo, por me ajudarem a crescer e estarem sempre presentes;

À minha Avó Lucília e agora colega farmacêutica, por todo o seu apoio e incentivo na escola, no ensino básico, no ensino secundário e na faculdade. Estarei eternamente grata por todas as horas que estudou comigo nos últimos 20 anos;

Ao Joaquim Pontes, com quem eu escrevi a maior parte desta dissertação e com quem eu estudei muito nos últimos 5 anos, um muito obrigado pela sua companhia, carinho e, sobretudo, pelo exemplo de excelência que foi e é para mim;

À minha querida colega e amiga Filipa Antunes um muito obrigado pela companhia nas aulas teóricas, pelas horas a fio em que lemos matéria de exame uma à outra e pela sua total disponibilidade em me ajudar, sobretudo quando por questões de pessoais me tive que ausentar da faculdade. Um muito obrigado pela sua motivação para nunca desistir de dar sempre o meu melhor;

Ao meu amigo Francisco Teixeira por todas as noites de estudo, motivação e por todas as ajudas de carácter científico que me deu durante o curso. Às minhas amigas de longa data, Inês Almeida e Margarida Mégre, por todo o vosso apoio, incentivo e motivação e, sobretudo, por todos os momentos que partilhei com vocês.



## **Resumo**

A necessidade de se ter, em certos contextos clínicos, um doente hipocoagulado em ambulatório, esteve durante muitos anos centrada na utilização dos antagonistas da vitamina K, merecendo destaque nesse âmbito a varfarina. Os antagonistas da vitamina K, também designados por anticoagulantes clássicos, apesar de constituírem um padrão na anticoagulação oral, apresentam múltiplas limitações que obrigam a uma rigorosa e frequente monitorização da terapêutica. Estes fármacos apresentam ainda um elevado risco de efeitos adversos e de interações farmacológicas.

Estas desvantagens da terapêutica anticoagulante clássica, levou que novos anticoagulantes orais fossem desenvolvidos e testados. Estes fármacos têm efetivamente apresentado um perfil de eficácia e segurança superior àquele que se verifica com a utilização dos referidos antagonistas da vitamina K, com múltiplas vantagens do ponto de vista clínico e do doente.

Palavras-chave: Varfarina; novos anticoagulantes orais; eficácia; segurança.



## **Abstract**

The need of having, in certain clinical contexts, a patient under anticoagulation therapy in the ambulatory care, was for many years focused on the use of vitamin K antagonists, deserving highlight in this sphere of action, the warfarin. Vitamin K antagonists, also known as classic anticoagulants, despite being a standard in oral anticoagulation, bring about several limitations, therefore obliging to a regular and careful monitoring of their effect. These drugs still present a high risk of adverse effects and pharmacological interactions.

These disadvantages of the classical anticoagulant therapy have led to the development and testing of new oral anticoagulants. These drugs have effectively presented a better profile of efficacy and safety than that with the use of vitamin K antagonists, with multiple advantages from medical and patient perspective.

Key-Words: Warfarin; new oral anticoagulants; efficacy; safety



## **Índice Geral**

Resumo .....	1
Abstract.....	3
Índice Geral .....	5
Índice de Figuras .....	7
Índice de Tabelas .....	9
Lista de Abreviaturas.....	11
Glossário.....	13
I. Introdução.....	17
II. Objetivos .....	19
III. Sistema hemostático .....	21
1. Hemostase.....	21
2. Sistema da coagulação.....	23
3. Controlo do sistema da coagulação .....	27
3.1 Controlo Clínico.....	27
3.2 Controlo Laboratorial.....	32
3.2.1 Tempo de Protrombina (TP).....	32
3.2.2 International normalised ratio (INR) .....	33
3.2.3 Tempo de Trombina (TT).....	33
3.2.4 Tempo de Trombina diluído (TTd) .....	34
3.2.5 Tempo de tromboplastina parcial ativado (aPPT).....	34
3.2.6 Ecarin clotting time (ECT) .....	34
3.2.7 Teste Anti-Xa .....	35
IV. Indicações terapêuticas para fazer anticoagulação em ambulatório.....	37
V. Anticoagulantes orais clássicos .....	39
1. Antagonistas da vitamina K.....	39
2. Mecanismo de ação .....	39
3. Perfil farmacocinético e farmacodinâmico.....	40
4. Suspensão da terapêutica .....	42
5. Interações, reações adversas e contra-indicações.....	44
6. Monitorização do doente .....	47
7. Sobredosagem com antagonistas da vitamina K .....	48
8. Perfil de eficácia e segurança .....	49

VI. Nova terapêutica de anticoagulação oral em ambulatório.....	51
1. Novos anticoagulantes orais .....	51
2. Mecanismo de ação .....	51
3. Perfil farmacocinético e farmacodinâmico .....	52
4. Interações, reações adversas e contra-indicações .....	53
4.1 Interações farmacológicas .....	53
4.2 Reações adversas.....	55
4.3 Contra-indicações.....	56
5. Sobredosagem com os novos anticoagulantes orais .....	58
6. Prevenção do tromboembolismo em doentes com fibrilhação auricular.....	60
7. Doença renal crónica .....	62
VII. Transição entre anticoagulantes .....	67
VIII. Seguimento do doente medicado com novo anticoagulante oral.....	69
1. Testes específicos .....	69
2. Suspensão da terapêutica com os novos anticoagulantes orais .....	73
IX. Análise custo-efetividade dos novos anticoagulantes orais .....	77
X. Anticoagulantes orais clássicos vs. Novos anticoagulantes orais .....	83
XI. Conclusão .....	89
Bibliografia.....	93
Anexos.....	101

## **Índice de Figuras**

Figura 1 - Representação esquemática da cascata da coagulação proposta por Macfarlane, Davie & Ratnoff em 1964. ....	25
Figura 2 - Representação do modelo atual da coagulação sanguínea.....	26
Figura 3 - Ciclo da vitamina K e local de ação dos antagonistas da vitamina K. ....	40
Figura 4 - Representação esquemática da cascata da coagulação e dos alvos terapêuticos dos novos anticoagulantes orais. ....	52
Figura 5 - Alocação de custos das diferentes terapêuticas. ....	80



**Índice de Tabelas**

Tabela 1 - Nomenclatura dos fatores de coagulação. ....	24
Tabela 2 - Score CHADS <sub>2</sub> . ....	27
Tabela 3 - Score CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASCs. ....	28
Tabela 4 - Estratificação do risco tromboembólico de acordo com o score CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASC ..... 29	29
Tabela 5 - Risco anual estimado de AVC ou embolismo sistémico, na ausência de profilaxia de tromboembolismo, em indivíduos com FAnv de acordo com as classificações de CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASC e CHADS <sub>2</sub> . ....	30
Tabela 6 - Score HAS-BLED ..... 31	31
Tabela 7 - Estratificação do risco hemorrágico segundo o score de HAS-BLED..... 31	31
Tabela 8 -Valores de INR para a decisão de realização ou não de procedimentos cirúrgicos em doentes medicados com antagonistas da vitamina K..... 42	42
Tabela 9 - Avaliação do risco tromboembólico..... 43	43
Tabela 10 - Fármacos que aumentam e diminuem o efeito terapêutico da varfarina .... 44	44
Tabela 11 - Teor em vitamina K (µg/100g) de alguns alimentos..... 45	45
Tabela 12 - Valores de INR recomendados pela Sociedade Internacional de Hemostase e Trombose para o nível de anticoagulação a ser atingido..... 47	47
Tabela 13 - Valores de INR elevados vs Medidas farmacológicas ..... 48	48
Tabela 14 - Risco de hemorragia com AVK em estudos contemporâneos, no contexto da prevenção do acidente vascular cerebral em doentes com fibrilhação auricular..... 50	50
Tabela 15 - Mecanismo de ação dos Novos Anticoagulantes Orais..... 51	51
Tabela 16 - Características farmacocinéticas dos novos anticoagulantes orais. .... 53	53
Tabela 17 -Interações com os novos anticoagulantes orais: Efeitos nos níveis plasmáticos. .... 54	54
Tabela 18 - Reações adversas frequentes dos novos anticoagulantes orais ..... 56	56
Tabela 19 - Contra-Indicações dos novos anticoagulantes orais ..... 57	57
Tabela 20 - Antagonistas dos anticoagulantes orais e outras medidas a adotar em caso de hemorragia. .... 59	59
Tabela 21 - Estádio da doença renal crónica proposto pela <i>Kidney Disease Outcome Quality Initiative</i> ..... 63	63
Tabela 22 - Rivaroxabano em doentes com compromisso renal ligeiro, moderado e grave. .... 64	64

Tabela 23 - Transição entre anticoagulantes. ....	67
Tabela 24 - Testes laboratoriais para monitorização dos novos anticoagulantes orais ..	71
Tabela 25 - Controlo laboratorial dos anticoagulantes orais .....	72
Tabela 26 - Valores de clearance da creatinina, dos novos anticoagulantes orais, a partir dos quais aumenta o risco de hemorragia. ....	73
Tabela 27 - Avaliação e estratificação do risco tromboembólico do doente.....	74
Tabela 28 - Tempos de suspensão e de re-iniciação da terapêutica com os novos anticoagulantes orais, de acordo com risco hemorrágico cirúrgico associado.....	74
Tabela 29 - Tempos de suspensão e de re-iniciação da terapêutica com novos anticoagulantes orais para cirurgia de risco hemorrágico baixo.....	75
Tabela 30 - Tempos de suspensão e de re-iniciação da terapêutica com novos anticoagulantes orais para cirurgia de risco hemorrágico alto. ....	75
Tabela 31 - Número de eventos por cada opção terapêutica (taxa por 100000 doentes). .....	79
Tabela 32 - Custo total médio por doente (€), com cada opção terapêutica no horizonte temporal coincidente com o tempo de vida. ....	80
Tabela 33 - Taxa de hemorragia intracraniana nos estudos clínicos associada aos novos anticoagulantes orais e aos AVK.....	84
Tabela 34 - Vantagens e desvantagens da utilização dos anticoagulantes orais clássicos e dos novos anticoagulantes orais. ....	87

## **Lista de Abreviaturas**

ACC - *American College of Cardiology*

ACCP - *American College of Chest Physicians*

ACO - Anticoagulação oral

AHA - *American Heart Association*

AIT- Acidente isquémico transitório

aPPT - Tempo de tromboplastina parcial ativado

AVC – Acidente vascular cerebral

AVK- Antagonistas da vitamina K

CAPM - Cininogénio de alto peso molecular

CCP - Concentrado de complexo de protrombina

ClCr - *Clearance* da creatinina

DRC – Doença renal crónica

ECT - Tempo de coagulação da ecarina

EHRA - *European Heart Rhythm Association*

EMA - *European Medicines Agency*

ES – Embolismo sistémico

ESC - *European Society of Cardiology*

FA- Fibrilhação auricular

FAMA - Prevalência de Fibrilhação Auricular na população portuguesa com 40 ou Mais Anos”

FAnv – Fibrilhação auricular não valvular

FDA - *Food and Drug Administration*

FT – Fator Tecidual ou Tromboplastina

FVa – Fator V plasmático ativado ou cofactor do factor X plasmático ativado

FVII – Fator VII plasmático

FVIIa- Fator VII plasmático ativado

FVIIIa – Fator VIII plasmático ativado ou cofactor do factor IX plasmático ativado

FvW – Fator de *Von Willebrand*

FIX- Fator IX plasmático

FIXa- Fator IX plasmático ativado

FX- Fator X plasmático

FXa- Fator X plasmático ativado

FXI- Fator XI plasmático

FXIa – Fator XI plasmático ativado

FXII – Fator XII plasmático

FXIIa – Fator XII plasmático ativado

HBPM – Heparina de baixo peso molecular

HIC – Hemorragia intracraniana

HNF – Heparina não fracionada

HRS - *Heart Rhythm Society*

INR - *International Normalized Ratio*

ISI - *International Sensitivity Index*

NACO- Novos anticoagulantes orais

PK- Pré-caliceína

PLG- Plasminogénio

SNS- Serviço Nacional de Saúde

TE- Tromboembolismo

TEA- Tromboembolismo arterial

TEV- Tromboembolismo venoso

TFG – Taxa de filtração glomerular

TP- Tempo de protrombina

tPA- Ativador tecidual do plasminogénio

TT – Tempo de trombina

TTd – Tempo de trombina diluído

uPA- Proteína ativadora do plasminogénio do tipo uroquinase

VIH – Vírus da Imunodeficiência Humana

## **Glossário**

**Acidente isquémico transitório:** Perturbação no funcionamento do cérebro causada por uma interrupção temporária de fornecimento de sangue a uma parte do mesmo. Pode ser causado por embolia, trombose ou espasmo das artérias cerebrais (Manuila, Manuila, Lewalle & Nicoulin, 2004).

**Amostra colhida em vale:** Amostra de sangue colhida imediatamente antes da toma da dose seguinte de um fármaco (Regadas & Spínola, 2015).

**Anestesia do neuroeixo:** Técnica anestésica loco-regional de risco hemorrágico alto, por exemplo, anestesia epidural (Fonseca et al., 2014).

**Arritmia cardíaca:** Irregularidade do ritmo cardíaco, revelada pela palpação do pulso ou auscultação do coração (Manuila et al., 2004).

**Artroplastia:** Cirurgia destinada a reconstituir as superfícies articulares, restabelecendo o seu uso (Manuila et al., 2004).

**Cardioversão elétrica:** Restabelecimento do ritmo cardíaco sinusal (normal) por meio de um choque elétrico (Manuila et al., 2004).

**Clearance da creatinina:** Relação entre o débito urinário por minuto de creatinina e a sua concentração no plasma. Exprime, em mililitros por minuto, o volume virtual de plasma que o rim é capaz de depurar, completamente (num minuto), de creatinina. Permite explorar a função renal (Manuila et al., 2004).

**Doença arterial periférica:** Abrange todas as localizações vasculares, incluindo artérias carótidas, vertebrais, mesentéricas, renais, dos membros superiores e inferiores. Não abrange doenças da aorta. Embora diferentes processos patológicos possam estar na origem da doença arterial periférica, a principal causa é a aterosclerose (European Society of Cardiology, 2011).

**Embolia:** Obstrução súbita de um vaso, geralmente de uma artéria, por migração de um corpo estranho (êmbolo) (Manuila et al., 2004).

**Ensaio clínico de fase II:** Focam-se na eficácia do medicamento experimental no tratamento de uma doença ou condição médica. Também é recolhida informação sobre a segurança, efeitos secundários e potenciais riscos do medicamento. Os participantes

estudados são normalmente doentes com a doença que o medicamento experimental pretende tratar (Understanding Clinical Trials, 2013).

**Ensaio clínico de fase III:** Ensaio em que o novo tratamento é comparado com o tratamento padrão existente (Understanding Clinical Trials, 2013)

**Fibrilhação:** Atividade contínua, não coordenada, anormal, do miocárdio, do diafragma ou de outros músculos, caracterizada por uma sucessão rápida e irregular de contrações e de relaxamentos (Manuila et al., 2004).

**Flutter:** Ritmo cardíaco muito rápido (entre as 200 e as 400 contrações por minuto), geralmente regular, devido na maior parte dos casos a contrações ininterruptas das aurículas (Manuila et al., 2004).

**Hematúria:** Presença de sangue na urina. Pode ser de origem renal, ureteral, vesical ou uretral (Manuila et al., 2004).

**Hemofilia:** Afeção hereditária familiar associada ao cromossoma sexual X, transmitido de modo recessivo pela mulher apenas a crianças do sexo masculino, que se caracteriza por atraso da coagulação e tendência para hemorragias graves (Manuila et al., 2004).

**Hemorragia major:** Hemorragia associada a uma redução na hemoglobina de pelo menos 20 g/L, que exija transfusão de pelo menos 2 unidades de sangue total ou glóbulos vermelhos, que necessite de intervenção cirúrgica e/ou que ocorra numa área ou órgão crítico (Kovacs et al., 2015).

**Hemorragia minor:** Hemorragia que se resolve sozinha, que não necessita de intervenção de profissionais de saúde (Kovacs et al., 2015).

**Hemorragia não-major clinicamente não relevante:** Hemorragia que não apresenta os critérios de hemorragia major mas que requer hospitalização ou intervenção adequada de profissionais de saúde ou alteração da terapêutica antitrombótica (Kovacs et al., 2015).

**Insuficiência cardíaca congestiva:** Também conhecida como insuficiência cardíaca, ocorre quando o coração já não consegue bombear o sangue eficazmente. As causas mais comuns de deterioração da função cardíaca são a perda ou lesão do músculo cardíaco, isquémia aguda ou crónica, maior resistência vascular com hipertensão, ou desenvolvimento de taquiarritmia, por exemplo, fibrilação auricular. É uma síndrome clínica complexa na qual os doentes apresentam, normalmente, os seguintes sintomas:

Falta de ar em repouso ou durante o exercício, fadiga, cansaço, sinais de retenção de líquidos e evidências objetivas de anomalia estrutural ou funcional do coração em repouso (European Society of Cardiology, 2008).

**Melenas:** Eliminação de fezes com coloração negra devido há presença de sangue digerido. Indica uma hemorragia gastrointestinal situada acima do cólon, ao passo que os sangramentos situados mais abaixo (reto) são acompanhados pela evacuação de sangue vermelho-vivo (Manuila et al., 2004).

**Menorragia:** Menstruação anormalmente abundante e que se prolonga para lá da sua duração habitual (Manuila et al., 2004).

**Petéquias:** Pequenas manchas hemorrágicas cutâneas, punctiformes ou lenticulares, devido à rutura de capilares (Manuila et al., 2004).

**Risco isquémico:** Risco falta de fornecimento de sangue a um tecido ou órgão. Pode ser devido a vasoconstrição, obstrução ou compressão arteriais com um coágulo ou com fragmentos de uma placa aterosclerótica (Manuila et al., 2004).

**Síndrome coronária agudo:** O sintoma mais comum é a dor torácica típica. A elevação persistente do segmento ST, no eletrocardiograma, superior a 20 minutos, reflete geralmente uma oclusão coronária total aguda. A maioria destes doentes irá desenvolver um enfarte agudo do miocárdio em que o objetivo terapêutico é conseguir uma reperfusão rápida, completa e mantida. Os doentes com dor torácica aguda, sem elevação do segmento ST, podem apresentar outro tipo de alterações no eletrocardiograma ou um eletrocardiograma inconclusivo. O diagnóstico inicial do síndrome coronário agudo, sem elevação do segmento ST, baseado na medição das troponinas, deverá ser posteriormente classificado como enfarte do miocárdio sem elevação do segmento ST ou angina instável (European Society of Cardiology, 2011b).

**Síndrome pós-trombótico:** Conjunto de alterações que podem ocorrer, a longo prazo, após uma trombose (Silva et al., 2010).

**Taquicardia:** Aumento da frequência cardíaca, superior a 100 batimentos por minuto (Manuila et al., 2004).

**Taquipneia:** Aumento da frequência respiratória (Manila et al., 2004).

**Trombo:** Massa de consistência gelatinosa ou firme, formada pela coagulação intravascular do sangue, em qualquer ponto do aparelho circulatório (artéria, veia, capilar, cavidade cardíaca) (Manuila et al., 2004).

**Tromboembolismo:** Oclusão de um vaso sanguíneo resultante da passagem sucessiva de coágulos sanguíneos provenientes de uma trombose vascular situada a montante (Manuila et al., 2004).

**Tromboembolismo idiopático:** Tromboembolismo de causa desconhecida (Manuila et al., 2004).

**Trombofilia:** Estado caracterizado pela tendência para hipercoaguabilidade do sangue, cujas causas podem ser diversas: vasculares (arteriosclerose, hipertensão arterial, coronarite), sanguíneas (taxa elevada de fibrinogénio, aumento excessivo do número de plaquetas), metabólicas (diabetes, hipercolesterolemia, obesidade) e medicamentosas (Manuila et al., 2004).

## **I. Introdução**

O sistema de coagulação tem um papel fundamental na manutenção da integridade vascular, nomeadamente quando surgem lesões endoteliais significativas. É a capacidade de se contrapor à perda excessiva de sangue, através da formação de coágulos de fibrina no local da lesão, que o torna per si um sistema indispensável à vida. Os mecanismos envolvidos neste sistema podem ser designados por mecanismos pro-coagulantes, que promovem a coagulação do sangue (Franco, 2001). A ativação do sistema de coagulação não só é fruto da lesão ocorrida como também do processo inflamatório que daí resulta. A libertação de mediadores inflamatórios para a corrente sanguínea ativa o sistema hemostático e, por conseguinte, restringe a área inflamada ao impedir a disseminação de eventuais agentes agressores (Scaldeferri, Lancellotti, Pizzoferrato & Cristofaro, 2011; Fiusa, Carvalho-Filho, Annichino-Bizzacchi & Paula, 2015 & Kim et al., 2015).

A fibrinólise, por oposição ao sistema de coagulação, promove, através da ação da plasmina, a destruição de coágulos de fibrina. A ativação deste sistema evita a formação de trombos intravasculares e previne, por conseguinte, possíveis quadros de tromboembolismo (TE). Os mecanismos que participam neste processo têm ação anticoagulante sobre o sangue (Franco, 2001).

Em condições fisiológicas, os mecanismos que predominam são os anticoagulantes, ou seja aqueles que permitem manter a fluidez do sangue e preservar a integridade do endotélio vascular (Franco, 2001).

O tromboembolismo, venoso (TEV), arterial (TEA) ou cardíaco, constitui um quadro clínico potencialmente fatal, sendo portanto crucial a sua prevenção com a utilização de anticoagulantes (Furtado & Pinto, 2005; Ferreira et al., 2012 & Furtado & Silva, 2014).

Segundo um estudo publicado pelo Infarmed, sobre a utilização de anticoagulantes em Portugal entre 2000 e 2013, apesar de nas décadas anteriores se ter observado uma redução da taxa de mortalidade, as doenças do sistema circulatório permaneceram a principal causa de morte no País (Furtado & Silva, 2014). Neste estudo, a varfarina, entre 2000 e 2013 foi o anticoagulante mais utilizado a nível nacional. Contudo, desde 2010 que se registou um aumento notório do consumo dos novos anticoagulantes orais (NACO). Esse aumento pode ser justificado não só pelo facto da monitorização dos mesmos ser menos rígida e terem menos efeitos adversos, como também pelo facto de dois deles terem sido comparticipados, nomeadamente o dabigatrano e o rivaroxabano, para profilaxia do TEV em doentes adultos, submetidos a artroplastia eletiva total da anca

ou do joelho. Em 2011, as indicações terapêuticas dos dois últimos anticoagulantes referidos, passaram ainda a abranger os doentes com fibrilhação auricular não-valvular (FAnv). Uma vez que a sua população alvo é muito superior àquela que é sujeita a artroplastia da anca ou do joelho, foi sobretudo a partir de 2011 que se registou um aumento distinto e importante do consumo dos NACO. É de notar que, os dois medicamentos referidos, em 2011 ainda não se encontravam comparticipados para o tratamento da FAnv, mas apenas para profilaxia do TEV no seguimento de uma artroplastia da anca ou do joelho (Furtado & Silva, 2014).

Quanto há prescrição dos NACO, entre 2000 e 2013, sobretudo do dabigatrano, foram os médicos do setor privado que aderiram mais depressa há sua utilização. No fim de 2013 a prescrição de dabigatrano correspondeu a quase 50% do total de anticoagulantes prescritos nos cuidados privados. Por outro lado, os médicos da função pública mostraram-se mais conservadores nas suas escolhas em relação a esta matéria (Furtado & Silva, 2014)

## II. Objetivos

O presente trabalho pretende, através de uma revisão bibliográfica, abordar os principais aspetos relativos à anticoagulação oral, comparando os novos anticoagulantes orais com os clássicos e descrever os motivos que levaram à necessidade de se desenvolverem novos anticoagulantes orais.

Neste contexto, pretende-se:

- I. Abordar as principais patologias que requerem a hipocoagulação do doente;
- II. Descrever o mecanismo de ação dos antagonistas da vitamina K;
- III. Indicar as principais limitações da terapêutica anticoagulante clássica;
- IV. Descrever o modo de atuação dos novos anticoagulantes orais
- V. Enumerar as diversas vantagens que a nova terapêutica anticoagulante apresenta relativamente aos anticoagulantes clássicos;
- VI. Assinalar as vantagens que existem na utilização dos novos anticoagulantes *versus* os antagonistas da vitamina K e as limitações que se lhes encontram associadas.



### **III. Sistema hemostático**

#### **1. Hemostase**

A hemostase consiste no conjunto de mecanismos fisiológicos que atuam no sentido de prevenir uma perda de sangue significativa, decorrente de uma lesão num vaso, e de manter a integridade do endotélio vascular e a fluidez do sangue. Esta pode ser também alcançada por meios médicos ou cirúrgicos, por exemplo, através da utilização de esponjas hemostáticas (Guyton, 1971; Daniela & Rocío, 2011; Rodrigues, Castilho-Fernandes, Covas & Fontes, 2012 & Prado, Ribeiro, Damasceno & Nardi, 2014).

O processo de hemostase pode ser abordado segundo três fases: hemostase primária, hemostase secundária ou de coagulação e hemostase terciária ou de fibrinólise. O tempo que medeia entre a primeira e a terceira fase reflete o processo de formação do trombo, a ativação do sistema de coagulação e a posterior dissolução do trombo formado, já na ausência da lesão vascular (Rodrigues et al., 2012).

