



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

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**TERAPÊUTICA ANTICOAGULANTE E AS SUAS IMPLICAÇÕES
EM MEDICINA DENTÁRIA: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

Trabalho submetido por
Joana Silva de Mira Galvão
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Junho de 2015



INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

TERAPÊUTICA ANTICOAGULANTE E AS SUAS IMPLICAÇÕES EM MEDICINA DENTÁRIA: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Trabalho submetido por
Joana Silva de Mira Galvão
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Trabalho orientado por
Doutor Vitor Tavares

e coorientado por
Doutor Pedro Oliveira

Junho de 2015

Dedico este trabalho à minha família,
por todo o apoio que sempre me deram

Agradeço ao ISCSEM por toda a formação que me proporcionou

Agradeço ao meu orientador, Prof. Doutor Vitor Tavares, por ter aceite o tema desta tese, e pelo apoio que me deu durante a execução da mesma

Agradeço igualmente ao meu co-orientador, Prof. Doutor Pedro Oliveira, por ter aceite o tema desta tese e pelo apoio prestado durante a execução da mesma

Um agradecimento especial à minha parceira de box e grande amiga Ana Sofia Ourique, por me ter aturado todos estes anos e pela amizade incansável

Agradeço também aos meus restantes colegas e grandes amigos, Alícia, Inês, Joana, Mafalda, Pedro e Rodrigo, pela amizade e apoio ao longo destes anos

Um grande agradecimento à minha família pela força e apoio constantes, e especialmente à minha irmã Sara pela ajuda com a língua inglesa

Resumo

A terapêutica anticoagulante oral protege os pacientes de episódios tromboembólicos. No entanto, coloca um risco acrescido de episódios hemorrágicos durante um procedimento cirúrgico. A varfarina tem sido o principal fármaco anticoagulante oral usado nos últimos 50 anos, no entanto, recentemente foram desenvolvidos novos anticoagulantes orais, com diferentes propriedades farmacológicas, como o dabigatrano etexilato, rivaroxabano, apixabano e edoxabano. Devido ao crescente número de indivíduos que sofrem de doença cardiovascular, o médico dentista frequentemente se depara com pacientes anticoagulados, quer seja com os fármacos clássicos, quer com os novos fármacos. Desta forma, é de elevada importância que sejam tidos em conta os vários riscos a que um paciente anticoagulado pode estar sujeito, as possíveis estratégias de atuação perante a terapêutica com os diferentes fármacos anticoagulantes e os diversos tipos de procedimentos cirúrgicos orais.

Tendo em conta que a cirurgia oral é considerada uma cirurgia de baixo risco hemorrágico, recentes estudos, onde é comparado o risco de hemorragia em pacientes anticoagulados e o risco de episódios tromboembólicos em pacientes cuja terapêutica foi interrompida, revelam que o número de casos com episódios hemorrágicos não controláveis com medidas hemostáticas locais é muito pequeno e não é necessário, na maioria dos casos, a interrupção da terapêutica anticoagulante expondo o paciente a um risco de trombose.

Palavras-chave: coagulação sanguínea; anticoagulantes orais clássicos; novos anticoagulantes orais; cirurgia oral *minor*.

Abstract

Oral anticoagulant therapy is used to protect patients from thromboembolic events. Nevertheless, it increases the risk of bleeding episodes during a surgical procedure. In the last 50 years, warfarin has been the main oral anticoagulant used, however, new oral anticoagulants with different pharmacological properties such as dabigatran etexilate, rivaroxaban, apixaban and edoxaban have since been developed. Due to the increasing number of individuals suffering from cardiovascular disease, the dentist is often faced with patients taking anticoagulants, whether these are conventional or the new ones. Due to this, it is very important to take into account the different risks to which a patient on anticoagulant medication may be subjected to, the possible courses of action for the different anticoagulant medications and the various types of oral surgical procedures.

Oral surgery is considered a low hemorrhagic risk surgery, and recent studies where the risk of bleeding in patients taking anticoagulants and the risk of thromboembolic events in patients whose treatment was interrupted it is compared, reveal that the number of cases with bleeding episodes that can not be controlled with local haemostatic measures is very small and is, in most cases, not necessary to discontinue the anticoagulant therapy which could increase the risk of thrombosis on the patient.

Keywords: blood clotting; classic oral anticoagulants; new oral anticoagulants; minor oral surgery.

Índice Geral

Introdução	13
Desenvolvimento	17
Capítulo I – envelhecimento da população e implicações associadas	17
Capítulo II – Fisiologia da coagulação sanguínea	21
2.1 Mecanismo da coagulação sanguínea – hemóstase	21
2.1.1 Modelo da teoria da cascata da coagulação.....	23
2.1.2 Modelo da coagulação baseado em superfícies celulares.....	27
2.1.3 Fibrinólise ou hemostasia terciária.....	29
2.2 Testes laboratoriais da hemostasia	30
2.2.1 Tempo de hemorragia.....	30
2.2.2 Tempo de coagulação.....	30
2.2.3 Tempo de protrombina ativada.....	31
2.2.4 Tempo de tromboplastina parcial ativada.....	31
2.2.5 Índice de normalização internacional.....	31
Capítulo III – Terapêutica Anticoagulante	33
3.1 História da terapêutica anticoagulante.....	33
3.2 Patologias com indicação para a terapêutica anticoagulante.....	34
3.2.1 Tromboembolismo venoso.....	35
3.2.2 Fibrilhação auricular.....	35
3.2.3 Síndrome coronário agudo.....	36
3.2.4 Doença valvular cardíaca.....	37
3.3 Fármacos anticoagulantes.....	37
3.3.1 Fármacos anticoagulantes de uso parentérico.....	39
3.3.1.1 Heparina não fracionada.....	39
3.3.1.2 Heparina de baixo peso molecular.....	41
3.3.1.3 Fondaparinux.....	41
3.3.2 Fármacos anticoagulantes orais.....	42
3.3.2.1 Cumarínicos ou antagonistas da vitamina K.....	42
3.3.2.1.1 Varfarina.....	42
3.3.2.1.2 Acenocumarol.....	46
3.3.2.2 Inibidores diretos de trombina.....	47

3.3.2.2.1 Dabigatrano etexilato.....	47
3.3.2.3 Inibidores diretos do fator Xa.....	48
3.3.2.3.1 Rivaroxabano.....	48
3.3.2.3.2 Apixabano.....	50
3.3.2.3.3 Edoxabano.....	51
Capítulo IV – Implicações da terapêutica anticoagulante na prática clínica	
odontológica.....	53
4.1 Estratégias de atuação perante o paciente anticoagulado.....	53
4.2 Terapia de ponte com heparina.....	56
4.3 Intervalo terapêutico.....	57
4.4 Risco tromboembólico e risco hemorrágico.....	58
4.4.1 Risco tromboembólico.....	58
4.4.2 Risco hemorrágico.....	59
4.5 Técnica anestésica.....	60
4.6 Medidas hemostáticas intra e pós-operatórias.....	60
4.6.1 Medidas hemostáticas intra-operatórias.....	60
4.6.2 Medidas hemostáticas pós-operatórias.....	61
4.7 Continuar ou interromper a terapêutica anticoagulante oral no perioperatório da cirurgia oral <i>minor</i>	61
4.8 Protocolo proposto para pacientes anticoagulados com necessidade de cirurgia oral <i>minor</i>	62
4.9 Cuidados pós-operatórios.....	64
Conclusão.....	65
Bibliografia.....	67

Introdução

As melhorias no nível de vida da população - traduzidas pela urbanização das cidades, a elevação dos níveis de higiene pessoal e condições sanitárias em geral, e melhoria das condições ambientais no trabalho e nas residências – têm resultado num aumento da esperança de vida. Este aumento da população idosa traduz-se num aumento de doenças crónicas comuns de idades avançadas (Kalache, Veras, & Ramos, 1987). Segundo o relatório do estado global em relação às doenças não-transmissíveis, publicado pela Organização Mundial de Saude (OMS) em 2014, o grupo de doenças cardiovasculares é uma das maiores preocupações. Em 2012, foram registadas cerca de 17,5 milhões de mortes por motivos cardiovasculares, onde 7,4 milhões corresponderam a mortes devido a ataques cardíacos (doença cardíaca isquémica) e 6,7 milhões ocorreram devido a acidentes vasculares cerebrais (AVC) (Organização Mundial de Saude, 2014).

Na Europa, são as doenças cardiovasculares de origem aterosclerótica, como o acidente vascular cerebral, a doença cardíaca isquémica e a insuficiência cardíaca, as mais frequentes causas de morte e hospitalização (Macedo, Santos, Rocha, & Perdigão, 2008).

Apesar de, nos países desenvolvidos, a mortalidade por razões cardiovasculares ter diminuído devido a medidas governamentais que facilitam a adoção de melhores estilos de vida e igualdade nos cuidados de saúde, a situação a nível global continua a ser preocupante e está previsto o aumento do número de casos de morte por doença cardiovascular de 17,5 milhões em 2012, para 22,2 milhões até 2030. É importante haver fácil acesso aos serviços de saúde, acessibilidade aos testes laboratoriais e aos fármacos, adesão à terapêutica implementada e aconselhamento, de modo a garantir uma prevenção eficaz da doença e garantir que indivíduos com doença já estabelecida tenham acesso e adiram à terapêutica farmacológica de que necessitam. De modo a conseguirmos atuar no campo da prevenção, devemos ter em atenção alguns fatores de risco associados ao surgimento ou agravamento da hipertensão arterial – pressão arterial sistólica e/ou diastólica com valores maiores ou iguais a 140/80 mmHg, que colocam a população em risco de desencadear doenças cardiovasculares, como: excessivo consumo de sal, excessivo consumo de gordura, inadequada ingestão de frutas e legumes, excesso de peso, obesidade, consumo nocivo de álcool, sedentarismo, *stress* psicológico, determinantes socioeconómicos e inadequado acesso aos serviços de saúde. Também o consumo de

tabaco, a inatividade física e outras doenças como a diabetes *mellitus*, são fatores de risco (Organização Mundial de Saúde, 2014).

Este aumento da esperança de vida, juntamente com o aumento de população com doenças cardiovasculares, tem vindo a resultar num significativo aumento da população com necessidade de terapêutica anticoagulante (Margarida & Ferreira, 2012).

Os anticoagulantes são principalmente utilizados no tratamento e profilaxia da embolia pulmonar, fibrilhação auricular, válvula artificial, acidente vascular cerebral, trombose venosa profunda ou arterial, enfarte agudo do miocárdio, entre outras patologias sistémicas (Araujo, Vinicius, Alvarenga, & Alvarenga, 2010). Estes dividem-se em anticoagulantes: de uso parentérico, como as heparinas clássicas ou não-fractionadas (HNF), as heparinas de baixo peso molecular (HBPM) e o fondaparinux; e orais, como a varfarina, acenocumarol, dabigatrano, rivaroxabano, apixabano, edoxabano e betrixabano (Altman, 2014; Eikelboom & Weitz, 2010; Infarmed, 2013; Machado, 2014).

Durante vários anos, os únicos fármacos anticoagulantes disponíveis eram os antagonistas da vitamina K (varfarina e acenocumarol), as heparinas e mais tarde o fondaparinux (Sarmiento Gonçalves, 2010). Porém, estes têm algumas limitações, como farmacodinâmica e farmacocinética pouco previsível, uma janela terapêutica estreita, início de ação lento, múltiplas interações medicamentosas e alimentares e uma considerável variabilidade intra e inter-individual na relação entre a dose administrada e o respetivo efeito anticoagulante. Para além disto, exigem a monitorização através do Índice Normatizado Internacional (INR), o que acarreta mais tempo despendido e um acréscimo de custos para os sistemas de saúde (Eikelboom & Weitz, 2010; Machado, 2014; Ministro & Evangelista, 2012). Posto isto, nos últimos anos têm-se vindo a desenvolver novos anticoagulantes orais inibidores seletivos dos fatores de coagulação, como o dabigatrano (inibidor direto da trombina – fator IIa), o rivaroxabano, apixabano, edoxabano e betrixabano (inibidores do fator Xa), (Eikelboom & Weitz, 2010).