Importa realçar a importância do endotélio vascular na hemostase. O endotélio vascular tem a capacidade de libertar várias substâncias que participam na manutenção do tónus vascular e também na coagulação sanguínea. Na ausência de qualquer tipo de lesão, a superfície do endotélio consegue promover a dilatação vascular necessária à manutenção da fluidez do sangue, funcionando como anticoagulante no processo. Para que seja alcançado esse efeito, as células endoteliais sintetizam moléculas que regulam o fluxo sanguíneo e inibem a ativação e a agregação plaquetária. Na presença de uma lesão vascular, a superfície do endotélio passa a comportar-se como uma superfície pro-coagulante. Nesse sentido, é libertado para a circulação endotelina I, um potente vasoconstritor, o fator tecidual (FT) e o fator de Von Willebrand (FvW). Para que não haja oclusão vascular, o endotélio sintetiza ainda outras proteínas que vão regular o equilíbrio entre os intervenientes pro-coagulantes e anticoagulantes (Jalal, Chonchol & Targher, 2010 & Rodrigues et al., 2012).

Na hemostase primária podem ser distinguidas quatro fases: a fase de vasoconstrição, fase de adesão, de ativação e de agregação plaquetária, respetivamente. A vasoconstrição ocorre imediatamente após ter ocorrido a lesão, é transitória e resulta de mecanismos neurológicos reflexos, de um espasmo vascular miogénico local e da libertação, pelo endotélio, de endotelinas, agentes vasoconstritores. O espasmo vascular sentido não só impede que se acentue a hemorragia, ao obrigar a que o sangue flua mais lentamente, como também permite que se iniciem as reações enzimáticas necessárias à coagulação de uma

forma mais rápida e eficaz. Fruto da lesão sofrida há ainda acumulação de sangue fora do vaso que, ao exercer pressão sobre o mesmo, contribui também para que haja menos perda de sangue (Rodrigues et al., 2012 & Prado et al., 2014).

A adesão das plaquetas ao local onde ocorreu a lesão é conseguida através da ligação que se estabelece entre as glicoproteínas de superfícies das plaquetas e o FvW, uma proteína plasmática produzida pelas células endoteliais dos vasos. Há ainda a intervenção de outras proteínas, nomeadamente a trombina. Por intermédio de sinalização intracelular, as plaquetas são ativadas e ficam expostos outros recetores que ficam aptos a estabelecerem ligação com o FvW e com o colagénio, intensificando-se o processo de adesão plaquetária (Guyton, 1971; Jalal et al., 2010; Rodrigues et al., 2012 & Prado et al., 2014).

Além das plaquetas, intervêm ainda as micropartículas que são pequenos fragmentos da membrana plasmática de plaquetas, leucócitos e de células endoteliais. Em condições fisiológicas, aquelas que derivam das plaquetas produzem quantidades muito pequenas de trombina, que ativam a proteína C, sendo o efeito final anticoagulante. Não obstante, na presença de uma lesão vascular, já possuem efeito coagulante devido à libertação de quantidades maiores de trombina, que por sua vez ativam as plaquetas e o fator VIII (FVIII) do sistema de coagulação (Rodrigues et al., 2012).

O FvW, o colagénio e as micropartículas são os principais responsáveis pela ativação das plaquetas. Além destes, o aumento do cálcio intracelular, para que seja ativado o sistema contrátil actina-miosina, ativa ainda a fosfolipase A2 que, ao promover a libertação de ácido araquidónico da membrana plaquetária, dá início há síntese de tromboxanos A2, indutores essenciais da ativação e da agregação plaquetária. Quando ativadas, as plaquetas libertam diversos constituintes, encontrando-se entre eles potentes vasoconstritores, nomeadamente, a serotonina, tromboxanos A2 e a adenosina difosfato (Jalal et al., 2010 & Rodrigues et al., 2012).

É durante a fase de agregação plaquetária que ocorre realmente a formação do tampão hemostático primário no local da lesão vascular. Nesta fase, estabelecem-se ligações entre o FvW, o colagénio e o fibrinogénio solúvel com as plaquetas, tornando a agregação plaquetária irreversível. O tampão hemostático primário é transitório e, uma vez formado, promove a existência da superfície pro-coagulante necessária para que se dê início à hemostase secundária (Rodrigues et al., 2012).

Na hemostase secundária, que será abordada de seguida e com mais detalhe, são ativadas uma série de reações enzimáticas onde participam proteínas pro-coagulantes, que

se encontram presentes no plasma e que levam à formação do trombo (Rodrigues et al., 2012).

Assim como é indispensável formar-se um trombo resistente o suficiente para se evitarem perdas de sangue, também é imprescindível a remoção gradual do mesmo, quando já não há risco de hemorragia. O sistema fibrinolítico ou a hemostase terciária visa precisamente restabelecer a integridade do lúmen vascular e o fluxo sanguíneo através da destruição gradual do trombo anteriormente formado. O primeiro passo da fibrinólise é a ativação do plasminogénio (PLG), um precursor circulante inativo, que é convertido em plasmina por duas vias de ativação, a primeira mediada pelo ativador tecidual do PLG, *tissue-type plasminogen activator* (tPA) e a segunda pela ligação de uma proteína ativadora do plasminogénio do tipo uroquinase, *urokinase-type plasminogen activator* (uPA). Ambas as proteínas ativadoras, produzidas por células endoteliais, apresentam baixa afinidade pelo PGL na ausência de fibrina pelo que, é apenas depois da ativação do sistema de coagulação que a conversão de PLG em plasmina ocorre. O uPA converte o PLG em plasmina e ativa ainda as metaloproteínases, responsáveis pela remodelação tecidual. Adicionalmente às duas vias de ativação referidas, 15% da plasmina circulante é ainda obtida diretamente por proteínas pro-coagulantes, tais como a Calicreína e o fator XI ativado (FXIa), que ativam diretamente o PLG. A plasmina circulante degrada a fibrina e a dissolução dos produtos resultantes é regulada por proteínas inibidoras que atuam diretamente nos ativadores do PLG (Jalal et al., 2010 & Rodrigues et al., 2012).

## **2. Sistema da coagulação**

Na hemostase secundária ou no processo de coagulação os principais intervenientes são os fatores plasmáticos pro-coagulantes, descobertos entre 1940 e 1950. Estes apresentam uma nomenclatura própria, designada pelo Comité Internacional de Trombose e Hemostase, que utiliza números romanos, de acordo com a ordem de descoberta de cada fator, seguidos ou não pela letra “a” que indica se os mesmos se encontram ativos ou inativos, respetivamente. Além da nomenclatura referida, os fatores apresentam também uma nomenclatura tradicional, menos utilizada, que pode estar relacionada com a proteína precursora, com a doença associada há sua ausência, com o investigador responsável pela sua descoberta ou ainda com o nome do primeiro doente identificado com um distúrbio (Tabela 1) (Rodrigues et al., 2012).

Tabela 1 - Nomenclatura dos fatores de coagulação (adaptado de Rodrigues et al., 2012).

<b>NOMENCLATURA TRADICIONAL</b>	<b>COMITÉ INTERNACIONAL DE TROMBOSE E HEMOSTASE</b>
Fibrinogénio	Fator I
Protrombina	Fator II
Fator Tecidual	Fator III
Cálcio	Fator IV
Proacelerina	Fator V
Proconvertina	Fator VII
Fator Anti-hemofílico	Fator VIII
Fator de Chistmas	Fator IX
Fator Stuart-Prower	Fator X
Precursor da tromboplastina plasmática	Fator XI
Fator de Hageman	Fator XII
Fator estabilizador de Fibrina	Fator XIII
Fator de Fletcher	Pré-caliceína
Fator de Fitzgerald	Cininogénio de alto peso molecular

Em 1964, Macfarlane, Davie & Ratnoff propuseram a hipótese da “cascata” para explicar a fisiologia da coagulação do sangue. Nessa cascata são distinguidas, na teoria três vias, a via extrínseca, intrínseca e a comum (Figura 1). Esta distinção é feita apenas em termos teóricos. Em termos fisiológicos, *in vivo*, não ocorre (Franco, 2001).

Na via extrínseca, o fator VII plasmático (FVII) é ativado (FVIIa) ao ligar-se ao seu cofator, o FT ou tromboplastina. O complexo formado, FT-FVIIa, ativa os fatores IX (FIX) e X (FX), necessários há formação de trombina. Na via intrínseca, ocorre a ativação do fator XII (FXII) quando o sangue entra em contato com uma superfície carregada negativamente, neste caso a superfície do endotélio lesado. Este processo designa-se “ativação por contato” e requer ainda a presença de outros componentes do plasma tais como a pré-caliceína (PK) e o cininogénio de alto peso molecular (CAPM). O FXII depois de ativado (FXIIa), ativa o fator XI (FXI) que vai de seguida ativar o fator IX (FIX). O fator IX ativado (FIXa), na presença do FVIIIa, ativa o FX da coagulação que, uma vez ativo (FXa) e na presença do fator V ativado (FVa) leva também à formação de trombina. Os pré-cofatores FVIII e V (FV) são ativados por quantidades mínimas de trombina, produzidas logo ao início, e convertem-se nos cofatores FVIIIa e FVa,

respetivamente. A via comum tem início no ponto onde ambas as vias convergem, ou seja, na ativação do fator X (Franco, 2001; Rodrigues et al., 2012).

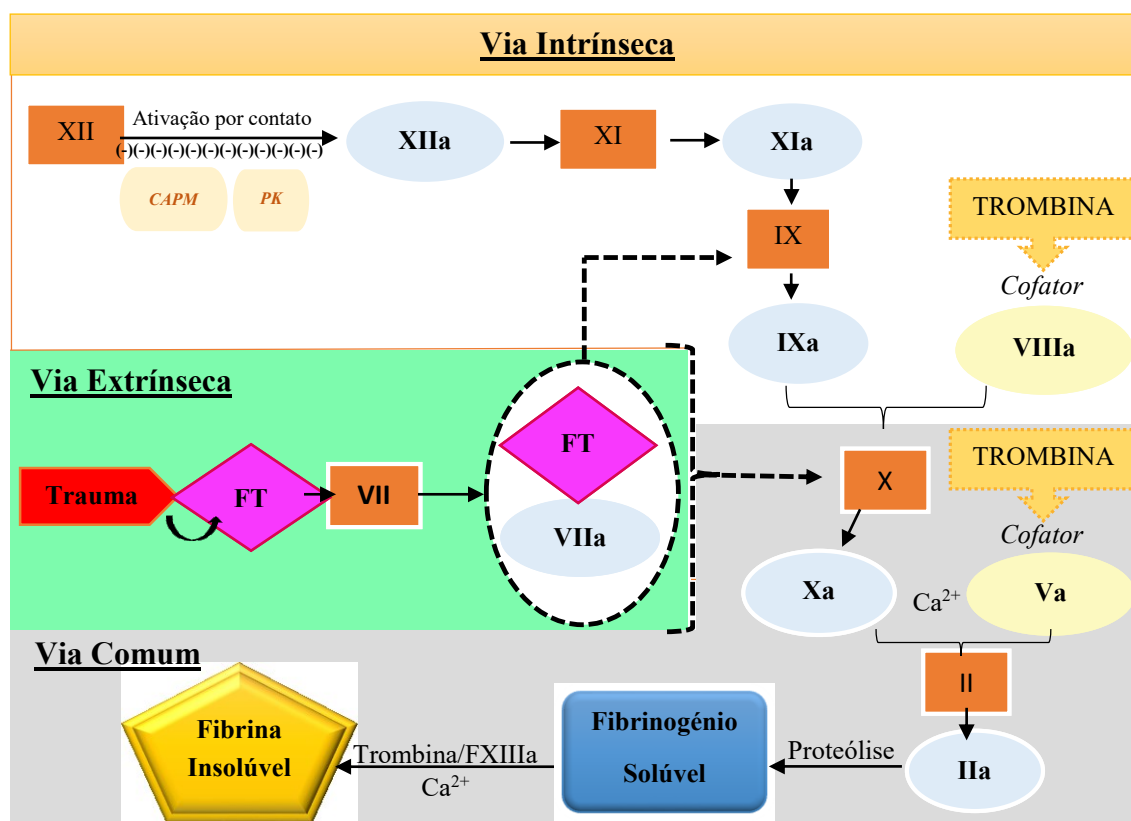


Figura 1 - Representação esquemática da cascata da coagulação proposta por Macfarlane, Davie & Ratnoff em 1964 (adaptado de Franco, 2001).

O complexo  $FXa-FVa-Ca^{2+}$  formado, também designado por complexo protrombinase, é o complexo responsável pela conversão da protrombina em trombina. A principal ação da trombina é catalisar o processo de proteólise do fibrinogênio em monómeros de fibrina solúveis que, ao sofrerem ação do complexo trombina/ $FXIIIa/Ca^{2+}$  resulta, por fim, num coágulo de fibrina insolúvel e estável (Rodrigues et al., 2012).

O modelo atual da coagulação sanguínea é abordado em três fases distintas, a de iniciação, amplificação e propagação (Figura 2). A fase de iniciação, que ocorre nas células que têm à sua superfície o FT, é marcada pela exposição deste fator quando há uma lesão e, pela formação de um complexo entre o si e pequenas quantidades de FVIIa. O complexo formado, FT/FVIIa, inicia a coagulação ao ativar o FX e FIX. Após a ativação do FV, pela trombina, forma-se o complexo protrombinase  $FXa/FVa$  que converte a protrombina em trombina. O FIXa ao deslocar-se para a superfície das plaquetas, torna-as ativas e dá início à fase de amplificação da coagulação. Nesta fase, que ocorre na superfície das plaquetas, a trombina formada na fase de iniciação ativa as

plaquetas, ativa o fator V e o FXI na sua superfície e dissocia o complexo FVIII/FvW. O FvW livre participa da adesão e agregação plaquetária no local da lesão vascular. Estando os fatores ativados na superfície das plaquetas, inicia-se a fase de propagação. O FIXa, ativado na fase de iniciação, associa-se ao FVIIIa, libertado na fase de amplificação, e forma-se o complexo tenase FIXa/FVIIIa. O complexo tenase, por sua vez, ativa o fator X que ao se associar ao seu cofator, FVa, forma o complexo protrombinase FXa/FVa. A deslocação de uma grande quantidade de plaquetas para o local da lesão, leva há formação de inúmeros complexos tenase (FIXa/FVIIIa) e protrombinase (FXa/FVa) na superfície das mesmas e uma grande quantidade de protrombina é convertida em trombina (Rodrigues et al., 2012).

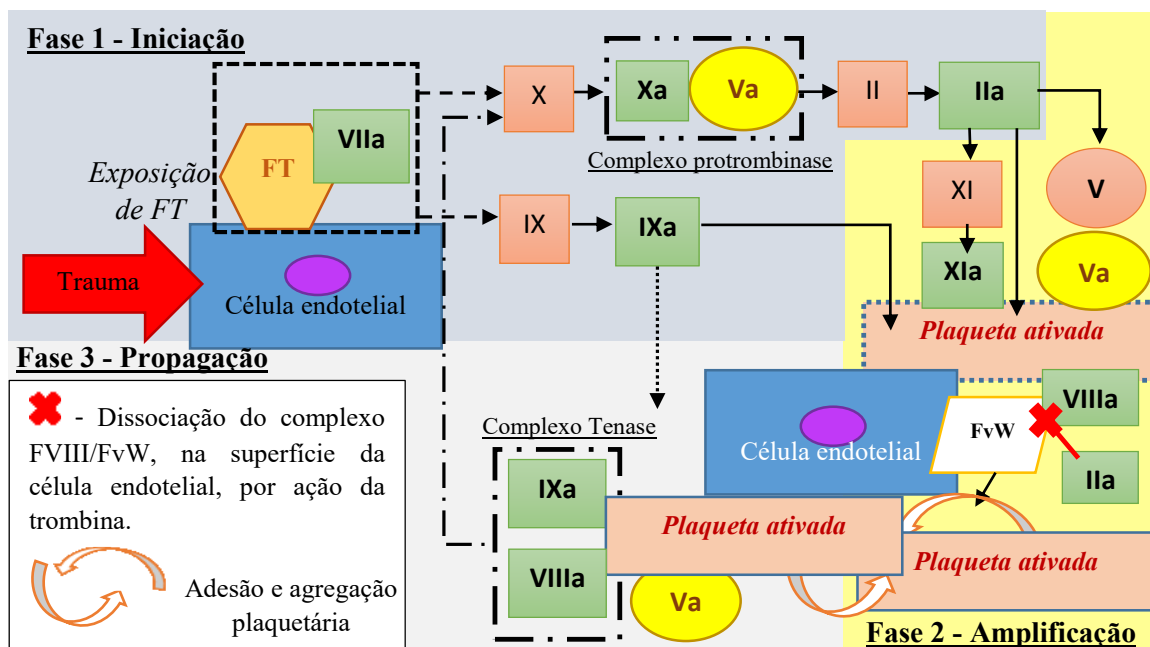


Figura 2 - Representação do modelo atual da coagulação sanguínea (adaptado de Rodrigues et al., 2012).

Como é possível verificar pelas figuras 1 e 2, em ambos os modelos, existe uma estreita interação entre os fatores de coagulação para que os mesmos se tornem ativos e exerçam a sua função. Contudo, quando está ausente um dos fatores, o impacto no processo da coagulação sanguínea não é sempre o mesmo. Por exemplo, a ausência do FXI encontra-se associada a um distúrbio hemorrágico leve, deficiências dos fatores da ativação por contato, ou seja, do FXII, da PK e do CAPM não resultam num quadro hemorrágico e a falta do fator VII (necessário à ativação da via extrínseca, segundo o modelo proposto por Macfarlane, Davie & Ratnoff) já se encontra associada a um quadro hemorrágico acentuado, semelhante àquele que caracteriza a hemofilia. Assim, apesar das

manifestações hemorrágicas inerentes a um quadro de hemofilia estarem diretamente relacionadas com a deficiência do FVIIIa e do FIXa, fatores da via intrínseca, os fatores que fazem parte da via extrínseca são mais relevantes para a fisiologia da coagulação (Franco, 2001).

### 3. Controlo do sistema da coagulação

#### 3.1 Controlo Clínico

Em relação ao controlo clínico do doente hipocoagulado, a criação de ferramentas que avaliem a necessidade de se utilizarem os NACO e que façam uma previsão segura do risco hemorrágico do doente, têm uma grande importância. O médico utiliza na sua prática clínica, dois *scores*, o *score* CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc e o *score* HAS-BLED. Ambos contemplam vários fatores de risco que, depois de contabilizados, permitem, respetivamente, estratificar o risco tromboembólico, em doentes que ainda não fazem terapêutica anticoagulante e o risco hemorrágico, em doentes farmacologicamente já hipocoagulados. Estes *scores* baseiam-se num sistema de pontuação em que cada letra do acrónimo corresponde a um fator de risco (Morais, 2012). Enquanto o *score* CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc permite avaliar se o doente tem ou não indicação para a fazer anticoagulação, o *score* HAS-BLED permite procederem-se a ajustes de dose com segurança.

A avaliação do risco tromboembólico do doente depende de características específicas relacionadas com a indicação da anticoagulação e dos fatores de risco tromboembólicos inerentes ao doente. Para os doentes com fibrilhação auricular (FA), são determinantes do risco para a ocorrência de um acidente vascular cerebral (AVC) os fatores contemplados na tabela de risco CHADS<sub>2</sub> (Tabela 2) e, mais recentemente, na escala de risco CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (Tabela 3) (Fonseca, Alves & Araújo, 2014).

Tabela 2 - Score CHADS<sub>2</sub> (adaptado de Morais, 2012).

<b>Score CHADS<sub>2</sub></b>		
<b>Fatores de risco</b>		<b>Pontos</b>
<b>C</b>	<i>Congestive heart failure</i> - Insuficiência Cardíaca congestiva	1
<b>H</b>	<i>Hypertension</i> - Hipertensão arterial (Anexo I)	1
<b>A</b>	<i>Age</i> - Idade $\geq 75$ anos	1
<b>D</b>	Diabetes	1
<b>S</b>	<i>Stroke</i> – AVC	2
		<b>Pontuação máxima 6</b>

Como se considera que existem mais fatores de risco além dos que o *score* CHADS<sub>2</sub> contempla, aperfeiçoou-se o *score* para uma nova escala de risco que se designa CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASCs (Tabela 3) (Lip, 2010 & Morais, 2012). Em 2014, as *guidelines* para a FA começaram a recomendar a utilização desta nova escala de risco em alternativa ao *score* CHADS<sub>2</sub> (Kovacs et al., 2015).

Tabela 3 - Score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASCs (adaptado de Morais, 2012).

<b>Score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC</b>				
<b>Fatores de risco</b>			<b>Pontos</b>	<b>Pontuação máxima 9</b>
<b><u>C</u></b>	<i>Congestive heart failure</i> - Insuficiência cardíaca congestiva		1	
<b><u>H</u></b>	<i>Hypertension</i> - Hipertensão arterial (>140 / 90 mmHg) (Anexo I)		1	
<b><u>A</u></b>	<i>Age</i>	Idade ≥75 anos	2	
		Idade 65- 74 anos	1	
<b><u>D</u></b>	Diabetes		1	
<b><u>S</u></b>	<i>Stroke</i> – AVC prévio ou AIT		2	
<b><u>VAS</u></b>	– <i>Vascular disease</i> - Doença Vascular		1	
<b><u>Cs</u></b>	<i>Sex category</i>	Sexo feminino	1	
		Sexo masculino	0	

- AIT- Acidente isquémico transitório

Como se pode observar pela análise da tabela 3, o *score* CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASCs realça a importância da idade. A partir dos 65 anos existe um risco adicional de ocorrência de eventos tromboembólicos, risco esse que duplica a partir dos 75 anos de idade. Além da idade, esta nova escala de risco contabiliza também a existência de doença vascular (definida como tendo pelo menos um dos seguintes casos: enfarte agudo do miocárdio, doença arterial periférica ou placas complexas na aorta) e reconhece a influência do género, feminino, no aumento do risco tromboembólico (Lane & Lip, 2012 & Morais, 2012).

De acordo com as recomendações da Sociedade Europeia de Cardiologia (*European Society of Cardiology* (ESC)) (Tabela 4), um *score* CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC superior ou igual a dois indica que deve ser feita anticoagulação oral, salvo se contra-indicado.

Caso o *score* seja um, a anticoagulação oral deve ser considerada, de acordo com o risco de complicações hemorrágicas e preferência do doente. Quando o *score* é nulo, não é recomendada terapêutica anticoagulante (Lip, 2010; Providência, Gonçalves & Ferreira, 2013 & January et al., 2014). Com um resultado nulo, apesar de não ser recomendada nem terapêutica antitrombótica, nem antiagregante plaquetar, se o médico ainda assim considerar necessária terapêutica profilática deve optar pela terapêutica que recorre a anticoagulantes e não a antiagregantes plaquetares (Lip, 2010).

O *score* CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASCs, por contemplar mais fatores de risco, consegue identificar mais doentes com indicação para fazer anticoagulação oral (ACO) do que o *score* CHADS<sub>2</sub> (Kovacs et al., 2015). Este tem sido referido nas *guidelines* como o *score* com mais sensibilidade para a identificação do risco tromboembólico, em doentes com fibrilhação auricular, risco esse que é frequentemente referido como “*truly low risk*” (Lip, 2010 & Roldán et al., 2013).

Tabela 4 - Estratificação do risco tromboembólico de acordo com o score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC (adaptado de January et al., 2014)

<b>CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC: estratificação do risco</b>		
<b>Pontuação</b>	<b>Risco</b>	<b>Recomendação de terapêutica antitrombótica</b>
<b>0</b>	Baixo	Não recomendada
<b>1</b>	Intermédio	Considerar ACO
<b>≥2</b>	Alto	Iniciar ACO salvo contra-indicação

Para doentes com um diagnóstico de FANv, que não façam terapêutica antitrombótica de prevenção, existe um risco anual de AVC ou embolismo sistémico associado, consoante o risco tromboembólico que apresentem (Tabela 5).

Tabela 5 - Risco anual estimado de AVC ou embolismo sistêmico, na ausência de profilaxia de tromboembolismo, em indivíduos com FANv de acordo com as classificações de CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc e CHADS<sub>2</sub> (adaptado de Lip, 2010 & Providência et al., 2013).

<b>CHADS<sub>2</sub></b>	<b>Risco anual estimado</b>	<b>CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc</b>	<b>Risco anual estimado</b>
<b>0</b>	1.9%	<b>0</b>	0%
<b>1</b>	2.8%	<b>1</b>	0.7%
<b>2</b>	4.0%	<b>2</b>	1.9%
<b>3</b>	5.9%	<b>3</b>	4.7%
<b>4</b>	8.5%	<b>4</b>	2.3%
<b>5</b>	12.5%	<b>5</b>	3.9%
<b>6</b>	18.2%	<b>6</b>	4.5%
		<b>7</b>	10.1%
		<b>8</b>	14.2%
		<b>9</b>	100%

Tal como se pode verificar pela tabela 5, um *score* CHADS<sub>2</sub> de zero (categoria que recomenda não iniciar terapêutica anticoagulante) não representa, na realidade, um risco nulo de ocorrência de eventos tromboembólicos. Deste modo, apesar de já se ter estabelecido um paralelismo entre os dois *scores* (Tabela 5), sabe-se hoje que decisões baseadas apenas na escala de risco de CHADS<sub>2</sub> nunca poderão ser verdadeiramente adequadas para a prevenção desses eventos (Lane & Lip, 2012).

O *score* HAS-BLED (Tabela 6), descrito pela primeira vez em 2010 e desenvolvido inicialmente para contexto não operatório, é considerado, nas *guidelines* europeias, a ferramenta a usar na identificação e previsão do risco hemorrágico em doentes com fibrilhação auricular. Este *score* permite determinar o risco hemorrágico dos doentes que fazem anticoagulação crónica (Morais, 2012; Roldán et al., 2013 & Fonseca et al., 2014).

Tabela 6 - Score HAS-BLED (adaptado de Morais, 2012).