Os novos anticoagulantes têm vantagens relativamente aos fármacos mais usualmente escolhidos como o seu rápido início de ação, a ampla margem terapêutica, o efeito anticoagulante previsível, a ação específica de enzimas da coagulação e as poucas interações medicamentosas e alimentares. Estas características fazem com que haja uma facilidade de utilização destes fármacos pois não é necessária a sua monitorização de

rotina, não são necessárias tantas precauções relativamente à dieta e aos fármacos usados concomitantemente (Eikelboom & Weitz, 2010; Machado, 2014).

Como falado anteriormente, a maioria dos pacientes com indicação para terapia com anticoagulantes orais pertence a uma faixa etária mais avançada. Esta é também caracterizada pela alta incidência de patologias orais com necessidade de intervenção cirúrgica (Al-Mubarak, Rass, Alsuweyd, Alabdulaaly, & Ciancio, 2006). De modo a não colocar o paciente em risco, vários protocolos de atendimento têm vindo a ser sugeridos e incluem desde a interrupção completa do medicamento anticoagulante, a sua redução ou a sua substituição pela heparina, até à manutenção da terapêutica anticoagulante sem alteração, com ênfase na utilização de hemostáticos locais (Dantas, Deboni, & Piratininga, 2009). É então necessário que o clínico consiga pesar, para cada caso, dois fatores importantes: o risco hemorrágico aumentado associado aos procedimentos estomatológicos, relativamente ao risco acrescido de fenómenos tromboembólicos aquando da interrupção da terapêutica anticoagulante (Antonio et al., 2008; Martínez-Sanz, Brescó-Salinas, Berini-Aytés, & Gay-Escoda, 1998). Para além disso é também crucial saber identificar as possíveis interações medicamentosas entre os anticoagulantes que fazem parte da terapêutica do paciente e os fármacos normalmente prescritos pelo médico dentista, como os analgésicos, os anti-inflamatórios não esteroides (AINE's), antifúngicos, antibacterianos (como tetraciclinas e cefalosporinas), (Firriolo & Hupp, 2012; Infarmed, 2013).

Com esta revisão, pretende-se reunir informação acerca dos diferentes tipos e gerações de anticoagulantes, comparando-os, e perceber quais as suas implicações na prática clínica odontológica. Haverá vantagens no modo de atuação perante um paciente medicado com anticoagulantes da nova geração? Qual será a melhor maneira de atuar perante um paciente medicado com fármacos anticoagulantes?

Desenvolvimento

Capítulo I – Envelhecimento da população e implicações associadas

As melhorias no nível de vida da população – traduzidas pela urbanização das cidades, a elevação dos níveis de higiene pessoal e condições sanitárias em geral, e melhoria das condições ambientais no trabalho e nas residências – têm resultado num aumento da esperança de vida. Isto traduz-se na diminuição da taxa de mortalidade que se tem observado, e conjugado com a diminuição das taxas de natalidade, tem levado ao aumento da população idosa (Eneide Leitão de Almeida, Adas Saliba Moimaz, Adas Saliba Garbin, & Adas Saliba, 2004; Kalache et al., 1987).

Deste modo, é fundamental que o médico dentista, e qualquer profissional de saúde, tenha sensibilidade social e tenha um perfil voltado para os aspetos humanos e éticos, quando estamos perante um paciente numa faixa etária mais avançada. Embora a velhice em si seja um conceito social, cultural e não natural, este influencia o envelhecimento, que é um processo de transformação irreversível e natural que ocorre ao longo de toda a vida. Caracteriza-se pelas modificações morfológicas, fisiológicas, bioquímicas e psicológicas decorrentes do desenvolvimento humano. É possível que haja um envelhecimento saudável, enfrentando todas estas modificações com saúde e com o adequado acesso aos serviços de saúde, no entanto há naturalmente uma diminuição na capacidade de defesa no organismo do idoso, expondo este a uma maior suscetibilidade de adoecer (Eneide Leitão de Almeida et al., 2004). O idoso torna-se mais vulnerável a doenças degenerativas de começo insidioso, como é o exemplo das doenças cardiovasculares e cerebrovasculares – pois com o avançar da idade, o sistema cardiovascular passa por uma série de alterações, como a arteriosclerose, diminuição da distensibilidade da aorta e das grandes artérias, comprometimento da condução cardíaca e redução na função barorreceptora, o cancro, os transtornos mentais, e estados patológicos que afetam o sistema locomotor e os sentidos (Zaslavsky & Gus, 2002). As doenças comuns de idades avançadas são, normalmente, crónicas, múltiplas e exigem acompanhamento constante, medicação contínua e exames periódicos (Kalache et al., 1987; Lima-costa, 2003)).

Segundo o relatório do estado global em relação às doenças não-transmissíveis, publicado pela Organização Mundial de Saúde (OMS) em 2014, o grupo de doenças

cardiovasculares é uma das maiores preocupações, sendo que em 2012 foram registadas cerca de 17,5 milhões de mortes por motivos cardiovasculares – 7,4 milhões corresponderam a mortes devido a ataques cardíacos (doença cardíaca isquémica) e 6,7 milhões ocorreram devido a acidentes vasculares cerebrais (AVC). Na Europa, as causas mais frequentes de morte e hospitalização, são as doenças cardiovasculares de origem aterosclerótica, como o acidente vascular cerebral, a doença cardíaca isquémica e a insuficiência cardíaca (Macedo et al., 2008)

Apesar de, nos países desenvolvidos, a mortalidade por razões cardiovasculares ter diminuído devido a medidas governamentais que facilitam a adoção de melhores estilos de vida e igualdade nos cuidados de saúde, a situação a nível global continua a ser preocupante e está previsto o aumento do número de casos de morte por doença cardiovascular de 17,5 milhões em 2012, para 22,2 milhões até 2030. É importante que haja um fácil acesso aos serviços de saúde, acessibilidade aos testes laboratoriais e aos fármacos, adesão à terapêutica implementada e aconselhamento, de modo a garantir uma prevenção eficaz da doença e garantir que pessoas com doença já estabelecida tenham acesso e adiram à terapêutica farmacológica de que necessitam (Organização Mundial de Saude, 2014).

De modo a conseguirmos atuar no campo da prevenção, devemos ter em atenção alguns fatores de risco associados ao surgimento ou agravamento das doenças cardíacas, como a obesidade, a hipertensão arterial, o sedentarismo e o tabagismo. Estudos recentes realizados por Santos & Moura Pereira (2014), revelam que a obesidade em Portugal tem prevalência de 20,9% em homens e 23,4% em mulheres, sendo esta considerada elevada, e o mesmo estudo revelou que a prevalência de hipertensão arterial no nosso país é de 42,2% na população adulta (Mendes, Alves, Alves, Siqueira, & Freire, 2006; Organização Mundial de Saude, 2014).

Sendo a hipertensão arterial (pressão arterial sistólica e/ou diastólica com valores maiores ou iguais a 140/80 mmHg) um dos mais importantes fatores de risco para as doenças cardiovasculares é importante que a população esteja ciente de quais os fatores que a agravam, como: excessivo consumo de sal, excessivo consumo de gordura, consumo desordenado de café, inadequada ingestão de frutas e legumes, excesso de peso, obesidade, consumo nocivo de álcool, sedentarismo, *stress* psicológico, determinantes

socioeconómicos e inadequado acesso aos serviços de saúde (Caetano, Costa, Santos, & Soares, 2008; Organização Mundial de Saude, 2014).

Também com o decorrer da idade ocorrem determinadas modificações nos sistemas vasculares e hemostáticos, como alterações nas plaquetas, na coagulação e nos fatores fibrinolíticos, que aumentam o risco de episódios trombóticos na população idosa (Rodak, Fritsma, & Keohane, 2012).

Capítulo II – Fisiologia da coagulação sanguínea

2.1 - Mecanismo da coagulação – Hemóstase

Sempre que um vaso é rompido ou seccionado, o nosso organismo reage na tentativa de provocar hemostasia – prevenção da perda sanguínea – através de diversos mecanismos como a contração vascular, a formação de um tampão de plaquetas, a formação de um coágulo sanguíneo (como resultado da coagulação do sangue) e eventual crescimento de tecido fibroso no coágulo (Guyton & Hall, 2011). Desta forma, é mantida a integridade do vaso sanguíneo e mantida a fluidez da circulação sanguínea (Machado, 2014).

Imediatamente após o trauma na parede do vaso sanguíneo, ocorre contração do músculo liso, o que vai instantaneamente diminuir a hemorragia. Esta contração deve-se a um espasmo miogénico local, a fatores autacóides locais provenientes do tecido lesado e das plaquetas sanguíneas, e devido a reflexos nervosos que são iniciados através de impulsos nervosos de dor ou outro tipo de impulsos sensoriais, originados pelo tecido lesado ou tecidos próximos. Quanto maior for o trauma a que o vaso é submetido, maior será o grau de espasmo vascular. Este pode durar minutos ou horas enquanto as plaquetas e a coagulação sanguínea atuam (Guyton & Hall, 2011).

Em pequenos vasos, as plaquetas são responsáveis por praticamente toda a vasoconstrição através da libertação de uma substância vasoconstritora, o tromboxano A₂. As plaquetas, também chamadas trombócitos, são pequenos discos de 1-4 micrómetros de diâmetro, que se formam na medula óssea a partir dos megacariócitos (células extremamente grandes formadas na medula óssea). Os megacariócitos fragmentam-se nestes minúsculos discos, na medula óssea ou no momento em que são comprimidos nos capilares. Apesar das plaquetas não possuírem núcleo nem se reproduzirem, apresentam características funcionais de células completas, como o facto de possuírem moléculas de actina e miosina, trombostenina, resíduos do retículo endoplasmático e do complexo de Golgi, o facto de serem capazes de produzir trifosfato de adenosina (ATP) e difosfato de adenosina (ADP) e prostaglandinas, e ainda o facto de possuírem fatores de crescimento. Na membrana destas, para além de existir uma camada de glicoproteínas que impede que estas adiram ao endotélio normal e favorece a aderência ao endotélio lesionado, existem também fosfolípidos que vão ativar os múltiplos

processos de coagulação. Desta forma, as plaquetas são estruturas ativas com tempo de semivida de 8-12 dias e são eliminadas pelos macrófagos. A concentração normal destas é de 150.000-300.000 por microlitro de sangue (Guyton & Hall, 2011).

Chegamos assim ao 3º mecanismo para a hemostasia, a coagulação sanguínea também chamada de hemostasia secundária (Rodak, Fritsma, & Keohane, 2012). Esta é iniciada devido a substâncias que provém da parede vascular traumatizada, das plaquetas e ainda das proteínas sanguíneas. Se a rutura do vaso não for muito extensa, após 3-6 minutos toda a abertura é ocupada pelo coágulo sanguíneo. Após 20 minutos começa a haver retração do coágulo provocando maior fechamento da rutura (Guyton & Hall, 2011).