<b>Score HAS-BLED</b>			
<b>Fatores de Risco</b>			<b>Pontos</b>
<b>H</b>	<i>Hypertension</i> – Hipertensão Arterial*		1
<b>A</b>	<i>Abnormal</i>	<i>Renal function</i> - Função Renal Anormal (Anexo II)	1
		<i>Liver function</i> - Função Hepática Anormal	1
<b>S</b>	<i>Stroke</i> - AVC		1
<b>B</b>	<i>Bleeding history or predisposition</i> – Hemorragias anteriores		1
<b>L</b>	<i>Labile INR</i> – INR lábil		1
<b>E</b>	<i>Elderly</i> – Idosos (idade > 65 anos)		1
<b>D</b>	<i>Drugs/alcohol concomitantly</i>	Fármacos	1
		Álcool	1

**Pontuação  
Máxima  
9**

\*Pressão Sistólica >160 mm Hg (Anexo I).

A estratificação do risco hemorrágico, segundo o *score* HAS-BLED, encontra-se discriminada na tabela seguinte (Pisters et al., 2010). Para um *score* superior ou igual a três já se considera a existência de um risco hemorrágico alto (Morais, 2012).

Tabela 7 - Estratificação do risco hemorrágico segundo o score de HAS-BLED (adaptado de Pisters et al., 2010).

HAS-BLED <i>score</i>	Risco de hemorragia <i>major</i>	% de Hemorragias/ano
0	Baixo	1.13
1	Baixo	1.02
2	Intermédio	1.88
3	Alto	3.74
4	Alto	8.70
5	Alto	12.5

Nota: Para um *score*  $\geq 6$  não existem dados suficientes.

As *guidelines da European Heart Rhythm Association* (EHRA), realçam que, um resultado alto não é motivo para se adiar o início de uma terapêutica anticoagulante (Roldán et al., 2013). Depois da estratificação do risco hemorrágico, o procedimento clínico varia não só consoante o resultado obtido como também com a medicação que o doente faz e o seu estado global de saúde. O médico pode, por exemplo, controlar a pressão arterial com medicação, suspender antiagregantes plaquetários ou anti-

inflamatórios não esteroides, aconselhar a diminuição do consumo de álcool ou diminuir a dose do anticoagulante oral (Lane & Lip, 2012).

Além deste *score* existem outros *scores*, mais antigos, que avaliam o risco hemorrágico no entanto, considera-se que o HAS-BLED, além de ser o mais rápido e sensível na detecção do mesmo, é o único que tem a capacidade de prever uma eventual hemorragia intracraniana (HIC) (Roldán et al., 2013).

Apesar do *score* HAS-BLED e  $CHA_2DS_2-VASc$  terem alguns fatores de risco em comum, o *score* HAS-BLED não foi feito para prever eventos tromboembólicos, servindo para esse propósito o *score*  $CHA_2DS_2-VASc$  (Roldán et al., 2013).

### **3.2 Controle Laboratorial**

A hipocoagulação com antagonistas da vitamina K exige como testes laboratoriais de monitorização a determinação da razão normalizada internacional, *international normalized ratio* (INR). Além do INR pode ser feito ainda, o tempo de protrombina (TP), o tempo de trombina (TT) e o doseamento do fibrinogénio. Estes testes permitem avaliar a função hemostática de doentes medicados com os AVK (Fonseca et al., 2014). O TT é um teste que pode ser utilizado tanto com os AVK como com os NACO. Para os doentes medicados com os novos fármacos é indicada a utilização de outros testes, nomeadamente o tempo de trombina diluído (TTd), tempo de tromboplastina parcial ativado (aPPT), O tempo de coagulação da ecarina, *ecarin clotting time*, (ECT) e o teste Anti-Xa.

#### **3.2.1 Tempo de Protrombina (TP)**

O TP foi descrito por Quick, em 1935, e serve para avaliar a via extrínseca e a via comum, ou seja, os fatores de coagulação I, II, V, VII e X. Inicialmente, através da adição de citrato, descalcifica-se o plasma. De seguida, adiciona-se tromboplastina (fator tecidual, FIII) e uma quantidade conhecida de cloreto de cálcio. O TP é o tempo que medeia entre a adição de FIII e cálcio e a ocorrência de coagulação (Coagulação, 2009).

O TP estará aumentado em caso de deficiência de qualquer um dos fatores da via extrínseca e comum, em doentes que façam terapêutica anticoagulante, que tenham doença hepática ou que tenham falta de vitamina K pois os fatores II, VII e X necessitam de vitamina K para se tornarem ativos e terem efeito. A sua determinação é imprescindível em várias patologias e também nos doentes que fazem anticoagulantes orais, sobretudo se forem submetidos a procedimentos cirúrgicos (Reis, Mesquita, Penna, Castro & Balestra, 2005 & Coagulação, 2009).

### 3.2.2 International normalised ratio (INR)

O INR, instituído pela Organização Mundial de Saúde, em 1983, expressa a uniformização dos resultados obtidos com o TP, por ter em consideração a sensibilidade do reagente utilizado (tromboplastina) por cada laboratório. O objetivo deste teste é reduzir a discrepância de resultados que existe entre os laboratórios clínicos (Reis et al., 2005 & Araújo, Domingues & Bellen, 2014).

O cálculo do INR, necessário apenas para doentes com tempo de protrombina alterado pelo uso de anticoagulantes orais, é a razão entre um TP do doente hipocoagulado e o TP padrão, considerando a sensibilidade do reagente utilizado (ISI – *International Sensitivity Index*) (Reis et al., 2005).

$$\text{INR} = R^{\text{ISI}} \quad R = \frac{\text{TP doente}}{\text{TP padrão}}$$

A interpretação do valor obtido é feita consoante as patologias que o doente apresenta. Para cada patologia existe um valor de INR alvo a atingir, valor esse considerado como o nível terapêutico para essa patologia. Abaixo desse nível aumenta o risco de eventos tromboembólicos e acima desse nível aumenta o risco hemorrágico. Ou seja, o valor de INR varia de uma forma diretamente proporcional com o grau de fluidez do sangue e, por conseguinte, com a intensidade da terapêutica (Guimarães & Zago, 2007).

### 3.2.3 Tempo de Trombina (TT)

O tempo de trombina (TT) além de poder ser feito para inferir sobre a hemostase do doente medicado com AVK, também podem ser solicitado em doentes medicados com os novos fármacos (Fonseca et al., 2014). Este teste avalia a fase final da cascata da coagulação, o seja, a conversão do fibrinogénio solúvel em fibrina insolúvel (Cétola, 2000). O TT é obtido após adição de trombina em baixa concentração ao plasma puro. O resultado, o tempo de coagulação, é influenciado pela concentração de fibrinogénio e pela presença de inibidores da sua formação (Lourenço, s.d). Deste modo, a existência de problemas funcionais no fibrinogénio ou a presença de substâncias fibrinolíticas vão fazer com que o TT seja superior ao que se considera normal em indivíduos saudáveis (Cétola, 2000).

### **3.2.4 Tempo de Trombina diluído (TTd)**

O tempo de trombina diluído (TTd) é outro teste que pode ser solicitado para fazer um estudo da coagulação. Este teste consiste numa determinação calibrada do TT após diluição do plasma a analisar, do doente, com um plasma normal, padrão. O resultado obtido permite estimar a concentração plasmática do fármaco (que pode ser comparada com a concentração esperada de fármaco desde a última toma). O facto de não sofrer interferências, frequentemente observadas em doentes que tomam anticoagulantes, constitui a principal vantagem da sua utilização (Regadas & Spínola, 2015).

### **3.2.5 Tempo de tromboplastina parcial ativado (aPPT)**

O tempo de tromboplastina parcial ativado (aPPT) tem indicação para monitorização de doentes que façam heparina não fracionada (HNF) e também um dos NACO, em determinadas circunstâncias (Fonseca et al., 2014). Descalcifica-se, inicialmente, o plasma e o aPPT é o tempo decorrido entre a adição de cálcio e a coagulação, através da utilização de um ativador de contacto. O ativador de contacto quando colocado em excesso ativa, juntamente com o CAPM e a PK, o FXII e dá início às reações da via intrínseca da coagulação (Coagulação, 2009). Este teste não apresenta um intervalo terapêutico definido pelo que apenas fornece uma avaliação qualitativa do efeito anticoagulante (Regadas & Spínola, 2015). Os valores obtidos encontram-se aumentados quando o doente tem falta de fatores da via intrínseca ou da via comum. Esta situação pode ocorrer em doentes com hemofilia, doenças hepáticas, que façam ACO ou que tenham falta de vitamina K (FII, IX e X são vitamina K dependentes) (Coagulação, 2009).

### **3.2.6 Ecarin clotting time (ECT)**

O tempo de coagulação da ecarina, *ecarin clotting time*, (ECT) é outro teste que também se encontra aprovado para doentes medicados com a nova terapêutica anticoagulante (Fonseca et al., 2014). A ecarina converte a protrombina em meizotrombina, um metabolito inibido pelos inibidores diretos da trombina. Com este teste torna-se possível efetuar uma medição direta da atividade dos inibidores diretos da trombina no plasma (Regadas & Spínola, 2015).

### **3.2.7 Teste Anti-Xa**

O teste Anti-Xa, usado para monitorizar doentes medicados com heparina de baixo peso molecular (HBPM) ou com HNF também pode ser utilizado em doentes medicados com anticoagulantes inibidores do FXa (Fonseca et al., 2014).

O controlo laboratorial dos AVK e dos novos fármacos será abordado, com mais detalhe, no capítulo dos anticoagulantes orais clássicos e dos novos anticoagulantes orais, respetivamente.



#### **IV. Indicações terapêuticas para fazer anticoagulação em ambulatório**

À medida que aumenta a idade da população mais frequentes são os doentes medicados com fármacos que interferem com a hemostase. A introdução da anticoagulação deve ser criteriosa, principalmente no idoso, tendo sempre em conta os riscos e os benefícios da terapêutica. Os doentes idosos estão entre os que mais beneficiam do tratamento com anticoagulantes, no entanto, também estão entre aqueles que têm um risco maior de complicações hemorrágicas (Guimarães & Zago, 2007; Sá & Balsa, 2012 & Fonseca et al., 2014). O sistema vascular é mais frágil, a função renal está diminuída e, regra geral, os doentes são polimedicados (Short & Connors, 2014).

Os anticoagulantes, tal como referido anteriormente, atuam, sobretudo, no sentido de reduzir a formação da fibrina. A utilização de terapêutica anticoagulante é mais pertinente em casos de trombose venosa do que em trombose arterial, uma vez que nesta última há uma maior intervenção das plaquetas na formação do trombo, relevando-se a terapêutica antiagregante plaquetar mais eficaz na sua prevenção. Inclusivamente, os fatores de risco para TEV (idade avançada, imobilização prolongada, intervenções cirúrgicas, fraturas, uso de contraceptivos orais) diferem dos fatores de risco para a trombose arterial (hipertensão arterial, tabagismo, dislipidémias e diabetes, por exemplo) (Silva et al., 2010).

No século XIX, Virchow definiu a trombose venosa como um estado protrombótico caracterizado por, estase venosa, lesão da parede vascular e alterações do sistema da coagulação. A existência destas três premissas passaram designar-se como a tríada de Virchow (Silva et al., 2010).

As manifestações clínicas mais frequentes do tromboembolismo venoso são a trombose das veias profundas dos membros inferiores e o tromboembolismo pulmonar. As principais complicações associadas à trombose incluem a morbidade ligada ao evento agudo, a recorrência de eventos tromboembólicos, o síndrome pós-trombótico e a mortalidade decorrente de embolia pulmonar (Silva et al., 2010).

A anticoagulação oral é recomendada para doentes com FA de qualquer intensidade ou duração, pré e pós-cardioversão elétrica da FA e com outros fatores de risco para eventos embólicos associados, ou seja, para doentes de alto risco. A FA é considerada a condição clínica isolada com maior risco relativo para a ocorrência de um

AVC e a utilização profilática de anticoagulantes permite uma redução de 65 a 80% do risco de ocorrência (Guimarães & Zago, 2007 & Fonseca et al.,2014).

Em doentes com próteses valvulares cardíacas o risco de eventos tromboembólicos é maior durante os primeiros meses, até a prótese ser endotelizada. Nestes doentes o uso de anticoagulantes orais também é recomendado contudo, como a intensidade com que se formam trombos varia consoante o tipo de válvula utilizada e a posição em que a mesma é colocada, a intensidade da terapêutica tem que ser ajustada conforme a situação (Guimarães & Zago, 2007).

Na oncologia também se encontra indicada a utilização de anticoagulantes orais em ambulatório. Em relação à população em geral, os doentes oncológicos apresentam uma predisposição 4 a 8 vezes superior para desenvolverem TEV. Apesar de não estar ainda estabelecida uma relação de causalidade, bem definida, entre a oncologia e o estado pro-trombótico destes doentes, conhecem-se alguns fatores de risco que aumentam o risco de trombose, nomeadamente, o aumento de expressão e libertação de moléculas pro-coagulantes pelas células tumorais, o aumento da resposta pro-coagulante das células saudáveis como mecanismo reflexo, o desenvolvimento de estase venosa, por compressão do tumor ou por imobilização prolongada do doente, por vezes, a própria quimioterapia ou ainda a presença de cateteres venosos centrais (Short & Connors, 2014).

A varfarina e o acenocumarol, ambos antagonistas da vitamina K (AVK), encontram-se indicados na terapêutica e profilaxia de doenças tromboembólicas, ou seja, em quadros de trombozes das veias profundas, de tromboembolismo pulmonar e na prevenção do TE em doentes com FA ou submetidos a plastias valvulares (Infarmed, 2014b & Infarmed, 2016).

Os novos anticoagulantes abrem novos caminhos à terapêutica, em áreas de grande impacto como a prevenção do embolismo cerebral e sistémico em doentes com FA, ou a prevenção e tratamento do tromboembolismo venoso e pulmonar (Morais, 2012). Aqueles que se encontram disponíveis em Portugal foram aprovados pela Agência Europeia do Medicamento (*European Medicines Agency - EMA*) para tromboprofilaxia da artroplastia da anca e do joelho, para a prevenção primária do AVC em doentes com FAnv e no tratamento e profilaxia secundária de doentes com diagnóstico de TEV (Anexo IV) (Fonseca et al.,2014 & Regardas & Spínola, 2015). Os estudos que levaram a aprovação dos NACO encontram-se disponíveis no Anexo V.

## V. Anticoagulantes orais clássicos

### 1. Antagonistas da vitamina K

O principal objetivo de qualquer terapêutica anticoagulante é manter os níveis de anticoagulação adequados à prevenção de eventos tromboembólicos com o menor risco hemorrágico possível (Araújo, 2014).

Os anticoagulantes clássicos, também conhecidos por agentes cumarínicos, são frequentemente designados por antagonistas da vitamina K por ser essa a base do seu mecanismo de ação (Guimarães & Zago, 2007). Em Portugal, o fármaco deste grupo mais vendido é a varfarina (Infarmed, 2014a).

Inicialmente, a dose habitual em adultos, é de 10mg por dia durante 2 dias e a dose de manutenção depende da determinação do INR. Para as crianças não existe nenhuma dose recomendada, habitualmente faz-se um ajuste de dose a partir do que é recomendado para adultos (Infarmed, 2016). A variação significativa entre a dose administrada e a dose terapêutica efetiva obriga a uma severa monitorização da terapêutica (Araújo et al., 2014).

### 2. Mecanismo de ação

Em 1929, Henrik Dam verificou, num estudo com galinhas a fazer uma dieta sem gorduras, que estas apresentavam hemorragias. Mais tarde, em 1935, o autor do estudo constatou que a intensidade deste sintoma diminuía com a ingestão de uma substância solúvel em gordura, substância essa a que chamou vitamina da coagulação ou vitamina K, com base na primeira letra da palavra dinamarquesa *koagulation* (Klack & Carvalho, 2006).

A vitamina K, vitamina lipossolúvel, assume um papel importante na ativação dos fatores de coagulação plasmáticos II, VII, IX e X, assumindo o papel de cofator na obtenção dos mesmos. Os fatores referidos consideram-se portanto fatores vitamina K dependentes (Guimarães & Zago, 2007). Esta vitamina participa não só na biossíntese dos fatores de coagulação mencionados como também na biossíntese das proteínas anticoagulantes C e S. Estes fatores e estas proteínas são biologicamente inativas até resíduos do ácido glutâmico serem carboxilados por um sistema enzimático que utiliza a vitamina K reduzida como cofator (Infarmed, 2016). Neste processo, a vitamina K é oxidada a epóxi-vitamina K e a seguir, ao retornar à sua forma reduzida, pela ação de duas redutases, volta a participar na gama-carboxilação do ácido glutâmico, podendo ser

reutilizada na ativação de mais fatores de coagulação e de proteínas anticoagulantes C e S (Klack & Carvalho, 2006).

A varfarina ao inibir as enzimas vitamina K redutase e epóxi-redutase limita o processo de carboxilação e, por conseguinte, a ativação de novos fatores de coagulação (aqueles que são dependentes da vitamina K) (Klack & Carvalho, 2006).

Na figura 3 encontra-se esquematizado o ciclo da vitamina K e o local de ação dos fármacos antagonistas da vitamina K, nomeadamente, da varfarina.

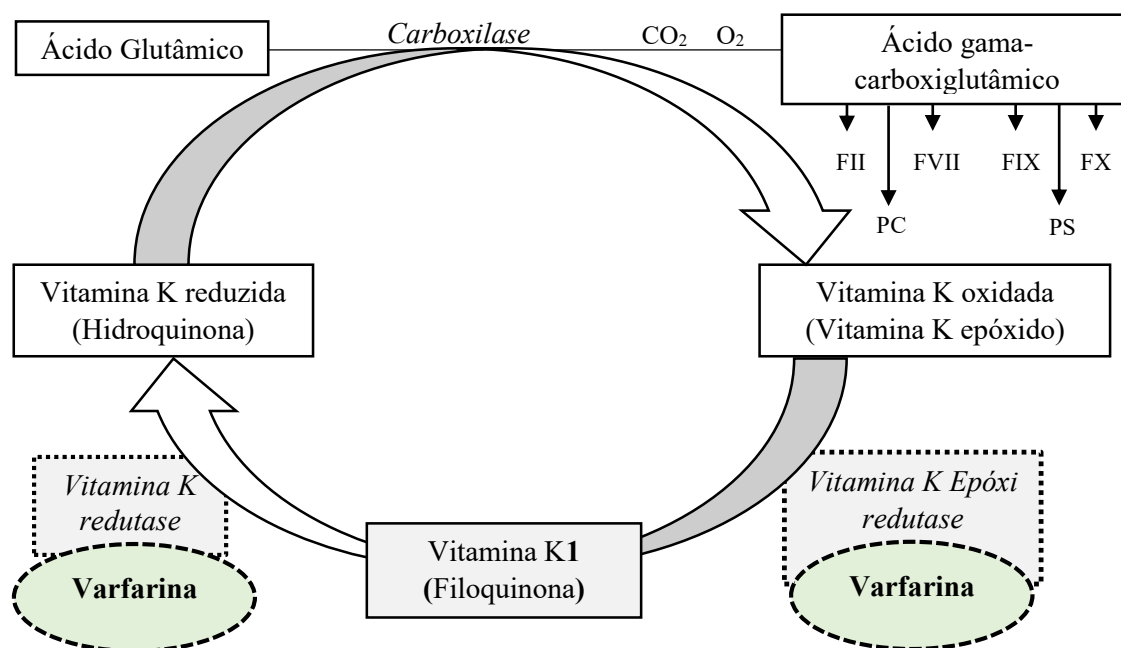


Figura 3 - Ciclo da vitamina K e local de ação dos antagonistas da vitamina K (adaptado de Klack & Carvalho, 2006).

FII – Fator de coagulação II; FVII – Fator de coagulação VII; FIX – Fator de coagulação IX; FX- Fator de coagulação X; PC – Proteína C; PS – Proteína S.

### 3. Perfil farmacocinético e farmacodinâmico

A biodisponibilidade da varfarina sódica é de quase 100%, independentemente da via de administração (Infarmed, 2016).

Apesar de ser fácil e rapidamente absorvida no trato gastrointestinal a sua administração com alimentos pode diminuir a sua absorção (Teles, Fakuda & Feder, 2012). Uma hora depois de ter sido administrada é detetável no plasma e o seu pico plasmático ocorre cerca de duas a oito horas depois (Infarmed, 2016).

Relativamente à sua ligação às proteínas plasmáticas, este fármaco liga-se quase na sua totalidade (99%), sendo a principal ligação efetuada com a albumina (Infarmed, 2016). Nos idosos a biodisponibilidade da varfarina aumenta devido à redução da concentração de albumina sérica e do metabolismo hepático, próprio da idade (Klack & Carvalho, 2016).

O seu tempo de semi-vida plasmático é de cerca 37 horas (Infarmed, 2016).

A varfarina é metabolizada sobretudo a nível hepático e o seu metabolismo pode ser afetado por múltiplas interações medicamentosas. No fígado e no rim a varfarina dá origem a metabolitos inativos, que são excretados na urina e nas fezes (Teles et al., 2012). A dose habitual de início em doentes com insuficiência renal ou hepática, ligeira a moderada, deve ser ajustada (Infarmed, 2016).

Doses terapêuticas de varfarina reduzem a síntese hepática de cada fator de coagulação, vitamina K-dependente, em 30% a 50% da respetiva quantidade total em que são sintetizados e as moléculas parcialmente carboxiladas apresentam uma redução de 10 a 40 % da atividade biológica em relação ao normal. Sobre as moléculas completamente carboxiladas os AVK não têm qualquer efeito. Depois de iniciada a terapêutica, o tempo necessário para que cada fator atinja no plasma um novo estado de equilíbrio, depende da capacidade de eliminação do doente (Infarmed, 2016). Uma vez que o tempo de semi-vida de alguns fatores de coagulação é bastante longo, só se consegue alcançar o efeito anticoagulante pretendido após alguns dias da instituição da terapêutica (Klack & Carvalho, 2006 & Teles et al., 2012). Para que se verifique um efeito anticoagulante pleno é necessário que ocorra eliminação dos fatores VII, IX, X e II carboxilados pré-formados. Como estes fatores apresentam tempos de semi-vida diferentes, nomeadamente, 6, 24, 40 e 60 horas, respetivamente, o efeito da varfarina não é automático, apenas se faz sentir cerca de 36 a 72 horas após a administração do fármaco (Silva, 2012 & Rang, Ritter, Flower & Henderson, 2016). O facto do resultado do TP aumentar logo após a administração da varfarina deve-se há redução mais rápida dos fatores com tempo de semi-vida menor, permanecendo inalterados os restantes fatores da coagulação dependentes da vitamina K nos primeiros dias do tratamento (Silva, 2012 & Teles et al., 2012). O aumento inicial do INR não está associado a efeitos antitrombóticos significativos (Silva, 2012).

#### 4. Suspensão da terapêutica

A decisão de realização de procedimentos cirúrgicos, programados ou não, e a necessidade de se suspender a terapêutica, baseia-se nos valores de INR doente. Para as cirurgias urgentes os procedimentos recomendados encontram-se discriminados na Tabela 8 (Fonseca et al., 2014).

Tabela 8 - Valores de INR para a decisão de realização ou não de procedimentos cirúrgicos em doentes medicados com antagonistas da vitamina K (adaptado de Fonseca et al., 2014).

<b>Procedimentos cirúrgicos programados:</b>	<b>Necessidade de suspensão</b>	<b>Valor de INR alvo</b>	<b>Outras considerações</b>
Cirurgia às cataratas; Procedimentos endoscópicos com ou sem biópsia; Pequena cirurgia dermatológica e Procedimentos dentários, incluindo extrações dentárias não complicadas.	Sem necessidade de suspender inibidores da vitamina K.	Valor de INR $\leq 3$ compatível com os procedimentos referidos.	Manobras adequadas de hemostase e terapêutica anti-fibrinolítica se necessário.
Cirurgias de risco hemorrágico baixo e alto.  (Anexo IX)	Suspender inibidores da vitamina K $\geq 4$ dias.	INR $<1.5$ compatível com manobra invasiva; Se INR $\geq 1.5$ e $<2.0$ ponderar risco benefício do procedimento.	<i>Bridging</i> com HBPM quando risco TE moderado a elevado.

<b>Procedimentos cirúrgicos urgentes</b>	<b>Medidas a tomar</b>	<b>Valores de INR</b>
Necessidade de manobra invasiva não-emergente num período entre 8 a 12 horas.	Suspender inibidores da vitamina K.  Administração lenta de 5-10 mg de vitamina K endovenosa*.	Controlo de INR 4-6 horas após a administração da vitamina K: INR $<1.5$ : Compatível com manobras invasivas. INR $\geq 1.5$ e $<2$ : Ponderar risco benefício da realização da cirurgia. INR $\geq 2$ : Ponderar adiar a cirurgia. Se a cirurgia for emergente considerar administração de CCP 10 a 20 U/Kg**.
Necessidade de manobra invasiva imediata ou num período inferior a 8 a 12 horas	Suspender inibidores da vitamina K Administração lenta de 5-10 mg de vitamina K endovenosa* Administração de CCP 10 a 30 U/Kg em função de INR ** Repetir INR 10-20 min após administração de CCP	

\*Evitar sempre que possível nos doentes com próteses cardíacas mecânicas.

\*\* Ponderar risco trombótico na administração de CCP

CCP - Concentrado de Complexo Protrombínico

A abordagem do neuroeixo, nomeadamente por técnicas anestésicas, requer uma suspensão de 4 ou mais dias, de forma a obter valores de INR inferiores a 1.5 (Fonseca et al., 2014).

A decisão de *bridging* com HBPM depende dos fatores de risco tromboembólicos do doente. A Sociedade Portuguesa de Anestesiologia recomenda a sua utilização nos grupos de risco tromboembólico alto e moderado (Tabela 9) (Fonseca et al, 2014).