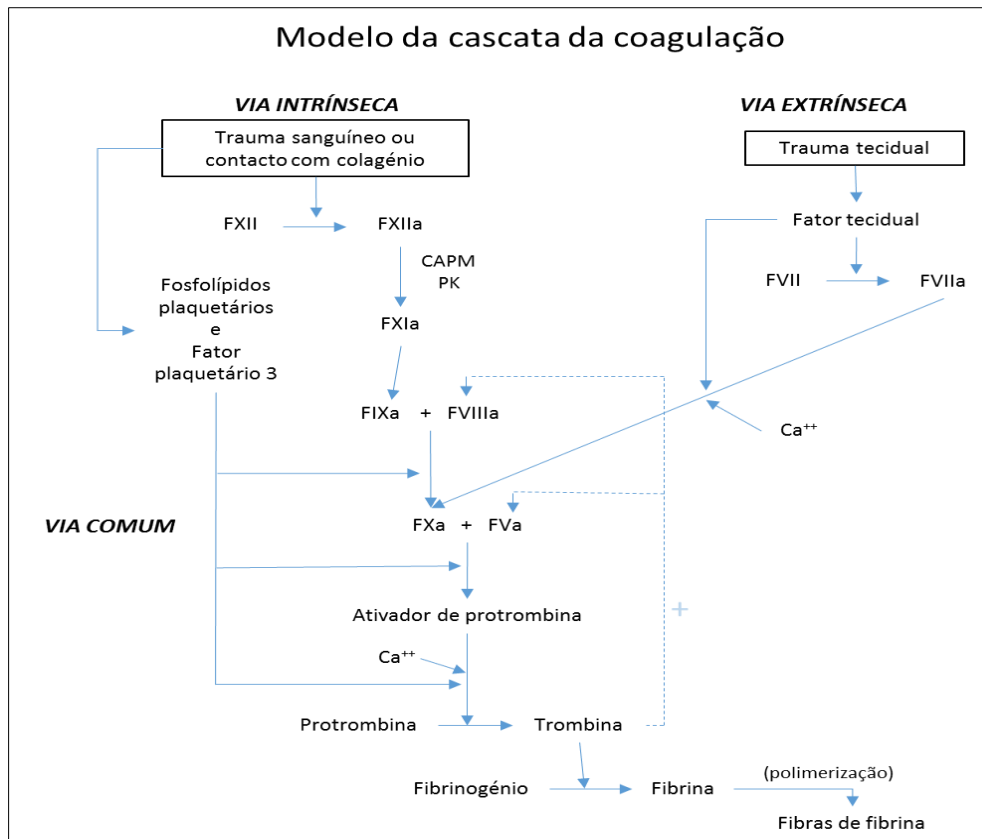
Foram encontradas no sangue mais de cinquenta substâncias que causam ou afetam a coagulação sanguínea – algumas promovem a coagulação e são chamadas de *pró-coagulantes*, e outras inibem a coagulação e são chamadas *anticoagulantes*. Segundo Guyton & Hall (2011), a coagulação ou a não-coagulação depende do equilíbrio entre esses dois grupos de substâncias. Normalmente predominam, na corrente sanguínea, os anticoagulantes que não permitem que o sangue coagule quando está em circulação nos vasos sanguíneos. No entanto, quando o vaso rompe, os pró-coagulantes da área lesada são “ativados” e vão predominar sobre os anticoagulantes, desenvolvendo-se assim o coágulo (Guyton & Hall, 2011). A antitrombina (AT), é um dos anticoagulantes endógenos, que inativa os fatores de coagulação IIa, IXa, Xa, XIa e XIIa. Também a proteína C e proteína S são anticoagulantes endógenos e vão atuar no processo de coagulação, atenuando-o, através da proteólise dos dois cofatores de Va e VIIIa (Katzung, 2007).

A coagulação sanguínea ocorre através de uma série de reações entre várias proteínas plasmáticas, também chamadas *fatores de coagulação*. Estes são designados, maioritariamente, por algarismos romanos e a sua forma ativada é representada através do algarismo romano seguido da letra “a” minúscula. (Leite Carlos & Dantas Fernandes de Sousa Freitas, 2007; Rodrigues, Castilho-Fernandes, Covas, & Fontes, 2012)

2.1.1 - Modelo da teoria da cascata da coagulação

A teoria da cascata da coagulação, proposta em 1964, por Macfarlane, Davie e Ratnoff, foi aceite durante quase cinquenta anos. Apesar de este modelo não conseguir explicar inteiramente todos os fenómenos ligados à hemostasia *in vivo*, foi a proposta mais aceite para explicar a coagulação do sangue, segundo a qual a coagulação ocorre devido a ativação proteolítica sequencial de proenzimas por protéases do plasma, resultando assim na formação de um ativador de protrombina que catalisa a conversão de protrombina em trombina que, conseqüentemente, forma fibrina através da quebra da molécula de fibrinogénio (Esquema 1), (Ferreira, Marinez, Dusse, & Carvalho, 2010; Guyton & Hall, 2011).

Esta teoria divide a coagulação em duas vias: via intrínseca (que envolve componentes presentes no espaço intravascular e inicia-se no próprio sangue) e uma via extrínseca (que envolve elementos do sangue e elementos que normalmente não estão presentes no espaço intravascular, começando com o trauma da parede vascular e dos tecidos vizinhos), que convergem para a ativação do fator X, na via comum, levando à formação de fibrina. Estas duas vias ocorrem em simultâneo, apesar da via extrínseca poder ocorrer mais rapidamente (cerca de 15 segundos para provocar coagulação) do que a via intrínseca (pode levar 1-6 minutos), (Ferreira et al., 2010; Guyton & Hall, 2011; Leite Carlos & Dantas Fernandes de Sousa Freitas, 2007).



Esquema 1 - Esquema da teoria da cascata de coagulação, proposta na década de 60, que defendia a iniciação do processo de coagulação por duas vias distintas: via intrínseca e via extrínseca. Baseado em Guyton & Hall, 2011.

Como falado anteriormente, a via extrínseca inicia-se com o trauma tecidual, e este ao entrar em contacto com o sangue provoca:

1. Libertação do fator tecidual (FT) ou tromboplastina. Este é uma proteína transmembrana de expressão ubíqua fora da vasculatura, mas normalmente, dentro dos vasos, é expressa na sua forma inativa;
2. Ativação do fator X (FXa) devido á combinação do fator tecidual com o fator VIIa - previamente ativado pelo FT- e com iões de cálcio (Ca^{++});
3. Formação do ativador de protrombina. O fator Xa combinado com os fosfolípidos plaquetários (libertados pelas plaquetas) e com o fator Va, forma um complexo chamado ativador de protrombina.