Tabela 9 - Avaliação do risco tromboembólico (adaptado de Fonseca et al., 2014).

<b>Risco tromboembólico Baixo</b>	Doentes com prótese valvular mecânica aórtica bidisco sem fibrilhação auricular e sem outros fatores de risco de AVC; CHADS <sub>2</sub> 0-2; CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> VASC 0-1; TEV >12 meses sem fatores de risco adicionais.
<b>Risco tromboembólico Moderado</b>	Doentes com prótese valvular mecânica aórtica bidisco com 1 ou mais fatores de risco (fibrilhação auricular, antecedentes de AVC/AIT, HTA, DM, IC); CHADS <sub>2</sub> 3-4; CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> VASC 2-3; TEV 3-12 meses ou TEV recorrente.
<b>Risco tromboembólico Elevado</b>	Doentes com qualquer prótese mecânica mitral, prótese aórtica mecânica monodisco ou de bola; CHADS <sub>2</sub> 5-6; CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> VASC ≥4; TEV recente (<3 meses) ou trombofilia grave.

AVC – Acidente vascular cerebral; AIT – Acidente isquémico transitório; HTA – Hipertensão arterial; DM – Diabetes *Mellitus*; IC – Insuficiência cardíaca

## 5. Interações, reações adversas e contra-indicações

A dificuldade em manter os valores de INR entre os valores recomendados pode, muitas vezes, dever-se às múltiplas interações medicamentosas (Tabela 10) e alimentares (Tabela 11) que existem com a varfarina (Lip, 2010 & Infarmed, 2016).

As interações podem ser divididas em efeitos farmacocinéticos e farmacodinâmicos. As que resultam em efeitos farmacocinéticos incluem alterações na absorção, que diminuem o efeito anticoagulante; no metabolismo, por indução ou inibição de isoenzimas que reduzem ou aumentam o efeito anticoagulante, respetivamente, e, por fim, no transporte, uma vez que pode ocorrer uma ligação de um outro fármaco à albumina plasmática, provocando um aumento da concentração livre de varfarina e, por conseguinte, da atividade anticoagulante. As interações que modificam a farmacodinâmica da varfarina incluem o sinergismo, o antagonismo competitivo (vitamina K) e alterações do controlo fisiológico da vitamina K (Teles et al., 2012).

Tabela 10 - Fármacos que aumentam e diminuem o efeito terapêutico da varfarina (adaptado de Infarmed, 2016).

<b>Compostos que potenciam a ação da varfarina</b>		
Ácido etacrínico	Dextropropoxifeno	Noretandrolona
Ácido mefenâmico	Dipiramidol	Omeprazol
Ácido tielínico	Dissulfiram	Oxifenbutazona
Álcool (ingestão aguda)	Eritromicina	Oximetolona
Alopurinol	Estanozolol	Paracetamol
Amiodarona	Etiloestrenol	Piroxicam
Aspirina	Fenilbutazona	Propafenona
Azapropazona	Fibratos	Quetoquenazol
Cefamandol	Fluconazol	Quinidina
Ciprofloxacina	Glucagão	Quinina
Claritromicina	Halofenato	Sinvastatina
Cloranfenicol	Hormonas tiroideias	Antidepressivos
Cimetidina	Ketoconazol	Sulfinpirazona
Clofibrato	Meclofenamato de sódio	Sulfonamidas
Co-trimoxazol	Metronidazol	Tetraciclina
Danazol	Miconazol	Valproato
<b>Compostos que diminuem os efeitos da varfarina</b>		
Acetomenaftona	Carbamazepina	Fitomenadiona (vit. K1)
Álcool (ingestão crónica)	Contracetivos orais	Glutetimida
	Dicloroalfenazona	Griseofulvina
Aminoglutetimida	Espironolactona	Mercaptopurinas
Azatioprina	Etclorvinol	Primidona
Barbitúricos		Rifampicina

A ingestão de alimentos ricos em vitamina K é clinicamente relevante, devendo haver algumas restrições alimentares para estes doentes (Guimarães & Zago, 2007 & Infarmed, 2016).

Um doente hipocoagulado com AVK deve ter uma ingestão equilibrada e constante da vitamina K. A maioria dos estudos considera segura a ingestão total de 1 µg/Kg de peso corporal ao dia (Klack & Carvalho, 2006). Na tabela 11 encontram-se descritos os teores em vitamina K de alguns alimentos.

Tabela 11 - Teor em vitamina K (µg/100g) de alguns alimentos (adaptado de Klack & Carvalho, 2006).

<i>Alimentos</i>	<b>Teor em Vitamina K</b>	<i>Alimentos</i>	<b>Teor em Vitamina K</b>	<i>Alimentos</i>	<b>Teor em Vitamina K</b>
<b>Fruta</b>					
<i>Banana</i>	0.7	Melancia	2.2	Abacate	21
<i>Pêra</i>	3.8	Kiwi	41	Maçã com casca	5.6
<i>Morango</i>	2.3	Figo	15.6	Maçã sem casa	0.3
<i>Uva</i>	16.1	Amora	19.3	Pêssego	2.1
<b>Chás</b>					
<i>Chá preto fervido</i>	262	Chá preto pronto	0.02	Folha de chá preto	945
<i>Chá verde fervido</i>	433	Chá verde pronto	0.03	Folha de chá verde	1654
<b>Cereais e grãos</b>					
<i>Arroz cozido</i>	0.03	Pão integral	3.4	Pão de centeio	3
<i>Granola</i>	1.8	Farinha de aveia crua	2.0	Milho cozido	0.3
<b>Verduras e Legumes</b>					
<i>Brócolos cru</i>	102	Alface	103	Rabanete	1.4
<i>Cenoura crua</i>	8.3	Espinafre cozido	541	Couve-bruxelas	177
<i>Batata cozida</i>	2.9	Couve	440	Repolho	145
<b>Óleos e gorduras</b>					
<i>Óleo de soja</i>	193	Azeite	55	Margarina	42
<i>Óleo de milho</i>	54	Óleo vegetal misto	114.4	Maionese	54
<b>Carnes e ovos</b>					
<i>Linguiça</i>	3.5	<b>Ovo cozido</b>	0.4	Atum em óleo	6.4
<i>Peixe fresco</i>	<1	<b>Ovo frito</b>	6.9	Frango frito	4.5

Como com qualquer medicamento, o doente deve ser sempre informado sobre eventuais reações adversas que possam ocorrer. O maior risco que o doente hipocoagulado corre, seja qual for o anticoagulante, é o de hemorragia. Com a varfarina esse risco pode ser maior durante o primeiro mês, período durante o qual o INR é sempre mais lábil. A necrose cutânea é uma complicação rara mas grave que ocorre em indivíduos idosos e obesos (Infarmed, 2016 & Guimarães & Zago, 2007). Esta complicação, que pode ocorrer com qualquer antagonista da vitamina K, deve-se a um desequilíbrio no número de proteínas e fatores de coagulação vitamina K-dependentes, após instituição da terapêutica, resultante do facto de terem diferentes tempos de semi-vida. As proteínas C e S e o FVII, têm um tempo de semi-vida curto e os outros fatores, FII, IX e X, possuem um tempo de semi-vida entre 20 e 60 horas. Como os tempos de semi-vida não são iguais para todos os fatores e proteínas, a diminuição acentuada das concentrações dos fatores e proteínas com tempos de semi-vida mais curtos contrasta com a redução lenta das concentrações das proteínas e fatores com tempos de semi-vida maiores. A discrepância entre concentrações induz um efeito pro-trombótico responsável pela obstrução de vasos de pequeno calibre, com conseqüente deficiência na irrigação sanguínea que leva ao aparecimento de lesões necróticas. Em 90% dos casos estas lesões surgem entre o terceiro e sexto dia após o início da terapêutica. Por este motivo recomenda-se a utilização de heparina nos primeiros dias de tratamento com AVK. Os locais com mais tecido adiposo são, regra geral, os mais atingidos. Assim que se detetam estas lesões recomenda-se a suspensão imediata do AVK e a administração de vitamina K endovenosa ou plasma fresco congelado (Silvestre, Thomazinho, Sardinha, Perozin, & Filho, 2009).

No anexo III encontram-se descritas as principais reações adversas que se encontram associadas à varfarina.

Os sinais e sintomas de um quadro de sobredosagem são o sangramento suspeito ou evidente (por exemplo, hematúria, melenas, menorragia, ou petéquias) ou de compressão, decorrentes da formação de um hematoma, que varia em função do órgão envolvido (Infarmed, 2016).

Qualquer evidência clínica de hemorragia no trato gastrointestinal, respiratório e genito-urinário contra-indica o uso de anticoagulantes orais (Guimarães & Zago, 2007). A varfarina encontra-se ainda contra-indicada em casos de endocardite bacteriana, insuficiência renal ou hepática grave, hipertensão severa e gravidez. Este fármaco é comprovadamente teratogénico (categoria X – *Food and Drug Administration* (FDA)) e,

apesar de não ser detetado no leite materno, na amamentação só se deve utilizar se for estritamente necessário (Infarmed, 2016).

## 6. Monitorização do doente

Os AVK requerem uma monitorização frequente e um ajuste de dose rigoroso para se conseguir manter a intensidade da anticoagulação dentro de níveis seguros e eficazes.

A monitorização dos doentes faz-se, essencialmente, através da determinação do valor do INR (Cruz & Campos, 2012). Na prática clínica o principal desafio desta terapêutica é manter o doente dentro dos limites recomendados para alcançar o melhor balanço entre a prevenção do risco isquémico e hemorrágico (Morais, 2012). Apesar do valor de INR recomendado e universalmente aceite deva compreender o intervalo entre 2.0 e 3.0 existem algumas exceções (Tabela 12) (Morais, 2012; Araújo et al., 2014; Gagliardi & Gagliardi, 2014 & Infarmed, 2016).

Tabela 12 - Valores de INR recomendados pela Sociedade Internacional de Hemostase e Trombose para o nível de anticoagulação a ser atingido (adaptado de Reis et al., 2005).

Situação Clínica	INR	
	Alvo	Intervalo
<b>Profílatia de trombose venosa e embolia pulmonar</b>	2.5	2.0 a 3.0
<b>Trombose venosa recorrente</b>	3.0	2.0 a 4.0
<b>Trombose arterial</b>	3.5	3.0 a 4.5
<b>Próteses valvulares cardíacas</b>	3.5	3.0 a 4.5

A resposta à terapêutica com AVK está dependente de vários aspetos, nomeadamente, idade, sexo, índice de massa corporal, interações com outros medicamentos e dieta (Kovacs et al., 2015). Estas variáveis condicionam muito a resposta dos doentes, sobretudo a dos doentes oncológicos que apresentam, frequentemente, anorexia, baixo peso corporal além de que se encontram extremamente polimedicados, não só pelos tratamentos de quimioterapia como também pela pré-medicação e terapêutica de suporte a que esta obriga (Short & Connors, 2014). O risco de qualquer doente apresentar níveis sub-terapêuticos e começar a formar coágulos é semelhante ao risco de apresentar níveis sobre-terapêuticos e começar a ter hematomas e perdas de sangue (Kovacs et al., 2015). Por este motivo, no início da terapêutica, o controlo

laboratorial deve ser feito a cada um ou dois dias até o INR terapêutico ser atingido. Quando o INR estabiliza entre os valores recomendados, o controlo pode passar a ser semanal e, mais tarde mensal, sendo estas decisões da responsabilidade do médico (Guimarães & Zago, 2007).

## 7. Sobredosagem com antagonistas da vitamina K

O efeito da varfarina tem sido, ao longo dos tempos, sempre revertido à custa da utilização de vitamina K e de plasma fresco congelado (PFC) contudo, a eficácia desta abordagem nunca foi demonstrada em ensaios clínicos. Apenas em 2013 foi aprovada a utilização do concentrado de complexo de protrombina (CCP), como agente específico de reversão do efeito farmacodinâmico da varfarina (Milling & Kaatz, 2016).

Em caso de sobredosagem com AVK, a administração de vitamina K permite a reversão do seu efeito pois os fatores de coagulação vitamina K-dependentes passam a estar funcionais e a serem capazes de exercer o seu efeito no sistema hemostático (Kovacs et al., 2015 & Infarmed, 2016).

As medidas recomendadas, em casos de sobredosagem, variam consoante o valor de INR, se existe ou não hemorragia, se a hemorragia é grave ou se o risco de TE é elevado (Tabela 13) (Infarmed, 2016).

Tabela 13 - Valores de INR elevados vs Medidas farmacológicas (adaptado de Infarmed, 2016).

Valores de INR e medidas a adotar	
INR > 5.0 na ausência de sangramento ou com sangramento menor	Interromper a varfarina e recomeçar quando o INR descer para valores inferiores a 5.0.
INR entre 5.0 – 6.0	Reduzir a dose de varfarina pode ser suficiente.
INR > 8.0	Considerar a administração de vitamina K se existirem outros fatores de risco de sangramento.
Hemorragia significativa	Injetar lentamente 5 mg de vitamina K por via intravenosa em conjunto com CCP (fatores II, VII, IX, X) ou PFC.

A decisão de administrar vitamina K, a dose e a via pela qual é administrada deve ter em conta a idade do doente, a existência de hemorragias, a gravidade e extensão das mesmas, o estado de saúde global do doente e o tempo que a vitamina K demora a surtir

efeito. Quando se recorre há via intravenosa podem ocorrer reações alérgicas pelo que, esta via só deve ser utilizada quando o doente tem hemorragias *major*. Juntamente com a vitamina K pode ser administrado CCP. Caso não exista disponível também se pode optar por administrar plasma fresco congelado (PFC) ou efetuar transfusões de sangue. Em doentes que tenham insuficiência cardíaca ou renal tem que ser ponderado o benefício da utilização de PFC e das transfusões de sangue devido ao aumento da volémia. Quando o doente apresenta um INR elevado e hemorragias *minor* o agente de reversão deve ser administrado por via oral. (Kovacs et al., 2015).

Quando se restabelece o tratamento com varfarina, depois de um episódio hemorrágico, a monitorização dos valores de INR deve ser rigorosa sendo que é expectável que a resposta à terapêutica possa estar reduzida inicialmente e que, portanto, possa ser necessária a utilização de uma terapêutica de curta duração com heparina (Infarmed, 2016).

## **8. Perfil de eficácia e segurança**

O estudo *The Prevention of Recurrence of Venous Thromboembolism*, publicado em 2003, avaliou 508 pacientes, com TE idiopático, durante cerca de 4 anos. Nesse estudo, a redução do risco de tromboembolismo recorrente foi de 76 a 81% no grupo que usou baixas doses de varfarina, em relação ao grupo placebo. Os resultados obtidos permitiram concluir que a terapêutica anticoagulante oral com varfarina, a longo prazo e em baixa dose (INR de 1.5-2.0), é altamente eficaz na prevenção secundária de tromboembolismo venoso (Ridker et al., 2003 & Guimarães & Zago, 2007).

Os AVK representam o padrão da terapêutica hipocoagulante, sendo largamente usados em todo o mundo. Apesar de serem muito eficazes como antitrombóticos, apresentam muitas limitações, nomeadamente um risco elevado de hemorragia, múltiplas interações com fármacos e dieta, um início de ação lento (que muitas vezes obriga à utilização, numa primeira fase, de heparina em quadros clínicos agudos) e uma monitoração plasmática regular e constante. A hemorragia, em especial a intracraniana (HIC), continua a ser o maior obstáculo desta terapêutica (Guimarães & Zago, 2007; Morais, 2012 & Fonseca et al., 2014).

Na tabela 14 encontra-se sumariado o risco de hemorragia com os AVK, de acordo com estudos contemporâneos, no contexto da prevenção do AVC em doentes com FA.

Tabela 14 - Risco de hemorragia com AVK em estudos contemporâneos, no contexto da prevenção do acidente vascular cerebral em doentes com fibrilhação auricular (adaptado de Morais, 2012).

<b>1. Estudos</b>	<b>Tipo de hemorragia</b>	<b>Idade média (anos)</b>	<b>Taxa anual (%/ano)</b>
<b>ACTIVE W</b>	<i>Major</i>	71	2.02-2.90
<b>RE-LY</b>	<i>Major</i>	72	3.57
	Intracraniana		0.74
<b>ROCKET-AF</b>	<i>Major</i>	73	3.40
	Intracraniana		0.70
<b>ARISTOTLE</b>	<i>Major</i>	70	3.09
	Intracraniana		0.80

ACTIVE W – Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial With Irbesartan for Prevention of Vascular Events vs oral anticoagulation (Warfarin); RE-LY- Randomized Evaluation Of Long-Term Anticoagulation Therapy: dabigatran vs. warfarin; ROCKET-AF- Rivaroxaban Once-daily oral direct factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation ; ARISTOTLE - Apixaban for Reduction of Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation

Apesar das diferenças das características das populações estudadas verifica-se uma homogeneidade nas taxas anuais de risco nos quatro estudos. A taxa de hemorragia *major* situa-se entre os 3.0 e 3.5% por ano e, em particular, de HIC entre os 0.7 e 0.8% por ano (Morais, 2012).

O risco hemorrágico é em grande parte influenciado pela qualidade da hipocoagulação. A educação do doente e a sua adesão às recomendações, acaba por ser um dos principais obstáculos da terapêutica com varfarina que, como já foi referido, apesar de ser muito eficaz apresenta uma margem terapêutica estreita com múltiplas interações farmacológicas e alimentares (Morais, 2012).

## **VI. Nova terapêutica de anticoagulação oral em ambulatório**

### **1. Novos anticoagulantes orais**

Os NACO são, atualmente, a alternativa à clássica varfarina. A trombina e o fator Xa transformaram-se nos novos alvos terapêuticos e foi através da inibição destes fatores da coagulação que se superou muitas das limitações dos AVK (Morais, 2012 & Fonseca et al., 2014). Dos quatro novos anticoagulantes disponíveis, o dabigatrano, rivaroxabano, apixabano e o edoxabano, os primeiros três são regularmente prescritos em vários países, sendo sobre esses que o presente trabalho se vai debruçar (Regala & Spínola, 2015).

### **2. Mecanismo de ação**

Os novos fármacos por atuarem diretamente na trombina (FIIa) ou no FXa, (Tabela 15) são muitas vezes designados por anticoagulantes orais diretos (Fonseca et al., 2014). Em Portugal encontra-se disponível o dabigatrano, o rivaroxabano e o apixabano, cujos alvos terapêuticos se ilustram na Figura 4 (Morais, 2012 & Fonseca et al., 2014).

Tabela 15 - Mecanismo de ação dos Novos Anticoagulantes Orais (adaptado de European Medicine Agency, 2013; European Medicine Agency, 2015a & European Medicine Agency, 2015b).

<b>Dabigatrano etexilato</b>	<b>Rivaroxabano e Apixabano</b>
Pro-fármaco.	Inibidores direto do fator Xa.
Rápida conversão em dabigatrano (hidrólise catalisada por esterases, no plasma e no fígado).	Interrompem as vias intrínseca e extrínseca da cascata de coagulação sanguínea.
Inibidor direto da trombina, competitivo e reversível.	Inibem o FXa livre e o FXa ligado ao coágulo. Previnem a formação de trombos e atuam nos que já se encontram formados.
A inibição da trombina impede a conversão do fibrinogénio em fibrina e previne a formação de trombos.	Não inibem a trombina e não têm efeito nas plaquetas.
Inibe a trombina ligada à fibrina e a agregação plaquetária induzida pela trombina.	

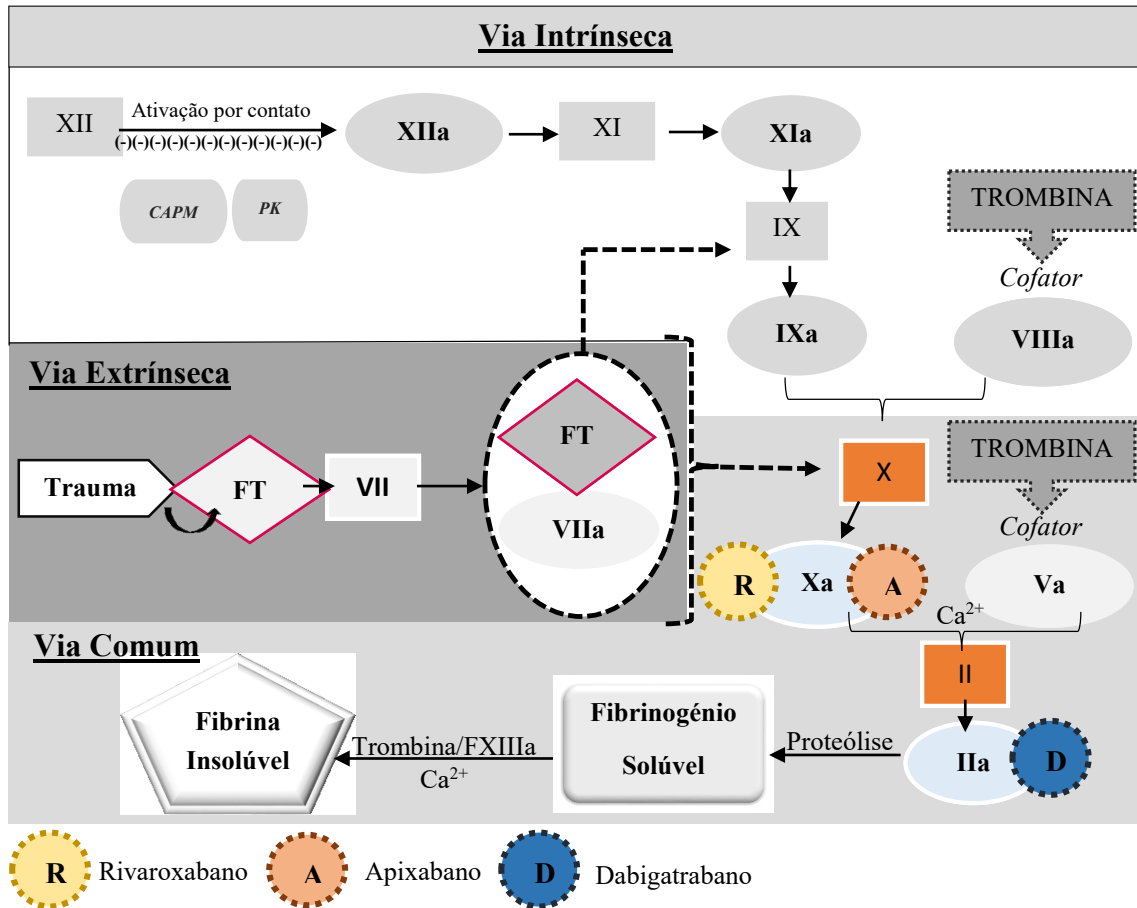


Figura 4 - Representação esquemática da cascata da coagulação e dos alvos terapêuticos dos novos anticoagulantes orais (adaptado de Franco, 2001).

### 3. Perfil farmacocinético e farmacodinâmico

A introdução ou a re-introdução dos NACO deverá ser sempre realizada com precaução uma vez que apresentam um rápido início de ação, com tempos de concentração máxima de 1 a 4 horas (Tabela 16) (Fonseca et al.,2014).

A dependência da eliminação renal é o parâmetro que exige mais atenção com o uso dos novos anticoagulantes. Todos os estudos sublinham o aumento do risco hemorrágico associado à insuficiência renal moderada (Regadas & Spínola, 2015).

As principais características farmacocinéticas e farmacodinâmicas estão descritas na tabela 16.

Tabela 16 - Características farmacocinéticas dos novos anticoagulantes orais (adaptado de Heidbuchel et al., 2013 &amp; Regadas &amp; Spínola, 2015).

	<b><u>Dabigatrano</u></b>	<b><u>Rivaroxabano</u></b>	<b><u>Apixabano</u></b>
<b>Biodisponibilidade oral</b>	3-7%	80-100%*	50%
<b>t<sub>máx</sub></b>	2-3h	2-4h	3-4h
<b>Relação com os alimentos</b>	Atraso na absorção se refeição com gorduras	Alimentos necessários para a absorção de doses >10 mg	Desconhecida
<b>Ligação às proteínas plasmáticas</b>	35%	92-95%	87%
<b>Semi-Vida</b>	12-17h	7-9h 11-13h (> 75 anos)	9-14h
<b>Eliminação renal</b>	80%	35-37%	27%

\* Comprimido de 2.5 mg e 10 mg independentemente do estado de jejum/pós-prandial.

Em relação ao rivaroxabano, a ingestão de alimentos não afeta a concentração máxima da dose de 2.5 mg e 10 mg. Para essas doses não é relevante tomar o medicamento em jejum ou com alimentos. Para doses superiores diminui a biodisponibilidade e a taxa de absorção do fármaco, sendo menos acentuada essa diminuição em condições pós-prandiais (European Medicines Agency, 2013).

## 4. Interações, reações adversas e contra-indicações

### 4.1 Interações farmacológicas

O perfil de interações medicamentosas dos novos fármacos é mais favorável do que o da varfarina (Tabela 17). As interações estão relacionadas com a administração concomitante de fármacos inibidores do citocromo P450, nomeadamente da CYP 3A4, no caso do rivaroxabano e do apixabano, e de fármacos inibidores da glicoproteína P em todos eles, o que implica restrição ou mesmo contra-indicação de fármacos que interfiram com esta glicoproteína (Regadas & Spínola, 2015).

Tabela 17 - Interações com os novos anticoagulantes orais: Efeitos nos níveis plasmáticos (adaptado de Heidbuchel et al., 2013).