4. Conversão de protrombina em trombina. O complexo ativador de protrombina, combinado com íons de cálcio, vai converter a protrombina em trombina (Guyton & Hall, 2011; Katzung, 2007; Rodrigues et al., 2012)

O segundo mecanismo para a formação do ativador de protrombina é a via intrínseca, que se inicia com o trauma do próprio sangue ou com a exposição do sangue ao colagénio da parede traumatizada. O trauma sanguíneo ou o contacto com o colagénio provoca:

1. Ativação do fator XII (FXIIa) e libertação de fosfolípidos das plaquetas que contém uma lipoproteína chamada fator plaquetário 3;

2. Ativação do fator XI (FXIa). O fator XIIa ativado, juntamente com cininogénio de alto peso molecular (CAPM) e pré-calicreína (PK), vai atuar enzimaticamente sobre o fator XI ativando-o;

3. Ativação do fator IX (FIXa). O fator XIa vai ativar enzimaticamente o fator IX;

4. Ativação do fator X (FXa). Esta ativação ocorre devido a junção do fator VIII ativado (FVIIIa), fator IXa, fosfolípidos plaquetários e o fator plaquetário 3;

5. Formação do ativador de protrombina. Esta etapa corresponde á última etapa da via extrínseca, originando assim a via comum onde as duas se encontram (Guyton & Hall, 2011; Rodrigues et al., 2012).

Após a sequência inicial de reações que nos levam a entender a formação do ativador de protrombina, temos a chamada via comum, que corresponde a formação de trombina através desse complexo ativador. Nesta via ocorre:

1. Conversão da protrombina (FII) em trombina (FIIa). A protrombina é uma proteína plasmática (alfa 2-globulina), instável, que se divide facilmente em compostos menores. É produzida no fígado e a sua ativação depende da vitamina K. A protrombina vai então ser convertida em trombina através do ativador de protrombina e íons de cálcio. Uma vez formada a trombina, esta vai ativar mais fator V (FVa) através de um mecanismo de *feedback* positivo, tornando-o num potente acelerador adicional da ativação de protrombina.

2. Conversão do fibrinogénio em fibrina. A trombina é uma enzima proteica, com quase metade do peso molecular da protrombina, que vai atuar no

fibrinogénio (proteína de alto peso molecular produzida no fígado) removendo os 4 peptídeos de baixo peso molecular de cada molécula de fibrinogénio, formando assim a molécula de monómero de fibrina.

3. Formação de Fibras de fibrina. A fibrina tem capacidade automática de se polimerizar com outros monómeros de fibrina, formando assim fibras de fibrina. As inúmeras longas fibras de fibrina, resultantes deste processo, vão formar o retículo do coágulo. A trombina é ainda responsável pela ativação do fator estabilizador de fibrina, libertado pelas plaquetas retidas no coágulo, que fortalece o retículo do coágulo formando ligações covalentes entre as fibras de fibrina adjacentes (Guyton & Hall, 2011).

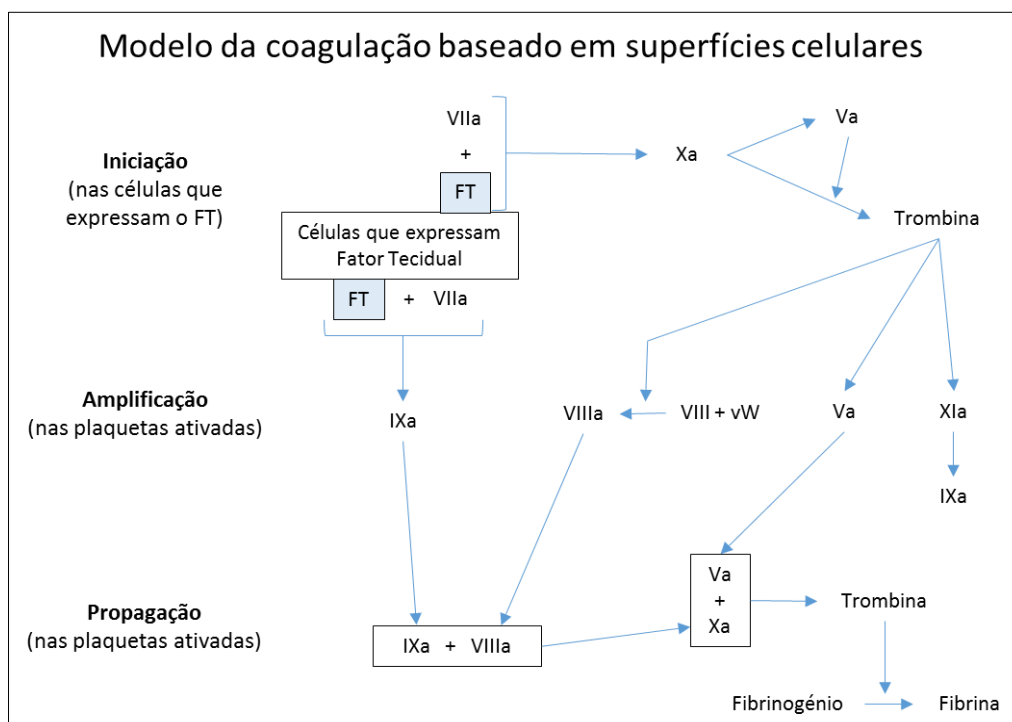
O coágulo está então formado por uma malha de fibras de fibrina que retém células sanguíneas, plaquetas e plasma. Após a sua formação, este retrai e expelle a maior parte do líquido que contém. Esse líquido é chamado soro e difere do plasma por já não conter fibrinogénio nem fatores de coagulação previamente eliminados. Nesta fase as plaquetas têm grande importância pois promovem uma maior retração devido a ativação da trombostenina, da actina e da miosina (proteínas contrácteis). Esta etapa é também ativada e acelerada pela trombina e pelos iões de cálcio que são libertados pelas plaquetas. Esta retração promove a tração dos bordos da zona traumatizada aumentando a hemostasia (Guyton & Hall, 2011).

Apesar deste conceito de “cascata” da coagulação ter sido bem aceite durante vários anos e ter promovido um avanço significativo no entendimento do processo de coagulação, estudos experimentais e clínicos, refletiram que esta teoria não reflete totalmente os eventos da hemostasia *in vivo*. Um dos exemplos que não se conseguiu explicar, através da teoria até há pouco tempo aceite, foi o facto da deficiência do fator XII, pré-caliceína ou cininogénio de alto peso molecular prolongarem o tempo de tromboplastina parcial ativado (TTPa) mas não causarem sangramento, apesar de, por outro lado, a deficiência do fator IX causa hemofilia B e um sangramento clínico grave. Posto isto, através deste modelo de cascata da coagulação, não conseguimos explicar porque a ativação do fator X pela via extrínseca não é capaz de compensar o comprometimento da via intrínseca pela falta do fator VIII (hemofilia A) ou do fator IX (hemofilia B), (Ferreira et al., 2010; Rodrigues et al., 2012).

Foi então desenvolvido um modelo que explica os eventos da hemostasia baseado em superfícies celulares. Modelo esse que enfatiza a interação dos fatores de coagulação com superfícies celulares específicas, e parece ser capaz de responder a muitas questões até então não entendidas (Ferreira et al., 2010).

2.1.2 - Modelo da coagulação baseado em superfícies celulares

Este modelo defende que as duas vias da coagulação até agora aceites não são independentes, mas sim, muito interdependentes. Estudos recentes reconhecem que há uma grande contribuição de células específicas na regulação da hemóstase, e descrevem a interação de dois tipos de células: as plaquetas, presentes na circulação sanguínea, e células extravasculares que contém o fator tecidual. O fator tecidual não está expresso nas células endoteliais, mas está presente nas membranas das células em redor do leito vascular, como células do músculo liso e fibroblastos. Desta forma, vamos ter exposição do FT na circulação sanguínea, quando ocorre lesão endotelial ou de células vizinhas, ou através da ativação de células endoteliais ou monócitos. São descritas três fases sobrepostas: iniciação, amplificação e propagação (Esquema.2), (Ferreira et al., 2010; Rodak, Fritsma, & Keohane, 2012).



Esquema 2 - Esquema do modelo da coagulação baseado em superfícies celulares. Baseado em Ferreira et al., 2010.

A fase de iniciação do processo de coagulação ocorre quando as células que expressam o FT (fibroblastos e outras células subendoteliais) entram em contacto com os componentes sanguíneos no local da lesão. Sendo assim, o FT, quando em contacto com componentes sanguíneos, ativa o FIX e ativa o FVII. O complexo FT/FVIIa ativa pequenas porções de FIX e FX. O FXa, por sua vez vai ativar o FV e a combinação destes dois fatores vai gerar uma quantidade limitada de trombina, que não é suficiente para originar um coágulo. Acredita-se que as reações responsáveis pela iniciação da coagulação, ocorrem constantemente fora do espaço vascular em indivíduos saudáveis, pois sabe-se que os fatores de coagulação, como o FVII, FX e protrombina, são capazes de percorrer espaços entre tecidos, passando desta forma para fora do espaço vascular. Com base nisto, foi proposto que esta fase de iniciação permanece continuamente ativa gerando pequenas quantidades de trombina no espaço extravascular, independentemente da presença de lesão. No entanto, apenas ocorre coagulação quando ocorre lesão vascular, permitindo que as plaquetas e o FVIII (ligado ao fator de von Willebrand - FvW) entrem em contacto com o tecido extravascular, onde se aderem às células que expressam o FT (Ferreira et al., 2010; Rodak, Fritsma, & Keohane, 2012; Rodrigues et al., 2012).

A fase de amplificação ocorre quando há lesão vascular, onde as plaquetas e o complexo FVIII/FvW passam para o espaço extravascular e ao entrarem em contacto com o colagénio, tornam-se parcialmente ativadas. Esta ativação parcial resulta na formação de um tampão plaquetário responsável pela hemostasia primária. A trombina previamente formada na fase de iniciação, vai entrar em contacto com as plaquetas e o complexo FVIII/FvW, iniciando a fase de amplificação, onde é consolidado o tampão plaquetário inicial, resultando na hemostasia secundária. As plaquetas parcialmente ativadas pelo colagénio e pela trombina vão ter uma grande atividade pró-coagulante (Ferreira et al., 2010). Nesta fase a trombina ativa o FV, o FVIII (fazendo com que este se desassocie do fator vW), e o FXI. Por sua vez, o FXIa vai ativar o FIX (Ferreira et al., 2010; Rodak, Fritsma, & Keohane, 2012; Rodrigues et al., 2012)

A ativação do FXI pela trombina, na superfície das plaquetas, explica o porquê do FXII não ser necessário para a hemostasia normal (Ferreira et al., 2010).

Na fase de propagação as reações ocorrem na superfície das plaquetas já ativadas, que neste momento têm todas as condições para iniciar a coagulação. O FXIa ao ligar-se às plaquetas ativadas vai ativar o FIX. Esse FIXa, juntamente com o FIX ativado na fase

de iniciação devido á união do FT com o FVIIa, vai-se ligar ao FVIIIa, formando um complexo que ativa o FX. Este FXa ao ligar-se ao FVa (ativado na fase de amplificação) forma um complexo que ativa a protrombina em trombina. A molécula de trombina vai então clivar a molécula de fibrinogénio originando monómeros de fibrina (Ferreira et al., 2010; Rodak, Fritsma, & Keohane, 2012; Rodrigues et al., 2012).

Alguns autores defendem ainda uma quarta fase, a fase de finalização, que ocorre após a formação do coágulo de fibrina. É importante que esse coágulo formado se limite apenas á area lesionada para evitar a oclusão trombótica do vaso. Para tal vai haver intervenção de quatro anticoagulantes naturais: o inibidor da via do fator tecidual (TFPI), a proteína C (PC), a proteína S (PS) e a antitrombina (AT), (Ferreira et al., 2010).

O inibidor da via do fator tecidual é uma proteína secretada pelo endotélio e vai atuar no fator tecidual, no FVIIa e no FXa, inativando-os, através do complexo quaternário que forma (FT/FVIIa/FXa/TFPI), (Ferreira et al., 2010).

As proteínas C e S vao atuar sobre os cofatores procoagulantes FVa e FVIIIa, inativando-os. A proteína C é uma glicoproteína plasmática dependente da vitamina K. Esta é ativada pela trombina, promovendo a inibição dos fatores FVa e FVIIIa. A atividade desta proteína vai estar aumentada pela porção livre de proteína S no plasma humano, que é cerca de 30% da quantidade total de proteína S (Ferreira et al., 2010).