	<b>Dabigatrano</b>	<b>Rivaroxabano</b>	<b>Apixabano</b>
Amiodarona	+12-60%	Minor	-
Antiácidos	-12-30%	Sem efeito	-
Atorvastatina	+18%	Sem efeito	-
Cetoconazol, Itraconazol, Voriconazol, Posaconazol	+140-150%	+160%	+100%
Ciclosporina, Tacrolimus	-	+50%	-
Clarithromicina, Eritromicina	+15-20%	+30-54%	-
Digoxina	Sem efeito	Sem efeito	Sem efeito
Diltiazem	Sem efeito	Minor	+40%
Dronedarona	+70-100%	—	-
Fluconazol	-	+42% #	—
Inibidores da protease VIH	-	+153%	Major
Quinidina	+50%	+50%	-
Rifampicina, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital	-66%	-50%	-54%
Verapamil	+12-180% *	Minor	-
<b>Outros fatores</b>			
Idade ≥ 75 anos	Aumento dos níveis plasmáticos		
Peso ≤ 60 Kg			
Função renal diminuída			

—: Sem dados disponíveis.

\*\* : Reduzir a dose de dabigatrano e tomar em simultâneo.

# : Se for administrado sistemicamente.

Minor: Utilizar com precaução se ClCr 15-50 mL/min.

Major: Forte aumento dos níveis plasmáticos.

O dabigatrano etexilato e o dabigatrano não são metabolizados pelo citocromo P450 pelo que, não são esperadas interações medicamentosas neste âmbito. O dabigatrano etexilato é um substrato da glicoproteína-P, um transportador de efluxo. A administração concomitante com inibidores desta glicoproteína resulta num aumento das concentrações plasmáticas de dabigatrano, que leva a que seja necessária uma monitorização clínica rigorosa, nomeadamente, com pesquisa de sinais de hemorragia ou anemia. A prescrição de fortes inibidores da glicoproteína-P é contra-indicada (ex: cetoconazol sistémico, ciclosporina, itraconazol e dronedarona) e deve ser tida precaução com inibidores fracos a moderados da glicoproteína-P (nomeadamente amiodarona, posaconazol, quinidina, verapamil e ticagrelor) (European Medicine Agency, 2015b).

A administração concomitante de indutores do transportador de efluxo (tal como rifampicina, hipericão, carbamazepina ou fenitoína) resulta na diminuição das

concentrações plasmáticas de dabigatrano, devendo ser evitada (European Medicine Agency, 2015b).

A utilização de rivaroxabano e apixabano não é recomendada em doentes a receber tratamento sistémico concomitante com inibidores potentes da CYP3A4 e da glicoproteína P, tais como antimicóticos azólicos (por exemplo, cetoconazol, itraconazol, voriconazol e posaconazol) e inibidores da protease do VIH (Vírus da Imunodeficiência Humana) (por exemplo, ritonavir). A coadministração com indutores potentes (por exemplo, rifampicina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital ou hipericão) pode reduzir as concentrações plasmáticas pelo que, a eficácia de ambos pode estar comprometida (European Medicine Agency, 2013 & European Medicine Agency, 2015a).

Em relação ao rivaroxabano, substâncias ativas que inibam fortemente apenas uma das suas vias de eliminação, a CYP3A4 ou a glicoproteína-P, aumentam em menor grau a sua concentração plasmática (European Medicine Agency, 2013).

#### **4.2 Reações adversas**

As reações adversas variam consoante o anticoagulante em questão não obstante, a possibilidade de desenvolvimento de hemorragias está sempre presente devido à natureza da própria terapêutica. De seguida são apresentadas, na tabela 18, as reações adversas frequentes, ou seja, as que afetam 1 a 10 doentes em cada 100. Não existem descritas reações adversas muito frequentes (European Medicine Agency, 2013; European Medicine Agency, 2015a & European Medicine Agency, 2015b).

Tabela 18 - Reações adversas frequentes dos novos anticoagulantes orais (adaptado de European Medicine Agency, 2013; European Medicine Agency, 2015a & European Medicine Agency, 2015b).

	<b><u>Dabigatrano</u></b>	<b><u>Rivaroxabano</u></b>	<b><u>Apixabano</u></b>
<b>Reações adversas frequentes</b>	Anemia * Epistaxe */** Hemorragia gastrointestinal */** Dor abdominal* Diarreia* Dispepsia*/** Náuseas* Hemorragia cutânea */** Hemorragia genito-urinária, incluindo hematúria*/**	Anemia Tonturas e Cefaleias Hemorragia ocular Hipotensão e hematoma Epistaxe e hemoptise Hemorragia gengival e do trato gastrointestinal Dores gastrointestinais e abdominais, dispepsia, náuseas, obstipação e diarreia, vômitos Prurido, exantema cutâneo, equimose, hemorragia cutânea e subcutânea Dor nas extremidades Hemorragia do trato urogenital (hematúria e menorragia) Compromisso renal Febre, fadiga e astenia Aumento das transaminases	Anemia Hemorragias e hematoma Epistaxe Náuseas Hematúria Contusão

\* Prevenção do AVC e do embolismo sistémico em doentes com fibrilhação auricular; \*\* Tratamento e prevenção do TEV.

Quando é utilizada anestesia ou punção espinal/epidural, os doentes correm o risco de desenvolver hematomas, no local da administração, que podem resultar em paralisia prolongada ou permanente. O risco é maior com a utilização de um catéter intravenoso epidural (European Medicine Agency, 2013; European Medicine Agency, 2015a & European Medicine Agency, 2015b).

### **4.3 Contra-indicações**

Uma vez que com estes medicamentos o processo de coagulação se encontra sempre comprometido, nos seguintes casos todos eles (dabigatrano, rivaroxabano e apixabano) se encontram contra-indicados (European Medicine Agency, 2013; European Medicine Agency, 2015a & European Medicine Agency, 2015b):

- Hemorragia ativa clinicamente significativa;
- Lesões ou condições que sejam consideradas um fator de risco significativo para hemorragia *major*;

- Tratamento concomitante com quaisquer outros anticoagulantes, exceto nas circunstâncias específicas de mudança de terapêutica anticoagulante ou quando são administradas doses de heparina necessárias para manter aberto um acesso venoso central ou um cateter arterial;
- Doença hepática associada a coagulopatia e risco de hemorragia clinicamente relevante;
- Gravidez e amamentação e
- Crianças com idades compreendidas entre os 0 e os 18 anos (não foram efetuados estudos).

Na tabela seguinte, tabela 19, encontram-se descritas situações específicas onde cada fármaco se encontra contra-indicado.

Tabela 19 - Contra-Indicações dos novos anticoagulantes orais (adaptado de European Medicine Agency, 2013; European Medicine Agency, 2015a & European Medicine Agency, 2015b).

	<b><u>Dabigatrano</u></b>	<b><u>Rivaroxabano</u></b>	<b><u>Apixabano</u></b>
<b>Contra-Indicações</b>	<p>Doentes com compromisso renal grave (ClCr &lt;30 mL/min);</p> <p>Tratamento concomitante com cetoconazol sistémico, ciclosporina, itraconazole e dronedarona.</p> <p>Próteses valvulares cardíacas que requeiram tratamento anticoagulante.</p>	<p>Tratamento concomitante de síndrome coronário agudo com terapêutica antiplaquetária em doentes com acidente vascular cerebral ou acidente isquémico transitório anterior.</p>	<p>A segurança e eficácia não foram estudadas em doentes com próteses valvulares cardíacas, com ou sem fibrilhação auricular. O seu uso não é recomendado neste âmbito.</p>

Em relação ao rivaroxabano é importante salientar que a sua eficácia e segurança foram investigadas em combinação com aspirina, clopidogrel e ticlopidina, não existindo dados sobre a administração concomitante com outros antiplaquetários (European Medicine Agency, 2013).

Com o apixabano, o facto de não existir experiência clínica em doentes com ClCr<15 mL/min ou em doentes que façam diálise faz com que a sua utilização não esteja recomendada nestes casos (European Medicine Agency, 2015a).

## **5. Sobredosagem com os novos anticoagulantes orais**

Em caso de sobredosagem e de hemorragia recomenda-se a descontinuação do tratamento, a identificação da origem da hemorragia, a adoção de medidas de controlo da hemostase, cirúrgicas ou não, e a correção ou reposição do volume sanguíneo do doente (Anexo VII). Em caso de hemorragia potencialmente fatal, recomenda-se a utilização de agentes hemostáticos, nomeadamente, administração de PFC, CCP, concentrado de complexo protrombínico ativado (CCPa) e de FVIIa (Regadas & Spínola, 2015).

Uma vez que o dabigatrano é eliminado sobretudo via renal, em caso de sobredosagem deve ser controlada a diurese do doente. De acordo com o critério do clínico, deve ser realizado o tratamento de suporte mais adequado e reposição da volémia. Quando é urgente a rápida reversão do efeito anticoagulante, encontra-se disponível um agente específico de reversão do dabigatrano, o idarucizumab. Dos novos anticoagulantes, este fármaco é, atualmente, o único que tem um antídoto aprovado. O idarucizumab foi aprovado nos Estados Unidos e na Europa em 2015 e apenas deve ser utilizado em casos de hemorragias potencialmente fatais ou em caso de necessidade urgente de realização de procedimentos cirúrgicos (Samuelson & Cuker, 2016).

A regularização dos TTd e do ECT ocorrem em minutos, após perfusão do idarucizumab (Samuelson & Cuker, 2016). A decisão de utilizar o agente de reversão mencionado terá que ter sempre em consideração o tempo de semi-vida do dabigatrano. Para evitar que ocorra sobredosagem com o idarucizumab, devem ser feitos ajustes na sua dose de acordo com o que resta de dabigatrano no organismo (Kovacs et al., 2015). O facto do tempo de semi-vida do antídoto ser muito curto, cerca de 45 minutos, permite retomar a toma de dabigatrano sem interferências (Samuelson & Cuker, 2016).

Concentrados de fatores de coagulação ou a administração do FVIIa recombinante também poderão ser considerados, caso estejam disponíveis. Relativamente à hemodiálise, como a ligação às proteínas é baixa, o dabigatrano pode ser dialisado (European Medicine Agency, 2015b). A hemodiálise e a utilização de outros agentes hemostáticos, apenas se encontra indicada em doentes cuja hemorragia continua apesar da administração do agente específico de reversão ou em situações em que o antídoto não se encontre disponível (Samuelson & Cuker, 2016).

Para o rivaroxabano, não existe disponível nenhum antídoto específico. Poderá ser considerada a utilização de carvão ativado para reduzir a sua absorção e, devido à

elevada ligação às proteínas plasmáticas, não é expectável que seja dialisável (European Medicine Agency, 2013).

Tal como para o rivaroxabano, para o apixabano também não existe agente de reversão. Em caso de sobredosagem poderá recorrer-se a hemostase cirúrgica, a transfusão de PFC ou há administração de carvão ativado. Na presença de hemorragias potencialmente fatais pode ser considerada a administração CCP ou de fator recombinante VIIa. A hemodiálise também não é um meio eficaz para a gestão da sobredosagem com apixabano (European Medicine Agency, 2015a).

Em doentes com hemorragia *major*, se a administração do anticoagulante tiver sido recente, pode considerar-se efetuar uma lavagem gástrica (Kovacs et al., 2015).

A vitamina K, antagonista do efeito farmacodinâmico dos AVK, não afeta a atividade anticoagulante dos novos fármacos (European Medicine Agency, 2013; European Medicine Agency, 2015a; European Medicine Agency, 2015b & Kovacs et al., 2015).

Na tabela 20 encontram-se discriminados os antagonistas disponíveis dos novos anticoagulantes orais e da clássica varfarina.

Tabela 20 - Antagonistas dos anticoagulantes orais e outras medidas a adotar em caso de hemorragia (adaptado de Regadas & Spínola, 2015).

Anticoagulante	Antagonistas		Outras medidas
	Indiretos	Diretos	
<b>Varfarina</b>	Vitamina K PFC	CCP	
<b>Dabigatran</b>	CCP, CCPa, FVIIa	Idarucizumab Trombina modificada Aripazina*	Carvão ativado, Hemodiálise
<b>Rivaroxabano</b>	CCP CCPa	Aripazina*	
<b>Apixabano</b>	FVIIa	Andexanet alfa*	Carvão ativado

\*Fármacos ainda em estudo.

O andexanet e a arizapina são agentes de reversão que ainda se encontram em estudo (Milling & Kaatz, 2016).

O andexanet é um inibidor direto do FXa que em humanos revelou um tempo de semi-vida, dose-dependente, de aproximadamente uma hora. Em ensaios de fase II, com voluntários saudáveis e sem hemorragias, o apixabano e o rivaroxabano demonstraram uma capacidade rápida de reversão do efeito anticoagulante (cerca de 2 minutos) e não se verificaram efeitos adversos (Milling & Kaatz, 2016).

A arizapina, liga-se aos novos anticoagulantes, ao dabigatrano, rivaroxabano e apixabano e inativa-os, impedindo a sua ligação aos fatores IIa e Xa. Será o primeiro agente de reversão “universal” para os novos anticoagulantes uma vez que não se liga aos fatores, nem a outras proteínas do plasma, mas sim aos fármacos. Os estudos indicam que não induz efeitos pro-trombóticos (Milling & Kaatz, 2016).

## **6. Prevenção do tromboembolismo em doentes com fibrilhação auricular**

A FA é a arritmia cardíaca mais prevalente, podendo ocorrer em até 25% da população acima dos 40 anos durante a vida. O seu diagnóstico está fortemente associado a um aumento marcado da incidência de tromboembolismo cerebral e sistémico (Providência et al., 2013).

A FA, frequentemente designada por arritmia completa, caracteriza-se por uma desregulação da atividade elétrica das aurículas que resulta na ausência de uma sístole auricular eficaz e num ritmo ventricular regular. A taquicardia, os intervalos diastólicos muito irregulares, com prolongamento na fase de enchimento, e a ausência da sístole auricular que daí advêm levam a uma diminuição do débito cardíaco (Costa, 1999). A FA está associada a um estado pro-trombótico fruto da estase sanguínea intra-auricular (Ferreira & Mirco, 2015). Quando a estase não é causada por um mau funcionamento das válvulas cardíacas a FA é considerada de etiologia não valvular (FAnv). A formação de trombos ocorre, sobretudo, na aurícula esquerda e no seu apêndice pelo que, a maioria das embolias ocorre na grande circulação. O coágulo, uma vez expelido, ruma em direção ao cérebro e ao sobrepor-se a uma placa aterosclerótica causa ou a obstrução de uma artéria (AVC trombótico) ou a rutura da mesma (AVC hemorrágico) (Costa, 1999). Em ambos os casos o fluxo sanguíneo dessa área fica comprometido e as células nervosas entram em hipoxia acabando por morrer. Este estado pro-trombótico faz com que os doentes tenham um risco cerca de cinco vezes superior de AVC e embolismo sistémico, em comparação com os indivíduos sem FA (Ferreira & Mirco, 2015).

A prevalência de FA (e *flutter* auricular) não era conhecida até à realização do estudo “*Prevalência de Fibrilhação Auricular na população portuguesa com 40 ou Mais Anos*” (FAMA). À medida que a idade avança, a sua prevalência aumenta e, como tal, com o aumento da esperança média de vida o panorama mundial desta arritmia tem vindo gradualmente a mudar. Os autores do estudo indicam que, sendo a FA na maioria dos casos assintomática e estando na base de 15% dos AVC, é importante o conhecimento da

sua prevalência para um melhor controlo desta arritmia. Existem alguns fatores de risco associados à ocorrência de um AVC na FA (Anexo VIII), nomeadamente o aumento da idade, do índice de massa corporal e a existência de hipertensão arterial. Assim, os doentes idosos, por terem um risco tromboembólico mais elevado, são os que mais beneficiam de um diagnóstico precoce (Providência et al., 2013).

Relativamente há ocorrência de AVC, são vários os estudos que indicam que existe uma diminuição daqueles que são atribuíveis à hipertensão arterial não tratada ou descontrolada e que existe um aumento progressivo dos que resultam de embolismo cardíaco. A FA passa a despertar atenção para a ocorrência, com maior frequência, de acidentes vasculares cerebrais. O AVC secundário a FA não só tem um prognóstico pior por ser extenso e incapacitante como ainda revela uma taxa de mortalidade superior (Providência et al., 2013 & Stroke prevention in atrial fibrillation, s.d).

Em termos de profilaxia tromboembólica é possível verificar, através do estudo FAMA, alguma negligência neste âmbito. Da população analisada apenas 61.7% (161 dos 261) tinham diagnóstico previamente conhecido de FA e apenas 37.8% se encontravam anticoagulados. Segundo os autores, independentemente de existir ou não um diagnóstico, a fraca utilização de anticoagulantes pode explicar o aumento de AVC decorrentes da FA. Mesmo a nível hospitalar, a indicação para anticoagulação oral não era identificada em até 30% dos doentes com FA de alto risco tromboembólico (Providência et al., 2013).

A decisão de realizar ou não terapêutica profilática consegue ser hoje facilmente tomada com uma breve anamnese através da utilização de escalas de risco. A escala atualmente preconizada pela ESC, pela *American Heart Association* (AHA), *American College of Cardiology* (ACC) e pela *Heart Rhythm Society* (HRS) é o CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc e o CHADS<sub>2</sub> pela *American College of Chest Physicians* (ACCP) (Providência et al., 2013 & Stroke prevention in atrial fibrillation, s.d).

A classificação HAS-BLED deve ser utilizada como elemento moderador da terapêutica. As *guidelines* da ESC recomendam a sua utilização para todos os doentes e realçam sempre o cuidado que se deve ter em prescrever ACO quando o *score* é superior ou igual a três. Como já foi referido o HAS-BLED partilha várias comorbilidades com as classificações CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc e CHADS<sub>2</sub> pelo que, é frequente obter-se um resultado elevado nos três *scores*. Nestes casos, a opção terapêutica de eleição é sempre aquela que proporciona o risco hemorrágico mais baixo possível. Para esse efeito, torna-se pertinente

o uso dos novos anticoagulantes (Providência et al., 2013 & Stroke prevention in atrial fibrillation, s.d).

Como a maioria dos trombos na FA se forma no apêndice auricular esquerdo, quando o doente apresenta contra-indicações para a terapêutica anticoagulante, poderá ser equacionada a possibilidade do seu encerramento percutâneo. O estudo *The Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients With AF* (PROTECT-AF) revela que o encerramento percutâneo do apêndice auricular esquerdo através de um dispositivo é tão eficaz como a utilização de varfarina (Providência et al., 2013).

O recurso a antiagregantes plaquetares não deve ser considerado alternativa para diminuir o risco hemorrágico. A prevenção de eventos tromboembólicos é cerca de 3-5 vezes menor que a que os anticoagulantes orais proporcionam e o risco hemorrágico é sobreponível (Providência et al., 2013).

A utilização dos novos fármacos visa aumentar o número de doentes corretamente anticoagulados, muitos dos quais, eventualmente, não recebiam qualquer terapêutica devido às inconveniências e falta de segurança dos AVK (Ferreira & Mirco, 2015). Como se pode verificar, todos os doentes podem ser efetivamente protegidos e as contra-indicações podem ser contornadas, quer por utilização dos novos anticoagulantes orais quer por encerramento percutâneo do apêndice auricular esquerdo (Providência et al., 2013).

## **7. Doença renal crónica**

Em 2002, a *Kidney Disease Outcome Quality Initiative* (KDOQI), patrocinada pela *National Kidney Foundation*, publicou uma diretriz sobre doença renal crónica (DRC). Nesse documento, surge um novo conceito para o seu diagnóstico que avalia a existência de um marcador de lesão renal (componente anatómico ou estrutural), uma alteração da taxa de filtração glomerular (TFG) (componente funcional) e a existência de uma componente temporal. Com base nos três componentes mencionados um doente com diagnóstico de DRC pode apresentar uma TFG inferior ou superior a 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup> associada a pelo menos um marcador de lesão renal parenquimatosa (por exemplo, proteinúria), presente há pelo menos 3 meses (Bastos & Kirsztajn, 2011).

A KDOQI classificou a DRC em estadios baseados na TFG (Tabela 21). A proteinúria (ou albuminúria) é um dos marcadores sugestivos de lesão renal (Bastos & Kirsztajn, 2011).

Tabela 21 - Estadio da doença renal crónica proposto pela *Kidney Disease Outcome Quality Initiative* (adaptado de Bastos & Kirsztajn, 2011).

Estadio	Taxa de filtração glomerular (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	Proteinúria
1	≥90	Presente
2	60-89	Presente
3A	45-59	Presente ou ausente
3B	30-44	Presente ou ausente
4	15-29	Presente ou ausente
5	<15	Presente ou ausente

A TFG pode ser definida como a capacidade que os rins têm de eliminar uma substância do sangue e é expressa como o volume de sangue que é completamente filtrado por unidade de tempo (Bastos & Kirsztajn, 2011). Quando a capacidade de filtrar o sangue se encontra diminuída, pode ser necessário um ajuste de dose ou até mesmo evitar certos fármacos, nomeadamente aqueles cuja eliminação é feita maioritariamente através dos rins (Prado, Rodriguez, Arribas, Iguacel & Ortiz, 2016).

Os estudos sobre o impacto da função renal, em doentes medicados com os novos anticoagulantes orais, utilizam sempre como parâmetro de referência a *clearance* da creatinina (ClCr). A ClCr e a TFG, apesar de serem dois indicadores da função renal, são parâmetros diferentes com unidades diferentes (Bastos & Kirsztajn, 2011 & Prado et al., 2016).

A creatinina, um produto do metabolismo da creatina e da fosfocreatina no músculo-esquelético, tem uma produção relativamente constante durante o dia e diretamente proporcional à massa muscular. A creatinina é filtrada nos glomérulos e não é reabsorvida e cerca de 15% é excretada no túbulo proximal. O facto de 15% ser excretado sem ser por filtração glomerular faz com que a ClCr e a TFG não possam ser assumidos como parâmetros iguais. Os valores de ClCr e de TFG, calculados para o mesmo doente, podem sugerir funções renais diferentes (Prado et al., 2016).

Os ensaios clínicos a que os NACO foram sujeitos para serem aprovados e a informação fornecida pela FDA relativamente aos ajustes de dose, para doentes com função renal diminuída, utilizam sempre como indicador a ClCr (Prado et al., 2016).

O tratamento com dabigatrano em doentes com compromisso renal grave é contra-indicado. A experiência clínica em doentes com compromisso renal moderado é limitada. Estes doentes devem ser tratados com precaução e a dose recomendada é de 150 mg, uma vez por dia (European Medicine Agency, 2015b).

No caso de compromisso renal ligeiro ou compromisso renal moderado (Anexo II) não são necessários ajustes posológicos ao rivaroxabano. Em doentes com compromisso renal moderado, tratados concomitantemente com medicamentos que aumentam as concentrações plasmáticas deste anticoagulante, é necessário precaução com a sua utilização. Quando o compromisso da função renal é grave (Anexo II) o risco hemorrágico é elevado (European Medicine Agency, 2013). Na tabela seguinte encontram-se discriminados os fatores pelos quais as concentrações plasmáticas, os efeitos farmacodinâmicos e o TP aumentam, em relação a um doente com função renal normal.

Tabela 22 – Efeitos do Rivaroxabano em doentes com compromisso renal ligeiro, moderado e grave (adaptado de European Medicine Agency, 2013).

Compromisso renal	Concentrações plasmáticas	Efeitos farmacodinâmicos	Tempo de Protrombina
Ligeiro	↑ 1.4	↑ 1.5	↑ 1.3
Moderado	↑ 1.5	↑ 1.9	↑ 2.2
Grave	↑ 1.6	↑ 2.0	↑ 2.4

↑ : Aumento

Os aumentos correspondentes aos efeitos farmacodinâmicos são bastante acentuados. No compromisso renal grave a inibição total da atividade do fator Xa aumenta para o dobro, em comparação com voluntários saudáveis. Por este motivo, quando o valor de ClCr é inferior a 15 mL/min a utilização deste anticoagulante passa a ser contra-indicada (European Medicine Agency, 2013).

Com o apixabano não é necessário efetuar ajuste de dose em doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado. Em doentes com compromisso renal grave deve ser utilizado com precaução em todas as suas indicações e deve ser administrada a dose mais baixa, 2.5 mg, duas vezes ao dia. Em doentes com ClCr <15 mL/min, ou em doentes a realizar diálise, não existe experiência clínica, logo apixabano não é recomendado (European Medicine Agency, 2015a).

Nos ensaios com os novos anticoagulantes foram estudados indivíduos com níveis de *clearance* da ceratinina até 25-30 mL/min, pelo que os novos anticoagulantes, sobretudo o apixabano, são certamente uma opção para estes doentes. Abaixo desse nível,

a varfarina é o único fármaco com evidências suficientes para suportar a sua utilização (Providência et al., 2013).



## VII. Transição entre anticoagulantes

Quando o doente faz a transição dos AVK para os NACO é sempre necessária uma monitorização redobrada através do teste do INR, para se evitar um quadro de sobredosagem. Quando existe necessidade do doente, que faz NACO, regressar aos AVK utiliza-se no processo de transição, de “*bridging*”, um agente anticoagulante de administração parentérica adicionado ou não de uma dose baixa do anticoagulante que pretende interromper. O procedimento que deve ser seguido, quando se altera a medicação anticoagulante, encontra-se discriminado na tabela 23 (Kovacs et al., 2015).

Tabela 23 - Transição entre anticoagulantes (adaptado de Kovacs et al., 2015).

VIII. <u>Transição</u>		Dabigatrano	Rivaroxabano	Apixabano
<b>Varfarina NACO</b>	<b>para</b>	Parar varfarina e iniciar dabigatrano quando INR <2.	Parar varfarina e iniciar rivaroxabano quando INR <3.	Parar varfarina e iniciar apixabano quando INR <2.
<b>NACO Varfarina</b>	<b>para</b>	<p>Se CrCl <math>\geq</math> 50 mL/min: Iniciar varfarina 3 dias antes de parar de dabigatrano.</p> <p>Se CrCl 30-50 mL / min: Iniciar varfarina 2 dias antes de parar de dabigatrano.</p> <p>Se CrCl 15-30 mL/min: Iniciar varfarina 1 dia antes de parar de dabigatrano.</p> <p>Se CrCl &lt;15 mL/min: Não existe nenhuma recomendação disponível.</p>	<p>Parar com o NACO e iniciar varfarina e anticoagulante parentérico na dose seguinte.</p> <p>Parar o anticoagulante parentérico quando o valor de INR estiver no intervalo terapêutico.</p>	
<b>NACO anticoagulante parentérico</b>	<b>para</b>	<p>Se CrCl <math>\geq</math> 30 mL/min: Descontinuar dabigatrano e iniciar o anticoagulante parentérico 12 horas após a última dose de dabigatrano.</p> <p>Se CrCl &lt;30 mL/min: Descontinuar dabigatrano e iniciar o anticoagulante parentérico 24 horas após a última dose de dabigatrano.</p>	Parar o NACO e iniciar o anticoagulante parentérico na próxima dose.	

---

<b>NACO para NACO</b>	Considerar características do doente (função renal, risco hemorrágico e de AVC)	Parar o NACO e iniciar o NACO na próxima dose.
-----------------------	---------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------

---

Quando se pretende transitar do agente de administração parentérica para um dos novos fármacos, os NACO podem ser iniciados ou duas horas antes da dose seguinte do agente parentérico ou assim que se termina a administração intravenosa (Kovacs et al., 2015).

## **VIII. Seguimento do doente medicado com novo anticoagulante oral**

### **1. Testes específicos**

Apesar dos novos anticoagulantes orais dispensarem uma monitorização rigorosa, em situações de exceção os testes laboratoriais são essenciais. A decisão de efetuar os testes deve cingir-se a situações de hemorragias graves, doentes propostos para intervenções cirúrgicas urgentes, sem período de suspensão adequado há intervenção cirúrgica, e em casos de sobredosagem. Sempre que os tempos de suspensão sejam adequados aos riscos hemorrágicos/anestésicos/renais, não devem ser solicitados testes de coagulação (Fonseca et al., 2014).

Os testes disponíveis encontram-se designados na tabela 24 e existem, normalmente, em meio hospitalar. Destes testes não consta o INR por não ser considerado sensível o suficiente na deteção da concentração plasmática dos NACO (Fonseca et al., 2014).

A atividade anticoagulante do dabigatrano pode ser avaliada por testes diferentes, nomeadamente pelo aPTT, pelo ECT e pelo TT, resultando a sua administração no prolongamento de todos eles. Tanto o aPTT como o TT permitem fazer uma medição qualitativa do seu efeito anticoagulante. Contudo, o facto de se registar com o aPTT um aumento não linear da atividade anticoagulante com o aumento das concentrações plasmáticas do dabigatrano, torna a interpretação dos resultados dúbia. O aPTT está preconizado para a avaliação do dabigatrano, com uma sensibilidade intermédia entre o TP, pouco sensível ao seu efeito anticoagulante, e o TT, mais sensível que o aPTT. Considera-se que o risco hemorrágico está aumentado com tempos de aPTT superiores a 80 segundos em vale. Para concentrações plasmáticas em pico, o aPTT está aumentado 2-3 vezes em relação ao normal e para concentrações em vale cerca de 1.3 vezes. O aPPT apenas fornece uma avaliação qualitativa, excluindo níveis terapêuticos de anticoagulação se estiver normal e identificando casos de risco de sobredosagem se elevado em relação ao esperado tendo em conta a última toma. O TT é sensível ao efeito do dabigatrano mas não se considera que o seu prolongamento (excede frequentemente valores de 200 segundos em doses terapêuticas) reflita os níveis plasmáticos do fármaco. O Hemoclot, um teste de coagulação baseado num princípio semelhante ao da determinação do TTd, é, atualmente, o teste mais indicado para o doseamento de

dabigatrano pois apresenta uma elevada sensibilidade e reprodutibilidade, boa correlação dose-resposta e simplicidade com potencial de automatização. O ECT pode ser utilizado para avaliar o risco hemorrágico pois é capaz de medir a atividade dos inibidores diretos da trombina, neste caso do dabigatrano (Fonseca et al., 2014 & Regadas & Spínola, 2015).

Os inibidores diretos do FXa também prolongam os testes de coagulação aPTT e TP. Estes testes permitem avaliar qualitativamente os seus níveis mas não são recomendados como testes quantitativos. O TP (sem conversão ao INR) está preconizado para a avaliação do rivaroxabano, contudo não está definido um intervalo terapêutico (Regadas & Spínola, 2015). Para o TP recomenda-se a utilização de reagentes mais sensíveis para que se verifique maior linearidade com as concentrações plasmáticas do anticoagulante. A realização do TP com auxílio do reagente neoplastina constitui um método semelhante ao TP mas calibrado especificamente para o rivaroxabano, permitindo estimar a sua concentração plasmática num determinado momento. Valores normais do TP com a utilização deste reagente sugerem uma atividade anticoagulante clinicamente não relevante. O teste Anti-Xa é um teste cromogénico que manifesta grande sensibilidade e uma boa correlação linear para as concentrações plasmáticas tanto do rivaroxabano como do apixabano, pelo que é recomendável a sua utilização, com calibradores específicos, para a avaliação quantitativa de ambos. O rivaroxabano não tem efeito no ECT nem no TT (Fonseca et al., 2014 & Regadas & Spínola, 2015).

Tabela 24 - Testes laboratoriais para monitorização dos novos anticoagulantes orais (adaptado de Fonseca et al., 2014).

Testes	Dabigatrano	Rivaroxabano
<b>aPTT</b>	Se aPTT normal*, o doente pode ser operado. Um valor normal provavelmente exclui a existência de concentrações terapêuticas.	
<b>TT</b>	Cirurgias de risco muito alto e anestesia do neuroeixo: Possível se resultado TT normal*.	
	<u>Quando realizar</u>	<u>Como interpretar</u>
<b>TTd ou ECT</b>	Caso existam alterações nos testes aPTT e/ou TT, que possam não ser devidas ao dabigatrano;	Se doseamento <30 ng/mL, o doente pode ser operado; Nas cirurgias de risco hemorrágico muito elevado e na anestesia do neuroeixo os níveis têm que ser indoseáveis.
<b>TP&amp;</b>	Se TP normal*o doente pode ser operado. Um valor normal exclui a existência de concentrações terapêuticas de rivaroxabano.	
	<u>Quando realizar</u>	<u>Como interpretar</u>
<b>Anti-Xa cromogénico</b> (usar calibradores e controlos específicos de cada fármaco)	Caso existam alterações no TP que possam não ser devidas ao fármaco.  Nas cirurgias de elevado risco hemorrágico e na anestesia do neuroeixo.	Doseamento <30ng/mL: O doente pode ser operado;  Cirurgias de risco hemorrágico muito elevado e anestesia do neuroeixo: Possível se o fármaco for indetetável.

\* De acordo com os valores de referência do laboratório; &Usar reagente sensível ao rivaroxabano.

Com o teste Anti-Xa, para a avaliação do efeito anticoagulante do apixabano, o doente só pode ser operado se os níveis do fármaco forem indetetáveis. Além do teste Anti-Xa não se encontram validados mais testes para monitorizar a sua atividade anticoagulante. O TP e do aPTT apresentam um prolongamento em função das concentrações plasmáticas do apixabano no entanto esse prolongamento varia conforme o reagente utilizado e, portanto, deixam de ser testes válidos (Fonseca et al., 2014).

O Heptest é um teste de coagulação ainda em estudo que, aplicado ao rivaroxabano e ao apixabano, apresenta uma boa correlação com os resultados obtidos com o teste Anti-Xa (Regadas & Spínola, 2015).

Como é possível verificar, para avaliar a função hemostática do doente nem todos os testes são adequados. Na tabela 25 encontram-se os testes laboratoriais disponíveis, o respetivo grau de sensibilidade para os anticoagulantes em que se encontram aprovados e o tipo de avaliação dos níveis de ACO permitem fazer.

Tabela 25 - Controlo laboratorial dos anticoagulantes orais (adaptado de Regadas & Spínola, 2015)

	<b>Varfarina</b>	<b>Dabigatrano</b>	<b>Rivaroxabano</b>	<b>Apixabano</b>
<b>Avaliação qualitativa dos níveis de ACO</b>		<b>TP:</b> Baixa sensibilidade <b>aPPT:</b> Estimativa dos níveis <b>TT:</b> Excessiva sensibilidade	<b>TP:</b> Estimativa dos níveis <b>aPPT:</b> Baixa sensibilidade	<b>TP e aPPT:</b> Baixa sensibilidade e resposta variável
<b>Avaliação quantitativa dos níveis de ACO</b>	<b>TP/INR</b>	<b>TTd</b> <b>ECT</b>	<b>Anti-FXa</b> <b>TP + neoplastina</b> <b>Heptest</b>	<b>Anti-FXa</b> <b>Heptest</b>

Para que se proceda a uma interpretação correta dos resultados obtidos é imperativo que se saiba sempre a hora e a dose da última administração (Fonseca et al., 2014).

## 2. Suspensão da terapêutica com os novos anticoagulantes orais

Sabendo que os NACO são eliminados, via renal, em percentagens diferentes, é necessário ter em consideração, valores de ClCr também diferentes. Quanto maior é a percentagem de fármaco eliminada via renal menos flexível será o valor de referência da ClCr. Abaixo do valor estipulado para cada fármaco (Tabela 26) considera-se que o doente tem um risco maior de desenvolver hemorragias (European Medicine Agency, 2013; European Medicine Agency, 2015a & European Medicine Agency, 2015b).

Tabela 26 - Valores de *clearance* da creatinina, dos novos anticoagulantes orais, a partir dos quais aumenta o risco de hemorragia (adaptado de European Medicine Agency, 2013; European Medicine Agency, 2015a & European Medicine Agency, 2015b).

	<u>Dabigatranó</u>	<u>Rivaroxabano</u>	<u>Apixabano</u>
<b>Risco hemorrágico aumentado quando</b>	Compromisso renal moderado: ClCr 30-50 mL/min.	Compromisso renal grave: ClCr <30 mL/min.	Compromisso renal grave: ClCr 15-29 mL/min.

Uma vez que os novos anticoagulantes apresentam uma eliminação renal considerável, a avaliação da função renal através da determinação da ClCr (Anexo II) é um factor que influencia os tempos de suspensão da terapêutica. (Fonseca et al., 2014).

Além da ClCr, é fundamental que se avalie também o risco hemorrágico associado aos procedimentos cirúrgicos. É em função da complexidade cirúrgica que se definem os tempos de suspensão (Anexo IX) (Fonseca et al., 2014).

O grupo de consenso da Sociedade Portuguesa de Anestesiologia determinou os tempos de suspensão dos NACO em função do risco hemorrágico associado ao procedimento cirúrgico (Anexo IX) e da ClCr. A avaliação do risco tromboembólico do doente (Tabela 27) é um factor determinante para o *bridging* com HBPM e o risco hemorrágico associado à cirurgia determina não só o tempo de suspensão, como também a altura da sua re-introdução no pós-operatório (Tabela 28,29 e 30) (Fonseca et al.,2014).

Tabela 27 - Avaliação e estratificação do risco tromboembólico do doente (adaptado de Fonseca et al.,2014).

	Fibrilhação auricular		Tromboembolismo venoso
	<u>CHADS<sub>2</sub></u>	<u>CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASC</u>	
<b>Risco baixo</b>	0-2	0 e 1	Há mais de 12 meses sem fatores de risco.
<b>Risco moderado</b>	3-4	2 e 3	3-12 meses. (TEV recorrente)
<b>Risco elevado</b>	5-6	≥ 4	Menos de 3 meses. (TEV recente) Trombofilia grave.

Para os doentes com risco tromboembólico elevado propostos para cirurgias de risco cirúrgico hemorrágico alto deve-se considerar fazer *bridging* com HBPM durante o período de suspensão dos novos anticoagulantes orais (Fonseca et al., 2014).

Tabela 28 - Tempos de suspensão e de re-iniciação da terapêutica com os novos anticoagulantes orais, de acordo com risco hemorrágico cirúrgico associado (adaptado de Fonseca et al.,2014).

Quando suspender e iniciar a terapêutica com NACO		
<b>Cirurgias que não necessitam de suspensão dos NACO</b> (Anexo IX)	Aconselha-se a não administração da toma no dia da intervenção cirúrgica, antes da manobra invasiva.	Iniciar o anticoagulante 6-8 horas após intervenção, com metade da dose diária, seguindo o esquema normal nos restantes dias.
<b>Cirurgias de risco cirúrgico hemorrágico baixo</b> (Anexo IX)	Tempos de suspensão, entre a toma do NACO e o procedimento cirúrgico, equivalente a 3 vezes a semivida do fármaco. (Tabela 29)	
<b>Cirurgias de risco cirúrgico hemorrágico alto</b> (Anexo IX)	Tempos de suspensão equivalentes a 5 vezes a semivida de cada fármaco. (Tabela 30)	Introdução do anticoagulante 24 - 48 horas após a cirurgia, se condições de hemostase adequadas. (Tabela 30)

É sempre necessário proceder-se à avaliação da *clearence* da creatinina aquando da decisão do tempo de suspensão prévio à cirurgia (Fonseca et al., 2014).

Tabela 29 - Tempos de suspensão e de re-iniciação da terapêutica com novos anticoagulantes orais para cirurgia de risco hemorrágico baixo (adaptado de Fonseca et al.,2014).

<b><u>Tempos de suspensão para Cirurgia de Risco Cirúrgico Hemorrágico Baixo</u></b>						
	<b><u>Dabigatran</u></b>		<b><u>Rivaroxabano</u></b>		<b><u>Apixabano</u></b>	
Função renal ClCr	Tempo de Suspensão	Nº Tomas a suspender	Tempo de Suspensão	Nº Tomas a suspender	Tempo de Suspensão	Nº Tomas a suspender
≥50 mL/min	≥ 48 horas	4	≥ 24 horas	1	≥ 36 horas	3
<50 mL/ min	≥60 horas	5	≥ 36 horas	2	≥ 48 horas	4
<30 mL/ min	≥ 72 horas**	6				

**Tempo de re-iniciação**

Iniciar o anticoagulante 6 a 8 horas após a cirurgia com metade da dose diária no dia da cirurgia;  
Retomar esquema normal no dia a seguir à cirurgia

\*\* Embora não esteja recomendado dabigatran em doentes com ClCr <30 mL/ min, é aconselhado alargar o tempo de suspensão se ClCr <30 mL/ min.

Para doentes medicados com NACO, submetidos a cirurgia de risco hemorrágico alto é recomendado que sejam realizados os tempos de segurança e respetiva omissão de doses discriminados na tabela 30 (Fonseca et al.,2014).

Tabela 30 - Tempos de suspensão e de re-iniciação da terapêutica com novos anticoagulantes orais para cirurgia de risco hemorrágico alto (adaptado de Fonseca et al.,2014).

<b><u>Tempos de suspensão para Cirurgia de Risco Cirúrgico Hemorrágico Alto</u></b>						
	<b><u>Dabigatran</u></b>		<b><u>Rivaroxabano</u></b>		<b><u>Apixabano</u></b>	
Função renal ClCr	Tempo de Suspensão	Nº Tomas a suspender	Tempo de Suspensão	Nº Tomas a suspender	Tempo de Suspensão	Nº Tomas a suspender
≥50 mL/min	≥ 72 horas (≥ 3dias)	6	≥ 48 horas (≥2 dias)	2	≥ 60 horas (≥2.5dias)	5
<50 mL/ min	≥ 96 horas (≥ 4dias)	8	≥ 60 horas (≥2.5dias)	3	≥ 72 horas (≥ 3dias)	6
<30 mL/ min	≥ 120 horas** (≥ 5dias)	10				

**Tempo de re-iniciação**

1. Iniciar o NACO 24 a 48 horas após a cirurgia, se condições de hemostase adequadas;  
2. Iniciar o NACO após a retirada do cateter epidural, num período não inferior a 6 horas;

\*\* Embora não esteja recomendado dabigatran em doentes com ClCr < 30 mL/ min, é aconselhado alargar o tempo de suspensão se ClCr < 30 mL/ min.

Para as intervenções de alto risco hemorrágico, no pós-operatório imediato e no caso de não se iniciar o anticoagulante no período referido (24-48 horas após cirurgia), aconselha-se realizar trombotoprofilaxia com HBPM, retomando o anticoagulante 12 horas após a última toma de HBPM. Nos doentes propostos para *bridging* com HBPM em dose terapêutica, o anticoagulante deve ser também administrado 12 horas após a última toma de HBPM (Fonseca et al.,2014).

Embora o dabigatrano não esteja recomendado em doentes com *clearence* da creatinina abaixo dos 30 mL/min, pelo facto de ter uma elevada taxa de eliminação renal e poder existir agravamento da função renal, foram igualmente considerados tempos de suspensão mais alargados (Fonseca et al.,2014).

## **IX. Análise custo-efetividade dos novos anticoagulantes orais**

A análise custo-efetividade surge no âmbito das avaliações económicas, avaliações essas que primam pela racionalização de recursos direcionando-os para onde são mais necessários (Ferreira & Mirco, 2015). A avaliação económica de novas tecnologias em saúde depende da efetividade dessas tecnologias e dos custos associados às mesmas, comparativamente com as opções existentes (Costa et al., 2015). Este tipo de análise permite inferir sobre a utilidade de uma intervenção ao nível da saúde, neste caso a substituição dos AVK pelos novos anticoagulantes orais (Ferreira & Mirco 2015). Um fármaco novo ou uma nova tecnologia da saúde é custo-efetiva se os ganhos em saúde superarem os seus custos. A informação que se retira destas análises é relevante para todos os decisores da área da saúde, pois é o modo de justificarem a escolha de uma opção terapêutica em detrimento de outras.

A FA para além do impacto que tem na saúde do doente também gera encargos económicos substanciais, devido à quantidade de intervenções terapêuticas necessárias (Providência et al., 2013).

O estudo “*A Review of Cost Effectiveness of Novel Oral Anticoagulant Drugs*” (AFFORD) é uma revisão de 27 estudos de custo-efetividade dos novos anticoagulantes orais, na prevenção do AVC na FA, dos quais 11 são europeus, 10 dos Estados Unidos da América, 3 do Canadá, 2 da China e 1 da África do Sul (Ferreira & Mirco 2015).

O dabigatrano, o primeiro a ser aprovado, foi o fármaco mais estudado destacando-se por ter sido analisado, individualmente, em 67% dos estudos. O apixabano foi analisado de forma particular em três estudos e o rivaroxabano em dois. Todos os restantes compararam pelo menos dois dos novos fármacos com a varfarina, tendo sido este o principal comparador utilizado (Ferreira & Mirco 2015).

É importante considerar nesta avaliação que os resultados dos estudos também utilizaram como argumentos de peso os resultados dos ensaios clínicos que conduziram à aprovação dos novos anticoagulantes orais (Ferreira & Mirco 2015).

No estudo RE-LY, a utilização de dabigatrano na FA mostrou superioridade na dose de 150 mg em termos de eficácia e na dose de 110 mg em segurança, em comparação com a varfarina. O dabigatrano na dose de 150 mg e na dose ajustada à idade foi sempre

custo-efetivo e mostrou superioridade em percentagem elevada, acima de 80%, nas simulações (Ferreira & Mirco 2015).

Em relação ao rivaroxabano, nos dois estudos em que foi analisado, um norte-americano e outro belga, foi possível provar o seu custo-efetividade na maioria das simulações (Ferreira & Mirco 2015).

O apixabano, outro agente anticoagulante que se destacou no estudo AFFORD, cujos estudos foram realizados nos Estados Unidos, além de ter mostrado superioridade em eficácia e segurança associou-se também a sua utilização a poupança, no modelo que utiliza a varfarina como comparador (Ferreira & Mirco 2015).

Os estudos em que os três novos anticoagulantes orais foram comparados, em simultâneo, tornou possível estabelecer uma hierarquia de desempenho farmacoeconómico onde o apixabano é o mais custo-efetivo, seguido pelo dabigatrano e pelo rivaroxabano (Tabela 32) (Figura 5) (Ferreira & Mirco 2015).

No estudo AFFORD encontra-se também incluída uma análise custo-efetividade sobre a utilização de dabigatrano da prática clínica dos médicos portugueses. Com recurso a dados económicos e custos de terapêutica praticados em Portugal, foi possível concluir que a utilização do dabigatrano na prevenção de AVC na FA, em Portugal, é custo-efetivo (Ferreira & Mirco 2015).

O estudo AFFORD conclui que, apesar do impacto orçamental e independentemente do contexto geográfico e social, os novos anticoagulantes são sempre custo-efetivos em comparação com a terapêutica clássica. A principal limitação deste estudo foi o facto das comparações entre os novos anticoagulantes se terem baseado em ensaios clínicos de eficácia e segurança com metodologias diferentes (Ferreira & Mirco 2015).

Na tabela 31 é possível analisar o número de eventos clínicos a que cada opção terapêutica se encontra associada e assim ter uma ideia do impacto que estes novos fármacos trazem na realidade do doente hipocoagulado.

Tabela 31 - Número de eventos por cada opção terapêutica (taxa por 100000 doentes) (adaptado de Costa et al., 2015).

<b>Tipo de evento</b>	<b>Apixabano</b>	<b>Varfarina</b>	<b>Dabigatrano</b>	<b>Rivaroxabano</b>
<b>AVC isquêmico</b>				
- Não fatal	19799	20703	20066	19649
- Fatal	2932	2857	3392	3283
- Total	22731	23560	23458	22931
<b>AVC hemorrágico</b>				
- Não fatal	1602	2040	996	1879
- Fatal	1007	2171	702	938
- Total	2609	4212	1698	2818
<b>Embolismo sistêmico (ES)</b>				
- Não fatal	2138	2175	2403	2263
- Fatal	221	225	249	234
- Total	2359	2400	2652	2497
<b>Outras hemorragias intracranianas (HIC)</b>				
- Não fatal	1063	2255	1521	1901
- Fatal	159	337	227	284
- Total	1221	2591	1748	2185
<b>Outras hemorragias <i>major</i></b>				
- Não fatais GI	5055	5713	7501	8338
- Não fatais, não GI e não IC	8137	10123	8984	10802
- Fatal	269	326	336	391
- Total	13461	16159	16822	19530
<b>Hemorragias não-<i>major</i></b>	25248	30700	29914	33367
<b>cl clinicamente relevantes</b>				
<b>Enfarte Agudo do Miocárdio (EAM)</b>				
- Não fatal	7179	7345	8366	7182
- Fatal	1043	1067	1214	1044
- Total	8222	8412	9579	8226
<b>Outras hospitalizações CV</b>	116048	112390	117558	116738
<b>Outros motivos de descontinuação da terapêutica</b>	63406	62408	72720	66616
<b>Óbitos por evento clínico</b>				
<b>agudo</b>	5940	7332	6364	6480
<b>Óbitos por AVC, EAM e ES</b>	30524	32066	31694	30779
<b>Óbitos por outros motivos</b>	63536	60602	61942	62741
<b>Total de óbitos</b>	100000	100000	100000	100000

GI: Gastrointestinais.

O impacto dos novos anticoagulantes é sentido não só em termos clínicos como também em termos económicos. Na tabela 32 e na figura 5 é possível observar a perspetiva do Serviço Nacional de Saúde (SNS) em relação às três principais fontes de custos:

- Custos da terapêutica anticoagulante;
- Custos gerados pela ocorrência dos eventos vasculares e
- Custos das consultas de monitorização e/ou de rotina.

Tabela 32 - Custo total médio por doente (€), com cada opção terapêutica no horizonte temporal coincidente com o tempo de vida (adaptado de Costa et al., 2015).

Custos (€)	Varfarina	Apixabano	Dabigatran	Rivaroxabano
<b>Terapêutica</b>	214.42	3754.35	3015.69	3463.96
<b>Eventos clínicos</b>	5467.29	4989.03	5244.03	5386.30
<b>Monitorização e cuidados de rotina</b>	3252.29	1254.77	1311.27	1278.31
<b>Total</b>	8934.16	9998.14	9570.99	10128.56

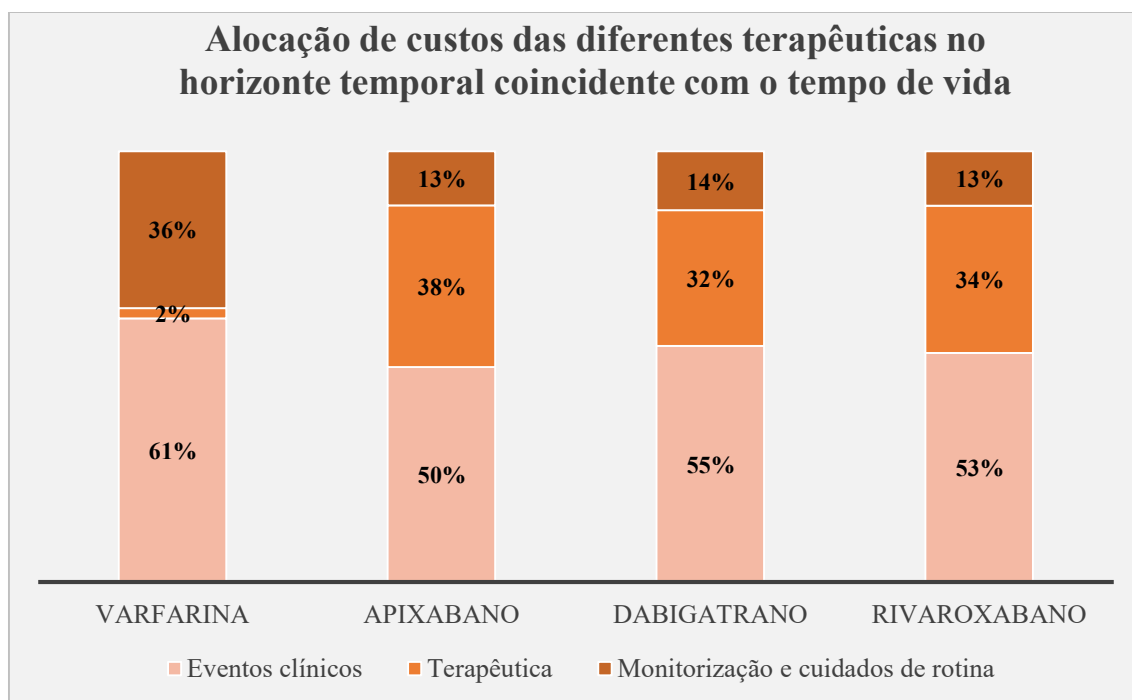


Figura 5 - Alocação de custos das diferentes terapêuticas (adaptado de Costa et al., 2015).

Os dados apresentados utilizam a Portaria n.º 20/2014 de 29 de janeiro para efeitos dos preços unitários das consultas, dos meios complementares de diagnóstico e terapêutica e dos grupos de diagnóstico homogêneos; a análise da base de dados dos internamentos no SNS em 2013; a base de dados de medicamentos do Infarmed (Infomed), que disponibiliza informação relativa aos preços dos medicamentos (consultada a 2 de janeiro de 2015) e os resultados da consulta de um painel de peritos de várias especialidades com representatividade geográfica, que estimaram os consumos de recursos de saúde em ambulatório (Costa et al., 2015).

Tal como é possível observar pela análise da figura 5, a terapêutica com varfarina é a opção com menor custo total médio por doente (2%) e a terapêutica com rivaroxabano é a mais dispendiosa (34%) (Costa et al., 2015).

O apixabano é a opção com menores custos clínicos (50%), uma vez está associado a uma menor taxa de eventos vasculares, nomeadamente de AVC isquémico, hemorragias *major* e mortes relacionadas com eventos vasculares (Tabela 31 e 32). Este parâmetro influencia os custos relacionados com monitorização e cuidados de rotina, que são relativamente baixos (13%) (Tabela 32) (Figura 5). O facto da descontinuação da terapêutica ser menor, devido á menor taxa de efeitos adversos, torna os seus custos mais elevados (38%) quando se considera o horizonte temporal coincidente com o tempo de vida. Relativamente ao seu benefício na prevenção de eventos tromboembólicos, como o doente permanece mais tempo em tratamento acaba por ser mais efetivo (Costa et al., 2015). Todos estes parâmetros justificam o facto deste novo anticoagulante ser considerado o mais custo-efetivo nos estudos.



## **X. Anticoagulantes orais clássicos vs. Novos anticoagulantes orais**

As principais vantagens da utilização de AVK prendem-se com a sua eficácia, a vasta experiência clínica e a existência de um antídoto eficaz (Regadas & Spínola, 2015). Não obstante, este grupo de fármacos pode limitar a qualidade de vida do doente. Tal como é possível verificar, no capítulo dos anticoagulantes orais clássicos, este grupo apresenta uma estreita janela terapêutica, interfere com alguns alimentos da dieta, interfere com uma extensa lista de fármacos e necessita de controlo terapêutico regular. O doente hipocoagulado com AVK necessita, de um modo geral, que os hospitais, os cuidados de saúde primários e as farmácias comunitárias tenham (Cruz e Campos, 2012):

- Capacidade técnica de execução das análises necessárias para a monitorização da anticoagulação oral, o que implica a colheita de amostras apropriadas para a realização do INR, assim como a execução dessas técnicas;
- Capacidade para ter profissionais de saúde treinados e experientes no âmbito da monitorização e com uma boa capacidade de comunicação;
- Um sistema de monitorização sistemático e coordenado entre os vários elementos que seguem e auxiliam o doente no âmbito da monitorização e,
- Condições para lidar com os efeitos adversos da anticoagulação, nomeadamente, fácil acesso a serviços de urgências e acesso a vitamina K oral ou endovenosa, para o caso dos hospitais.

No dia-a-dia, a necessidade de acompanhar de perto o doente e de o instruir nas mais variadas vertentes colide com o forte envelhecimento da população e o seu baixo nível educacional. Em simultâneo, o número de prestadores de cuidados de saúde a que obrigam os cuidados que estes doentes necessitam, contrasta com redução dos serviços e do pessoal hospitalar e com as dificuldades que os cuidados de saúde primários se deparam na gestão do número dos seus utentes (Cruz & Campos, 2012).

Em termos farmacológicos, o facto dos AVK não atuarem diretamente nos fatores de coagulação produzidos, mas sim no mecanismo responsável pela sua síntese, constitui um desafio. No caso de ser necessário interromper a terapêutica, a produção de novos fatores de coagulação, vitamina-K dependentes, depende diretamente da função hepática do doente (Short & Connors, 2014). Com os novos anticoagulantes este desafio já não se coloca, o seu mecanismo de ação não interfere com a síntese dos fatores de coagulação.

A principal motivação para a realização dos ensaios de fase três dos NACO, em que se utilizou a varfarina como comparador, foi o facto dos fármacos em estudo atuarem de forma direta nos fatores de coagulação sintetizados, de terem um início de ação mais rápido, de não necessitarem de um controlo sistemático dos níveis terapêuticos e de terem um perfil de interações (farmacológicas e alimentares) muito mais favorável. No fundo, os ensaios ganharam mais força a partir do momento em que se conseguiram ultrapassar as principais limitações da terapêutica com os AVK (Providência et al., 2013). Apesar de mais caros têm menos restrições alimentares, menos interações medicamentosas, apresentam uma maior facilidade de utilização no dia-a-dia, têm um início de ação mais rápido e uma resposta anticoagulante mais previsível (Ferreira & Mirco, 2015 & Kovacs et al., 2015).

O aumento significativo da segurança, em termos de hemorragias, nomeadamente intracraniana, foi, para os clínicos, o principal argumento para que os novos anticoagulantes fossem considerados como melhor opção terapêutica para prevenção dos AVC em doentes com FA (Tabela 33) (Morais, 2012).

Tabela 33 - Taxa de hemorragia intracraniana nos estudos clínicos associada aos novos anticoagulantes orais e aos AVK (adaptado de Morais, 2012).

Estudo	Novo fármaco	Taxa de hemorragia intracraniana	
		NACO	AVK
RE-LY	Dabigatran	110 mg 2id	0.23%/ano
		150 mg 2id	0.30%/ano
ROCKET-AF	Rivaroxabano		0.74%/ano
		0.50%/ano	0.70%/ano
ARISTOTLE	Apixabano	0.33%/ano	0.80%/ano

RE-LY- **R**andomized **E**valuation **O**f **L**ong-Term **A**nticoagulation **T**herap**Y**: dabigatran vs. warfarin; ROCKET-AF- **R**ivaroxaban **O**nce-daily oral direct factor Xa inhibition **C**ompared with vitamin **K** antagonism for prevention of stroke and **E**mbolism **T**rial in **A**trial **F**ibrillation; ARISTOTLE - **A**pixaban for **R**eduction of **S**troke and **O**ther **T**hromboembolic **E**vents in **A**trial **F**ibrillation

Os resultados dos estudos que utilizaram a varfarina como comparador encontram-se disponíveis no Anexo VI.

Sabe-se ainda que, para um score CHADS<sub>2</sub> ≥1 ou para um score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc ≥2, os três novos anticoagulantes orais, independentemente do risco hemorrágico, apresentam um perfil de eficácia e segurança superior ao da varfarina (Lane & Lip, 2012).

Para doentes com FA com um *score* CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc ≥ 1, os médicos devem considerar anticoagulação oral com 110 mg de dabigatran etexilato, duas vezes ao dia (ou outro novo anticoagulante, consoante as características clínicas do doente) pois,

comparado com a varfarina, é mais eficaz na prevenção do tromboembolismo e é mais seguro sob o ponto de vista hemorrágico, nomeadamente, no que toca a hemorragias intracranianas (Lip, 2010 & Lane & Lip, 2012).

Pelas mesmas razões, se o doente apresentar um *score* HAS-BLED entre 0 e 2 deve-se considerar anticoagulação oral com 150 mg de dabigatrano etexilato, duas vezes ao dia e para um *score*  $\geq 3$  uma dose de 110 mg, duas vezes ao dia (ou outro novo anticoagulante, consoante as características clínicas do doente) (Lip, 2010).

Em relação aos idosos e ao risco de queda, um dos principais receios quando o doente está hipocoagulado, está demonstrado que seriam necessárias 295 quedas para que fosse ultrapassado o benefício da anticoagulação com os NACO num doente com *score* de CHADS<sub>2</sub> entre 2-3 (Providência et al., 2013).

Os NACO, apesar de terem revolucionado o paradigma da anticoagulação oral em ambulatório, apresentam algumas limitações, nomeadamente, a dependência da eliminação renal, a ausência de um antídoto universal e a falta de testes laboratoriais com o nível de especificidade que o INR tem para a varfarina (Morais, 2012 & Regadas & Spínola, 2015).

O facto do tempo de semi-vida dos novos anticoagulantes ser mais curto, do que o dos AVK, não é necessariamente uma desvantagem pois permite compensar a ausência de antídoto com a possibilidade de reverter rapidamente o seu efeito (Regadas & Spínola, 2015).

Relativamente à eliminação renal, o dabigatrano, por ser aquele que apresenta maior dependência, é o que requer mais atenção. Os inibidores do FXa exigem apenas ajuste de dose em situações de insuficiência renal grave (Regadas & Spínola, 2015).

Um outro fator que pode limitar o uso dos NACO é o seu preço elevado para doentes que vão iniciar a terapêutica e que se torna ainda mais elevado se se comparar com o preço bastante reduzido dos anticoagulantes orais clássicos, no caso em quem seja feita transição (Anexo X) (Cruz & Campos, 2012 & Morais, 2012).

Apesar dos NACO diminuírem o risco de AVC e de HIC, comparado com a varfarina, a hemorragia gastrointestinal é superior com rivaroxabano e com o dabigatrano (Kovacs et al., 2015).

O facto dos novos fármacos não necessitarem de um controlo sistemático dos níveis terapêuticos é apontado por alguns críticos como uma possível limitação. A monitorização flexível, praticamente inexistente, dos novos anticoagulantes, apesar de ser mais cómoda para o doente, pode diminuir a sua adesão à terapêutica e reduzir a

possibilidade de identificar precocemente efeitos adversos e notificá-los. A proximidade com o médico ou farmacêutico pode ser determinante (Cruz & Campos, 2012).

Como nos ensaios de fase três foram excluídos os doentes com insuficiência renal grave ou doença renal crónica, apesar da *Food and Drug Administration* ter aprovado a utilização de apixabano para esses casos, com precaução, a terapêutica de primeira linha continua a ser a varfarina (Kovacs et al., 2015).

Em relação aos doentes oncológicos, não existem ainda muitos dados sobre a eficácia e segurança dos NACO. Os ensaios clínicos que os aprovaram, para a prevenção de AVC em doentes com FA e para a prevenção do TEV, excluíram doentes com uma esperança média de vida de 1 a 3 anos e com doença oncológica ativa, respetivamente (Short & Connors, 2014). O mesmo se aplica à sua utilização em mulheres grávidas (European Medicine Agency, 2013; European Medicine Agency, 2015a; European Medicine Agency, 2015b & Kovacs et al., 2015).

Nos doentes com doença oncológica ativa, não só tem que ser ponderado o risco tromboembólico, na instituição da terapêutica, como também os fatores de risco hemorrágico que se lhes encontram associados, nomeadamente, a lesão dos tecidos por radiação, hemorragias viscerais relacionadas com a localização do tumor, hemorragias *major* à menos de 2 meses, trombocitopenia devido à mielosupressão induzida pela quimioterapia e flutuações da função renal e hepática (Short & Connors, 2014).

Alguns estudos sugerem que o custo-efetividade dos novos fármacos está dependente do nível de controlo da hipocoagulação. Uma vez que os testes de monitorização ainda não apresentam o nível de especificidade que o INR apresenta para a varfarina, alguns críticos creem que estas intervenções são mais custo-efetivas num contexto de pior controlo de hipocoagulação (Costa et al., 2015).

Na tabela 34 encontram-se sumarizadas as principais vantagens e desvantagens da utilização dos AVK e dos NACO.

Tabela 34 - Vantagens e desvantagens da utilização dos anticoagulantes orais clássicos e dos novos anticoagulantes orais (adaptado de Short & Connors, 2014).

	<b>Anticoagulantes Orais Clássicos</b>	<b>Novos Anticoagulantes Orais</b>
<b>Vantagens</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Administração oral</li> <li>▪ Vasta experiência clínica</li> <li>▪ Existência de um teste laboratorial específico, eficaz e de fácil interpretação</li> <li>▪ Agentes de reversão específicos disponíveis</li> <li>▪ Experiência com a utilização em insuficientes renais</li> <li>▪ Preço</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Administração oral</li> <li>▪ Início de ação rápido</li> <li>▪ Tempo de semi-vida curto</li> <li>▪ Poucas interações farmacológicas</li> <li>▪ Sem necessidade de monitorização laboratorial regular</li> </ul>
<b>Desvantagens</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Início de ação lento</li> <li>▪ Tempo de semi-vida longo</li> <li>▪ Reposição dos fatores de coagulação, vitamina-K dependentes, dependente da função hepática</li> <li>▪ Múltiplas interações farmacológicas</li> <li>▪ Interações alimentares</li> <li>▪ Margem terapêutica estreita</li> <li>▪ Necessidade de efetuar regularmente monitorização laboratorial</li> <li>▪ Imprevisibilidade da eficácia e segurança dos ajustes de dose</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Experiência clínica limitada</li> <li>▪ Ensaios clínicos com uma população restrita e controlada</li> <li>▪ Falta de testes laboratoriais específicos e de fácil interpretação</li> <li>▪ Inexistência de agentes de reversão específicos para os inibidores do FXa ou “universais”</li> <li>▪ Precaução na utilização em insuficientes renais graves apenas no caso do apixabano, estando contraindicada a utilização do rivaroxabano e dabigatrano nesse âmbito</li> <li>▪ Necessita de adesão à terapêutica</li> <li>▪ Preço</li> </ul>

Apesar do dinheiro gasto na aquisição destes novos agentes da anticoagulação, é possível economizar-se em algumas vertentes. Os doentes gastam menos tempo nas visitas médicas, nas deslocações ao hospital, centros de saúde e/ou farmácias e têm necessidade de se ausentarem menos do trabalho. Além de haver maior adesão à terapêutica, como a eficácia terapêutica é semelhante à da varfarina mas com níveis de segurança superiores, a eficácia clínica é indiscutível. O risco hemorrágico e, em especial, a dificuldade em manter níveis adequados de INR, são as principais condições que levam a que os NACO sejam preferidos como alternativa aos AVK (Cruz & Campos, 2012 & Morais, 2012). A utilização de rotina sem necessidade de monitorização laboratorial rigorosa e regular foi a característica que mais impacto teve no dia-a-dia do doente que transitou dos AVK para os NACO (Fonseca et al., 2014).



## **XI. Conclusão**

A utilização de anticoagulantes orais em ambulatório é uma estratégia terapêutica que já conta com muitos anos de experiência clínica.

O anticoagulante ideal, para ser utilizado em ambulatório, deverá reunir as seguintes características:

- Ser de administração oral;
- Ser de toma única diária;
- Ser de fácil monitorização;
- Ser eficaz no efeito pretendido;
- Ser seguro para o doente:
  - Poucos efeitos adversos;
  - Poucas interações medicamentosas;
  - Sem interações com a dieta;
- Ter uma cinética previsível, de forma a facilitar ajustes de dose e a determinar tempos de suspensão concretos antes de procedimentos cirúrgicos;
- Ter um agente de reversão disponível, rápido e seguro;
- Demonstrar custo-efetividade.

A utilização de anticoagulantes orais, em ambulatório, é imprescindível para a prevenção primária e secundária de doenças tromboembólicas, sobretudo em doentes com fibrilhação auricular que, por si só, já contam com uma determinada predisposição para um estado pro-trombótico. O facto dos acidentes vasculares cerebrais encontrarem, cada vez mais, o motivo da sua ocorrência nesta patologia, e não na hipertensão arterial descontrolada, torna ainda mais importante o diagnóstico precoce de FA.

A determinação dos fatores de risco tromboembólicos e a identificação do risco hemorrágico são parâmetros cruciais para o emprego estratégico de uma terapêutica anticoagulante eficaz e segura. Nos últimos anos, as sociedades das especialidades médicas têm vindo a publicar orientações e consensos que recomendam o uso de ferramentas para análise e redução do risco hemorrágico e tromboembólico. A maioria das *guidelines* sugere utilização do *score* HAS-BLED e do *score* CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, para a avaliação e estratificação dos respetivos riscos.

Os AVK, que foram durante anos a única terapêutica disponível, apesar de serem de indubitável eficácia apresentam um perfil de segurança discutível. A sua vasta utilização clínica ao longo dos tempos, independentemente da categoria de risco do

doente, devido há falta de alternativas terapêuticas e, atualmente, devido ao baixo custo, permitiu aos clínicos ficar a conhecer com detalhe os principais benefícios e limitações deste grupo farmacoterapêutico. Além do preço acessível, o controlo laboratorial eficaz e seguro, com um teste próprio e de fácil interpretação, e a existência de um agente de reversão específico são vantagens ainda hoje apontadas como motivo para que este grupo continue, atualmente, a ser utilizado. Por outro lado, a exigência de uma monitorização regular, a instabilidade plasmática, o início de ação lento, a frequente interação com alimentos, medicamentos e álcool e a estreita janela terapêutica constituem limitações decisivas para que, tanto o doente como clínico procurem uma nova terapêutica anticoagulante, mais estável, com menos riscos e com uma resposta clínica mais rápida e previsível.

Os novos anticoagulantes orais, que têm sido investigados em grandes ensaios clínicos, representam, nos dias de hoje, alternativas à varfarina válidas para a prevenção de doenças tromboembólicas, nomeadamente em doentes com fibrilhação auricular. Os ensaios clínicos demonstraram que os novos fármacos, em dose fixa, sem necessidade de monitorização regular e, igualmente, de administração oral apresentam uma eficácia semelhante à varfarina e proporcionam mais segurança na sua utilização. O dabigatrano, inibidor direto da trombina e os inibidores do fator X, rivaroxabano e apixabano, provaram ser, pelo menos, tão eficazes e seguros quanto a varfarina, estando, adicionalmente, associados a um menor risco de hemorragia intracraniana. Além de apresentarem um risco de hemorragia menor, têm um início de ação rápido, poucas interações com outros fármacos e um perfil anticoagulante previsível.

Mesmo não sendo necessária monitorização laboratorial regular é sempre conveniente que existam meios disponíveis para uma adequada vigilância clínica do efeito anticoagulante. As principais limitações dos novos fármacos prendem-se precisamente com o facto de não existir um teste laboratorial específico, eficaz, de fácil e rápida interpretação e ainda com o facto de não haver nenhum antídoto “universal”. O preço elevado desta nova terapêutica é também, do ponto de vista do doente, um fator relevante que influencia a sua adesão à terapêutica.

Apesar dos obstáculos mencionados, os novos anticoagulantes já contam, atualmente, com experiência clínica significativa que tem sido intensivamente analisada ao longo de vários estudos, por todo o mundo. As análises custo-efetividade disponíveis constataam que os novos fármacos, em relação à clássica varfarina, apesar de todas as suas limitações e independentemente do contexto geográfico e social, são custo-efetivos.

Os novos fármacos, que revolucionaram o paradigma da anticoagulação em ambulatório, são atualmente uma opção disponível, não só para trombopprofilaxia da artroplastia da anca e do joelho, para a prevenção primária do AVC em doentes com FAnv e para o tratamento e profilaxia secundária de doentes com diagnóstico de TEV como também, para os doentes que não conseguem alcançar o efeito terapêutico pretendido com a varfarina, não aderem ao tratamento, não realizam satisfatoriamente o controlo laboratorial que lhes é exigido, que apresentam risco elevado de hemorragia ou história de hemorragias recentes.

Permanecem por definir os melhores métodos para a monitorização do efeito do efeito anticoagulante, nas situações que o exijam, e aguarda-se a aprovação de antídotos para os inibidores do FXa e/ou de agentes de reversão “universais”.

No que diz respeito à população alvo dos novos anticoagulantes orais, há ainda muitos cenários particulares a explorar, nomeadamente, doentes com doença oncológica ativa, mulheres grávidas ou crianças.

Ponderadas as vantagens e desvantagens, os novos fármacos vieram efetivamente enriquecer o arsenal terapêutico dos anticoagulantes orais, proporcionando mais segurança na sua utilização em ambulatório e uma melhor qualidade de vida para o doente.



## **Bibliografia**

Araújo, A. C. O., Domingues, R.B. e Bellen, B.V. (2014). Comparison between the conventional method and a portable device for determination of INR. *13* (2), 88-93. doi 10.1590/jvb.2014.051

Bastos, G. M. e Kirsztajn, G. M. (2011). Chronic kidney disease: importance of early diagnosis, immediate referral and structured interdisciplinary approach to improve outcomes in patients not yet on dialysis. *33*(1):94-95. Disponível em <http://www.scielo.br/pdf/jbn/v33n1/v33n1a13.pdf>

Cétola, V.E. (2000). Wiener lab. 4. doi: 870930022 / 00

Coagulação. (2009). Guia técnico. Labtest. 3-4. Disponível em [http://labtest.com.br/wp-content/uploads/2016/09/Guia\\_Tecnico\\_Coagulacao.10.2009.pdf](http://labtest.com.br/wp-content/uploads/2016/09/Guia_Tecnico_Coagulacao.10.2009.pdf)

Costa, J., Fiorentino, F., Caldeira, D., Inês, M., Pereira, C. L., Pinheiro, L, ... Gouveia, M. (2015). Custo-efetividade dos novos anticoagulantes orais na fibrilhação auricular em Portugal. *Revista Portuguesa de Cardiologia*. *34*(12),731-735. doi /10.1016/j.repc.2015.07.004

Costa, J.T.S. (1999). Tratamento antitrombótico na fibrilhação auricular. *Acta Médica Portuguesa*. *12*, 245-248. Disponível em [www.actamedicaportuguesa.com](http://www.actamedicaportuguesa.com)

Cruz, E. e Campos, M. (2012). Inibição do factor Xa: clínicas de anticoagulação, situação actual e perspectivas futuras. *Revista Portuguesa de Cardiologia*. *31*(1), 51-57. Disponível em <http://www.elsevier.pt>

Daniela, C. Z. L e Rocío, F. P. Y. M. (2011). Hemostasia coagulacion y transfusion sanguínea en cirugia. *Revista de Actualización Clínica*, *15*, 876-879. Disponível em [http://www.revistasbolivianas.org.bo/pdf/raci/v15/v15\\_a14.pdf](http://www.revistasbolivianas.org.bo/pdf/raci/v15/v15_a14.pdf)

Direção Geral de Saúde. (2013). Abordagem terapêutica da hipertensão arterial. Disponível em <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0262011-de-29092011-atualizada-a-19032013.aspx>

European Medicines Agency. (2015a). Apixabano. Resumo das características do medicamento. Disponível em [http://www.ema.europa.eu/docs/pt\\_PT/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002148/WC500107728.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002148/WC500107728.pdf)

European Medicines Agency. (2015b). Dabigatrano. Resumo das características do medicamento. Disponível em [http://www.ema.europa.eu/docs/pt\\_PT/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000829/WC500041059.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf)

European Medicines Agency. (2013). Rivaroxabano. Resumo das características do medicamento. Disponível em [https://www.google.pt/webhp?sourceid=chrome-instant&rlz=1C1CAFA\\_pt-PTPT653PT653&ion=1&espv=2&ie=UTF-8#q=ema%20rivaroxaban](https://www.google.pt/webhp?sourceid=chrome-instant&rlz=1C1CAFA_pt-PTPT653PT653&ion=1&espv=2&ie=UTF-8#q=ema%20rivaroxaban)

European Society of Cardiology. (2011). Recomendações sobre o diagnóstico e tratamento da doença arterial periférica. Disponível em [www.escardio.org/guidelines](http://www.escardio.org/guidelines)

European Society of Cardiology. (2011b). Recomendações para o diagnóstico e tratamento de síndromes coronárias agudas em doentes que não apresentam elevação persistente do segmento ST. Disponível em [www.escardio.org/guidelines](http://www.escardio.org/guidelines)

European Society of Cardiology. (2008). Recomendações para o diagnóstico e tratamento da insuficiência cardíaca aguda e crónica. Disponível em [www.escardio.org/guidelines](http://www.escardio.org/guidelines)

Ferreira, F., Antunes, E., Neves, R. C., Farias, F., Malveiro, P., Choon, H.,... Ferreira, R. C. (2012). Telemonitorização de INR: eficácia e segurança de um sistema de avaliação em 453 doentes. *Acta Médica Portuguesa*, 5, 297-300. Disponível em <http://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/288/83>

Ferreira, J. e Mirco, A. (2015). Revisão sistemática das análises custo-efetividade dos novos anticoagulantes orais na prevenção do acidente vascular cerebral na fibrilhação auricular. *Revista Portuguesa de Cardiologia*. 34(3):180-190. doi /10.1016/j.repc.2014.08.008

Fiusa, M. M. L., Carvalho-Filho, M. A., Annichino-Bizzacchi, J. M. e Paula, E. V. De. (2015). Causes and consequences of coagulation activation in sepsis: an evolutionary medicine perspective. *BMC Medicine*, 13, 1-9. doi: 10.1186/s12916-015-0327-2

- Fonseca, C., Alves, J. e Araújo, F. (2014). Manuseio peri-operatório dos doentes medicados com anticoagulantes e antiagregante plaquetários: resultado da 3ª reunião de consenso da sociedade portuguesa de anestesiologia. *Revista da Sociedade Portuguesa de Anestesiologia*. 23 (3), 76-93. Disponível em <http://www.spanestesiologia.pt/wp>
- Franco, R.F. (2001). Fisiologia da coagulação, anticoagulação e fibrinólise. *Medicina, Ribeirão Preto*, 34, 229-237. Disponível em [http://revista.fmrp.usp.br/2001/vol34n3e4/fisiologia\\_coagulacao.pdf](http://revista.fmrp.usp.br/2001/vol34n3e4/fisiologia_coagulacao.pdf)
- Furtado, C. e Pinto, M. (2005). Análise da evolução da utilização dos anticoagulantes e antitrombóticos em Portugal Continental entre 1999 e 2003. Infarmed: Direção de economia do medicamento e produtos de saúde. Disponível em <http://www.infarmed.pt>
- Furtado, C. e Silva, A. (2014). Anticoagulantes 2000-2013. Infarmed: Gabinete de informação e planeamento estratégico. Disponível em <http://www.infarmed.pt>
- Gagliardi, V. D. B. e Gagliardi, R. J. (2014). Fibrilação Atrial e Acidente Vascular Cerebral, 22(1), 144–148. <http://doi.org/10.4181/RNC.2014.22.929.5p>.
- Guimarães, J. e Zago, A.J. (2007). Anticoagulação Ambulatorial. Outpatient Anticoagulation, 27 (1), 30-38. Disponível em <http://www.seer.ufrgs.br/hcpa/article/viewFile/457/793>
- Guyton, A. C. (1971). *Tratado de fisiologia médica*. 4ª edição. Cedro, México: Alberto Folch Y Pi.
- Heidbuchel, H., Verhamme, P., Antz, M., Hacke, W., Oldgren, J., Sinnaeve, P,... Kirchhof, P. (2013). Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *European Society of Cardiology*, 15, 634. doi: 10.1093/europace/eut083
- Infarmed. (2016). Varfarina. Resumo das características do medicamento. Disponível em [http://www.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=9007&tipo\\_doc=rcm](http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=9007&tipo_doc=rcm)
- Infarmed. (2014a). Estatística do medicamento e produtos de saúde. Disponível em [http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MONITORIZACAO\\_DO\\_MERCADO/OBSERVATORIO/ESTATISTICA\\_DO\\_MEDICAMENTO](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MONITORIZACAO_DO_MERCADO/OBSERVATORIO/ESTATISTICA_DO_MEDICAMENTO)

Infarmed. (2014b). Acenocumarol. Resumo das características do medicamento. Disponível em

[http://www.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=7906&tipo\\_doc=rcm](http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=7906&tipo_doc=rcm)

January, C.T., Wann, S., Alpert, J.S., Calkins, H., Cigarroa, J. E., Cleveland, J.C.,... Yancy, C.W. (2014). AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. *Journal of the American college of Cardiology*. 64(21), 1-76. doi:10.1016/j.jacc.2014.03.022

Jalal, D.I.M.D., Chonchol, M.M.D. e Targher, G.M.D. (2010). Disorders of hemostasis associated with chronic kidney disease. Thieme Medical Publishers, 36, 34-40. doi:10.1055/s-0030-1248722.

Kim, JA., Kim, S., Kim, JE., Gu, JA., Yoo, HJ. Kang, HR. e Kim, HK. (2015). Activation of the intrinsic coagulation pathway in patients with chronic urticaria. *Allergy Asthma & Immunol Research*, 7(5), 476-482. Disponível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4509660/pdf/aair-7-476.pdf>

Klack, K. e Carvalho, J.F. (2006). Vitamin K: Metabolism, Sources and Interaction with the Anticoagulant Warfarin. *Revista Brasileira de Reumatologia*. 46(6), 399-401. Disponível em <http://www.scielo.br/pdf/rbr/v46n6/07.pdf>

Kovacs, R.. J., Flaker, G. C., Saxonhouse, S. J., Doherty, J. U., Birtcher, K. K., Cuker, A, ... Williams, K. A. (2015). Practical management of anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*, 65 (13), 1340-1351. doi:10.1016/j.jacc.2015.01.049

Lane, D.A. e Lip, G.Y.H. (2012). Use of the CHA2DS2-VASc and HAS-BLED scores to aid decision making for thromboprophylaxis in nonvalvular atrial fibrillation. *Clinician Update*. 126,860-865. doi 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.060061

Lip, G.Y.H. (2010). Implications of the CHA2DS2-VASc and HAS-BLED scores for thromboprophylaxis in atrial fibrillation. *The American Journal of Medicine*. 10 (5), 1-4. doi: 0.1016/j.amjmed.2010.05.007.

Manuila, L., Manuila, A., Lewalle, P. e Nicoulin, M. (2004). *Dicionário médico*. 3ª edição. Lisboa.

Medicineone. Software de gestão clínica.

- Milling, J.T. e Kaatz, S. (2016). Preclinical and clinical data for factor Xa and “universal” reversal agents. *The American Journal of Medicine*. 3-5. doi: /10.1016/j.amjmed.2016.06.009
- Morais, J. (2012). Inibição do factor Xa. Hemorragia, o calcanhar de Aquiles nos doentes tratados com anticoagulantes. Enfoque nos doentes em fibrilhação auricular. *Revista Portuguesa de Cardiologia*. 31(1), 32-37. Disponível em <http://www.elsevier.pt>
- Pisters, R., Lane, D.A., Nieuwlaat, R., Vos, C.B., Crijns, H.J. e Lip, G.y. (2010). A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *138(5)*, 93-100. doi: 10.1378/chest
- Prado, T. D., Ribeiro, R. G., Damasceno, A.D. e Nardi, A. B. (2014, Abril, 12). Hemostasia e procedimentos anti-hemorrágicos. *Agrarian academy - centro científico conhecer*, 1(1), 210-215. Disponível em <http://www.conhecer.org.br/Agrarian%20Academy/2014a/Hemostasis.pdf>
- Providência, R., Gonçalves, L. e Ferreira, M. J. (2013). Mortalidade cerebrovascular em Portugal: estaremos a colocar demasiada ênfase na hipertensão e a negligenciar a fibrilhação auricular?. *Revista Portuguesa de Cardiologia*. 32(11), 905-913. Disponível em [www.revportcardiol.org](http://www.revportcardiol.org)
- Rang, H. P., Ritter, J.M., Flower, R.J. e Henderson, G. (2016). *Rang & Dale*. 8ª edição. Rio de Janeiro, Brasil: Elsevier.
- Regadas, L. e Spínola, A. I. (2015). Anticoagulantes orais diretos: uma revisão da literatura. *Cuidados Intermédios em Perspetiva*. 7, 4- 11. Disponível em <http://www.gralha.pt/revista/ewExternalFiles/0%20-%20CIP%20-%20Dezembro%202015%20-%20Volume%207.pdf>
- Reis, P.R.M., Mesquita, M. M., Dias-Penna, K.G.B., Castro, F.S. e Balestra, F.A. (2005). Evaluation of determination of prothrombin time in blood samples using two different collection techniques. *41 (4)*, 251-255. Disponível em <http://www.scielo.br/pdf/jbpml/v41n4/a06v41n4.pdf>
- Ridker, P.M., Goldhaber, S.Z., Danielson, E., Rosenberg, Y., Eby, C.S., Deitcher, S.R, ... Glynn, R.J. (2003, Abril 10). Long-term, low-intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism. *The New England Journal of*

*Medicine*. 348(15), 1425-1431. Disponível em <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa035029>

Rodrigues, E. S., Castilho-Fernandes, A., Covas, D. T. e Fontes, A. M. (2012). Novos conceitos sobre a fisiologia da hemostasia. *Revista da Universidade Vale do Rio Verde*. 10 (1), 218-233. doi: <http://dx.doi.org/10.5892/ruvrv.2012.101.218233>

Roldán, V., Marín, F., Manzano-Fernández, S., Gallego, P., Vilchez, J.A, Valdés, M,...Lip, G.Y.H. (2013). The HAS-BLED score has better prediction accuracy for major bleeding than CHADS2 or CHA2DS2-VASc scores in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*, 62 (23), 1-6. doi: 10.1016/j.jacc.2013.08.1623

Sá, M. C., & Balsa, M. J. (2012). Anticoagulação oral nos muito idosos e seus determinantes clínicos, 28, 168-176. Disponível em <http://www.scielo.mec.pt/pdf/rpmgf/v28n3/v28n3a05.pdf>

Samuelson, B.T. e Cuker, A. (2016). Measurement and reversal of the direct oral anticoagulants. *Blood Reviews*. 3-4. doi: 10.1016/j.blre.2016.08.006

Scaldaferri, F., Lancellotti, S., Pizzoferrato, M. e Cristofaro, R.D. (2011, Fevereiro, 7). Haemostatic system in inflammatory bowel diseases: new players in gut inflammation. *World Journal of Gastroenterology*, 17 (5), 594-608. doi:10.3748/wjg.v17.i5.594

Short, N. J. e Connors, J. M. (2014). New oral anticoagulants and the cancer patient. *The Oncologist*. 19, 82-89. doi: [org/10.1634/theoncologist.2013-0239](http://dx.doi.org/10.1634/theoncologist.2013-0239)

Silva, A.S., Brazão, M.L., Granito, S., Escórcio, S., Jardim, M., Silva, S., ... Araújo, J.N. (2010). Distúrbios pró-trombóticos/trombofilias. *Review Articles*. 17 (1), 49-51. Disponível em [http://www.spmi.pt/revista/vol17/vol17\\_n1\\_2010\\_49\\_64.pdf](http://www.spmi.pt/revista/vol17/vol17_n1_2010_49_64.pdf)

Silva, P. M. (2012). Velhos e novos anticoagulantes orais. Perspetiva farmacológica. *Revista Portuguesa de Cardiologia*. 31 (1), 6-7. Disponível em <http://repositorio.chlc.min-saude.pt/bitstream/10400.17/1232/1/RPC%202012%20%20s6.pdf>

Silvestre, J.M.S., Thomazinho, F., Sardinha, W.E., Perozin, I.S. e Filho, D. M. (2009). Skin necrosis induced by vitamin k antagonists. 8 (4), 344-346. Disponível em <http://www.scielo.br/pdf/jvb/v8n4/v8n4a10.pdf>

*Sociedade Portuguesa de Anestesiologia*. (2014). Manuseio peri-operatório do doente medicado com anticoagulantes orais diretos. Guia de consenso. Disponível em [http://www.spanestesiologia.pt/wp-content/uploads/2014/05/1\\_Manuseio\\_peri-operatorio\\_doente\\_medicado\\_AOD\\_2014.pdf](http://www.spanestesiologia.pt/wp-content/uploads/2014/05/1_Manuseio_peri-operatorio_doente_medicado_AOD_2014.pdf)

Stroke prevention in atrial fibrillation. A pocket guide to current guidelines and recommendations. (s.d). *Alliance for aging research*. Disponível em [http://www.agingresearch.org/backend/app/webroot/files/Publication/62/Stroke%20Prevention%20in%20Atrial%20Fibrillation\\_A%20pocket%20guide%20to%20current%20guidelines%20and%20recommendations.pdf](http://www.agingresearch.org/backend/app/webroot/files/Publication/62/Stroke%20Prevention%20in%20Atrial%20Fibrillation_A%20pocket%20guide%20to%20current%20guidelines%20and%20recommendations.pdf)

Teles, J.S., Fakuda, E.Y. e Feder, D. (2012). Varfarina: perfil farmacológico e interações medicamentosas com antidepressivos. *Einstein*. 10(1), 111. Disponível em [http://www.scielo.br/pdf/eins/v10n1/pt\\_v10n1a24.pdf](http://www.scielo.br/pdf/eins/v10n1/pt_v10n1a24.pdf)

Understanding clinical trials. (2013). Roche. Disponível em [http://www.roche.com/dam/jcr:1d4d1b52-7e01-43ac-862f-17bb59912485/en/understanding\\_clinical\\_trials.pdf](http://www.roche.com/dam/jcr:1d4d1b52-7e01-43ac-862f-17bb59912485/en/understanding_clinical_trials.pdf)



## Anexos

Anexo I – Interpretação dos valores de pressão arterial (adaptado de Direção Geral de Saúde, 2013).

<b>Categoria</b>	<b>Pressão Arterial Sistólica (mmHg)</b>	<b>Pressão Arterial Diastólica (mmHG)</b>
<b>Ideal</b>	<120	<80
<b>Normal</b>	120-129	80-84
<b>Normal Alto</b>	130-139	85-89
<b>Hipertensão estadio 1</b>	140-159	90-99
<b>Hipertensão estadio 2</b>	≥160	≥100

Anexo II – Avaliação da função renal (adaptado de Sociedade Portuguesa de Anestesiologia, 2014).

Classificação da função renal	Grave	Moderada	Ligeira	Normal
	< 30mL/min	≥ 30 a 50 mL/min	≥ 50 a 80 mL/min	≥ 80 mL/min
$ClCr = (140 - Idade) \times \text{Peso (em kg)} / 72 \times \text{Creatinina plasmática (em mg/dl)} \times \{0.85 \text{ se for mulher}\}$				

Anexo III: Principais reações adversas associadas à varfarina, classificados por sistema de frequência (adaptado de Infarmed, 2016).

<u>Pouco frequentes</u>	<u>Frequentes</u>
Náusea	Hemorragia
Vómito	
Diarreia	
Rash Exantema	

Reações adversas frequentes (>1/100, <1/10) e pouco frequentes (>1/1.000, <1/100).

Anexo IV - Indicações e doses dos novos anticoagulantes orais (adaptado de Fonseca et al.,2014).

<b><u>Indicações e doses</u></b>	<b><u>Dabigatran</u></b>	<b><u>Rivaroxabano</u></b>	<b><u>Apixabano</u></b>
<u>Tromboprofilaxia</u> <u>Prótese Total de Anca</u>	220 mg od	10mg od	2.5mg bid
<u>28-35 dias</u>			
<u>Tromboprofilaxia</u> <u>Prótese Total do</u> <u>Joelho</u>	150 mg od (doentes com insuficiência renal moderada - ClCr 30-50 mL/min e idade>75 anos)	(ClCr > 15 mL/min)	
<u>10 a 14 dias</u>			
<u>Tratamento do TEV e</u> <u>prevenção secundária</u>	<u>1 a 21 dias</u>	15mg bid	<u>1ª Semana</u> 10mg bid (ClCr > 15 mL/min)
	<u>&gt;21 dias</u>		<u>&gt;1ª Semana a 6</u> <u>meses</u> 5 mg bid (ClCr > 15 mL/min)
	150mg bid 110 mg bid (baseada em estudos farmacocinéticos e farmacodinâmicos)*	20mg od 15 mg od (ClCr 15-49 mL/min)	<u>&gt;6 Meses</u> 2.5 - 5 mg bid (ClCr > 15 mL/min)
<u>Prevenção do AVC</u> <u>nos doentes com</u> <u>FA não valvular</u>	150 mg bid 110 mg bid*	20mg od 15 mg od se ClCr 15-49 mL/min	5mg bid 2.5 mg bid, se duas de três condições: Idade ≥ 80 anos; peso corporal ≤ 60 kg; creatinina ≥ 1.5 mg/dL (133 micromol/L)
bid - administração duas vezes ao dia; od - administração 1 vez ao dia; * Doentes com idade superior ou igual a 80 anos, doentes a tomar concomitantemente verapamilo; numa avaliação individual do risco tromboembólico e do risco de hemorragia em: doentes com idade entre os 75 e 80 anos; doentes com compromisso renal moderado; doentes com gastrite, esofagite ou refluxo gastroesofágico; doentes a realizar antiagregantes plaquetários; outros doentes com risco aumentado de hemorragia			

Anexo V - Ensaios clínicos realizados para aprovação dos novos anticoagulantes orais (Regadas & Spínola, 2015).

<b>Indicação</b>	<b>Dabigatrano</b>	<b>Rivaroxabano</b>	<b>Apixabano</b>
FAnv	RE-LY (n=18.113)  Comparador: <b>Varfarina</b>	ROCKET-AF (n=14.264)  Comparador: <b>Varfarina</b>	ARISTOTLE (n=18.201)  Comparador: <b>Varfarina</b>  AVERROES (n=5.599)  Comparador: <b>Aspirina</b>
Tromboprofilaxia primária de doente ortopédico	RE-MODEL (n=20.176) RE-NOVATE (n=3.494) RE-MOBILIZE (n=2.615) Comparador: <b>Enoxaparina</b>	RECORD 1-4 (n=4.541; n=2.509; n=2.531; n=3.148),  Comparador: <b>Enoxaparina</b>	ADVANCE-1, 2 e 3 (n=3.195; n=1.973; n=5.407)  Comparador: <b>Enoxaparina</b>
Tromboprofilaxia primária em doente médico		MAGELLAN (n=8.101) Comparador: <b>Enoxaparina</b>	ADOPT (n=6.500) Comparador: <b>Enoxaparina</b>
Tratamento do TEV agudo	RE-COVER (n=2.564)  Comparação com <b>varfarina após fase inicial com Enoxaparina.</b>	EINSTEIN (n=3.449), EINSTEIN-PE (n=4.832)  Comparação com <b>varfarina após fase inicial com Enoxaparina.</b>	AMPLIFY (n=5.395),  Comparação com <b>varfarina após fase inicial com Enoxaparina.</b>
Prevenção secundária do TEV	REMEDY, RECOVER II (n=4.500),  Comparação com <b>placebo</b> (antes de selecionados para estudo todos os doentes foram tratados com anticoagulação por 18 meses)	EINSTEIN-extension (n=1.196),  Comparação com <b>placebo</b> (antes de selecionados para estudo todos os doentes foram tratados com anticoagulação por 6 a 12 meses)	AMPLIFY-EXT (n=2.482),  Comparação com <b>placebo</b> (antes de selecionados para estudo todos os doentes foram tratados com anticoagulação por 6 a 12 meses)

Anexo VI – Resultados dos estudos que compararam os novos anticoagulantes orais aos antagonistas da vitamina K (adaptado de Regadas & Spínola, 2015).

<b>Dabigatrano</b>		<b>Rivaroxabano</b>		<b>Apixabano</b>	
<b>RE-LY</b>		<b>ROCKET-AF</b>		<b>ARISTOTLE</b>	
Prevenção primária do AVC nos doentes com FA não valvular		Prevenção primária do AVC ou embolia sistémica em doentes com FA não valvular com CHADS <sub>2</sub> ≥2		Prevenção primária do AVC em doentes com FA não valvular	
110mg 2 vezes/ dia vs varfarina (INR 2-3)	Eficácia equivalente com menor risco de hemorragia <i>major</i>	20mg/dia ou 15mg/dia  (se ClCr 30-50 mL/min.) vs varfarina (INR 2-3)	Não inferioridade na prevenção de eventos trombóticos. Equivalente em termos de eventos hemorrágicos. Vantagem para o Rivaroxabano no grupo específico das hemorragias intracranianas e hemorragias fatais.	5mg 2vezes/dia a vs varfarina (INR 2-3)	Superioridade na prevenção com risco de eventos hemorrágicos inferior
150mg 2vezes/dia vs varfarina (INR 2-3)	Eficácia superior com igual risco de hemorragia <i>major</i>				

Anexo VII- Procedimento laboratorial e clínico em caso de hemorragia (adaptado de Fonseca et al., 2014).

### 1. Informação relevante a recolher

- Local e gravidade da hemorragia;
- Fármaco, dose, número de tomas/dia, hora da última toma;
- Motivo de hipocoagulação;
- Sexo, idade, peso;
- Fatores de risco hemorrágico (ex. hemorragia gastro-intestinal)
- Outros fármacos relevantes do ponto de vista hemorrágico (ex. anti-agregantes plaquetários).

### 2. Testes Laboratoriais a solicitar

- Hemograma (hemoglobina e número de plaquetas);
- Estudo da função renal (cálculo do Clearance da Creatinina);
- Estudo da função hepática.

### 3. Testes de coagulação disponíveis

<u>Dabigatrano</u>	<u>Rivaroxabano</u>	<u>Apixabano</u>
aPPT	TP	Anti-Xa
TT	Anti-Xa	
ECT		

### 4. Procedimento adequado ao tipo de hemorragia

<u>Hemorragia ligeira</u>	<u>Hemorragia moderada - grave</u>	<u>Hemorragia com risco de vida</u>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Adiar a toma seguinte ou interromper o tratamento</li> <li>- Medidas locais</li> <li>- Compressão mecânica</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Compressão mecânica</li> <li>- Carvão ativado (se ingestão &lt;2h antes)</li> <li>- Aumento da diurese</li> <li><b><u>apenas no caso do dabigatrano</u></b></li> <li>- Reposição de volémia e suporte hemodinâmico</li> <li>- Manobras invasivas (ex. endoscopia, cirurgia)</li> <li>- Inibidores da fibrinólise</li> <li>- Transfusão de componentes /derivados do sangue (CE, PF, CP)</li> <li>- Hemodiálise <b><u>apenas no caso do dabigatrano</u></b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- CCP (25 a 50 U/Kg) &amp;</li> <li>- CCPa (25 a 50 U/Kg) &amp;</li> </ul>
CE-Concentrado de eritrócitos; PF-Plasma fresco; CP-Concentrado de plaquetas;		CCP-Complexo protrombinico; CCPa-Complexo protrombinico ativado.

*Na utilização de ambos os complexos protrombínicos ponderar o risco trombótico*

Anexo VIII – Fatores de risco para a ocorrência de AVC em doentes com fibrilhação auricular (adaptado de Soares, 1999).

<b>Fatores de risco alto</b>	<b>Fatores de risco médio</b>	<b>Fatores de risco baixo</b>
Doença valvular mitral reumática	Idade avançada	Fibrilhação auricular solitária
Prótese valvular mecânica	Hipertensão arterial	
Tromboembolismo prévio recente (<2 anos)	Insuficiência mitral	
Insuficiência cardíaca congestiva	Doença cardíaca isquémica	
Grande disfunção ventricular esquerda	Início recente da fibrilhação auricular	
	Tireotoxicose	
	História de tromboembolismo prévio (> 2 anos)	
	Aumento do tamanho da aurícula esquerda (> 50 mm)	

Anexo IX – Avaliação do risco cirúrgico hemorrágico (adaptado de Fonseca et al., 2014).

<u>Intervenções que não necessitam de interrupção dos Anticoagulantes Orais</u>	Procedimentos dentários incluindo extrações dentárias; Cirurgia de catarata; Procedimentos endoscópicos gástricos e colonoscópicos com ou sem biópsia; Pequena cirurgia dermatológica
<u>Risco Cirúrgico Hemorrágico Baixo</u>	Tipos de cirurgia que permitam uma adequada hemostase: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cirurgia plástica periférica</li> <li>• Cirurgia ortopédica <i>minor</i></li> <li>• Implantação de pacemaker</li> <li>• Herniorrafia</li> <li>• Correção cirúrgica de varizes</li> </ul>
<u>Risco Cirúrgico Hemorrágico Alto</u>	Cirurgias e procedimentos associados a um alto risco hemorrágico ou em que a hemorragia esteja associada a lesão grave, em doentes medicados com anticoagulantes/antiagregantes: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cirurgia urológica - recessão transuretral prostática, nefrectomia, biópsia renal;</li> <li>• Colonoscopias com polipectomia</li> <li>• Cirurgia a órgãos altamente vascularizados, tais como rim, baço, fígado;</li> <li>• Cirurgia de recessão intestinal com possível local hemorrágico nas anastomoses intestinais</li> <li>• Cirurgia ortopédica <i>major</i></li> <li>• Cirurgia tumoral</li> <li>• Cirurgia cardíaca</li> <li>• Neurocirurgia e procedimentos medulares</li> <li>• Cirurgia da câmara posterior do olho</li> <li>• Anestesia do neuroeixo</li> </ul>

Anexo X – Preço dos novos anticoagulantes orais e dos anticoagulantes orais clássicos (adaptado de Medicineone)

<b>Nome Comercial</b>	<b>Princípio ativo</b>	<b>Nº de unidades</b>	<b>P.V.P (€)</b>	<b>Valor unitário</b>
<b>Varfine 5 mg</b>	Varfarina	60	6.55	0.11
<b>Varfine 5 mg</b>	Varfarina	20	2.87	0.14
<b>Sintrom 4 mg</b>	Acenocumarol	20	2.84	0.14
<b>Pradaxa 110 mg</b>	Dabigatrano etixilato	60	74.46	1.24
<b>Pradaxa 110 mg</b>	Dabigatrano etixilato	10	13.87	1.39
<b>Pradaxa 150 mg</b>	Dabigatrano etixilato	60	77.54	1.29
<b>Pradaxa 150 mg</b>	Dabigatrano etixilato	10	15.87	1.59
<b>Pradaxa 75 mg</b>	Dabigatrano etixilato	60	75.09	1.25
<b>Pradaxa 75 mg</b>	Dabigatrano etixilato	10	13.98	1.40
<b>Xarelto 10 mg</b>	Rivaroxabano	30	75.34	2.51
<b>Xarelto 10 mg</b>	Rivaroxabano	10	26.35	2.64
<b>Xarelto 15 mg</b>	Rivaroxabano	42	101.68	2.42
<b>Xarelto 15 mg</b>	Rivaroxabano	14	39.05	2.79
<b>Xarelto 20 mg</b>	Rivaroxabano	28	73.27	2.62
<b>Eliquis 2.5 mg</b>	Apixabano	60	74.25	1.24
<b>Eliquis 2.5 mg</b>	Apixabano	20	25.96	1.30
<b>Eliquis 5 mg</b>	Apixabano	60	75.60	1.26
<b>Eliquis 5 mg</b>	Apixabano	20	26.44	1.32