Temos ainda a antitrombina que vai inibir a trombina, o FIXa, o FXa, o FXIa e o FXIIa. Esta liga-se com alta afinidade aos glicosaminoglicanos produzidos pelas células endoteliais, inativando rapidamente a trombina (Ferreira et al., 2010).

2.1.3 - Fibrinólise ou hemostasia terciária

O evento final da hemostasia é a fibrinólise, que consiste na lenta digestão e remoção do coágulo de fibrina à medida que vai ocorrendo cicatrização. O plasminogénio está ligado à fibrina durante o processo de coagulação e é ativado pelo ativador de plasminogénio tecidual (t-PA) tornando-se numa serina protéase, a plasmina. A plasmina lentamente vai dissolvendo o coágulo, limitando a sua extensão, através da digestão proteolítica da fibrina (Rodak, Fritsma, & Keohane, 2012; Rodrigues et al., 2012).

2.2 – Testes laboratoriais da hemostasia

A solicitação do coagulograma tem grande importância no pré-operatório de qualquer cirurgia, principalmente em cirurgias maiores. O coagulograma do paciente com manifestações hemorrágicas deteta alterações tanto da hemostasia primária, como da secundária (coagulação sanguínea), recorrendo a diferentes testes para obter os resultados da avaliação laboratorial da hemostasia. O coagulograma é composto por:

- Tempo de hemorragia (TH)
- Tempo de coagulação (TC)
- Tempo de protrombina ativada (TP ou TAP)
- Tempo de protrombina parcial ativada (TTPa)
- *International Normalized Ratio* (INR) ou Índice de Normalização Internacional

Através do coagulograma podemos avaliar qualitativamente e quantitativamente as plaquetas, ou seja, a qualidade e o poder de coagulação do paciente (Tabela 1), (Olívia Ferreira do Amaral et al., 2014).

2.2.1 – Tempo de Hemorragia

Este exame vai medir o tempo que, após uma incisão cutânea padronizada, o sangramento leva a parar devido a formação de um tampão plaquetário. Fornece-nos assim informação acerca da função plaquetária e do número de plaquetas. O tempo de hemorragia vai ser prolongado em pacientes com anormalidades nas plaquetas, porém, se o número de plaquetas estiver diminuído mas acima de $100.000/\text{mm}^3$, o tempo de hemorragia encontra-se normal. Em geral, a faixa normal de tempo de hemorragia situa-se entre 3 a 7 minutos (Olívia Ferreira do Amaral et al., 2014).

2.2.2 – Tempo de Coagulação

O tempo de coagulação normal é cerca de 3 a 9 minutos. No entanto, este teste tem baixa sensibilidade e tem reprodutibilidade muito variável, como tal é normalmente substituído pelo teste do tempo de tromboplastina parcial ativado, que fornece um resultado mais fidedigno (Olívia Ferreira do Amaral et al., 2014).

2.2.3 – Tempo de Protrombina ativada

Este exame avalia os níveis de procoagulantes envolvidos na fase de iniciação da coagulação, ou seja, dá-nos informação acerca do tempo que o plasma leva para formar o coágulo. O tempo de protrombina ativada normal é geralmente de 11 a 15 segundos. Quando obtemos resultados dentro dos valores normais, podemos concluir que temos níveis normais de fator VII, fator V, fator X, protrombina e fibrinogénio. Quando temos um tempo de protrombina prolongado, podemos ter uma coagulação e um sangramento pós-operatório anormal. Quando obtemos resultados acima de 16,5 segundos, estamos perante um risco agravado de sangramento grave (Ferreira et al., 2010; Olívia Ferreira do Amaral et al., 2014).

2.2.4 – Tempo de Tromboplastina Parcial ativada

Este exame avalia os níveis de procoagulantes envolvidos na produção de grande quantidade de trombina na superfície das plaquetas ativadas, gerada durante a fase de propagação. O tempo de tromboplastina parcial ativada normal é geralmente de 25 a 40 segundos. Se tivermos um prolongamento de 5 a 40 segundos acima do limite normal, podemos ter associação a anormalidades hemorrágicas leves. No entanto, se o prolongamento for maior, pode estar associado a um sangramento significativo (Ferreira et al., 2010; Olívia Ferreira do Amaral et al., 2014).

2.2.5 – Índice de Normalização Internacional

Este teste foi introduzido no início dos anos 80 e foi aceite mundialmente. Posteriormente foi adotado pela Organização Mundial de Saúde (OMS), o que resultou numa maior segurança e eficácia do tratamento anticoagulante oral. É o único teste utilizado para a avaliação do uso de anticoagulantes orais clássicos. Isto porque, outros testes, como o tempo de coagulação (TC), o tempo de protrombina (TP) e o tempo de tromboplastina parcial (TTP), apesar de terem sido os testes *standart* para a avaliação dos níveis de coagulação durante muitos anos, o INR veio mostrar resultados mais fiáveis e por isso passou a ser o teste de eleição. (Olívia Ferreira do Amaral et al., 2014; Poller, 2004; Pototski & Amenábar, 2007).

O INR é calculado a partir da razão entre o tempo de protrombina do sangue recolhido do paciente e o tempo de protrombina normal consoante a média (definido pela

OMS), elevado ao valor do índice de sensibilidade internacional (ISI). $INR = (TP \text{ paciente} / TP \text{ normal})^{ISI}$. O ISI baseia-se na avaliação quantitativa da resposta da tromboplastina em comparação com a de referência. (Araujo et al., 2010; Machado, 2014; Pototski & Amenábar, 2007).

Os pacientes que não fazem qualquer tipo de terapêutica anticoagulante ou antiagregante, ou que não sofram de patologias hepáticas, devem possuir um valor de INR entre 0,9 e 1,0. Pacientes anticoagulados e com um INR menor de 2,0 estão insuficientemente anticoagulados para a sua patologia mas têm baixo risco de hemorragias incontroláveis em exodontias ou cirurgia oral minor; com um INR de valores entre 2,0-3,0, estes pacientes estão suficientemente anticoagulados para a sua patologia mas apresentam médio risco de hemorragias incontroláveis em exodontias e cirurgia oral minor. Já os pacientes anticoagulados e com valores de INR maiores que 3,0 ou 3,5 já são considerados pacientes supra coagulados para a sua patologia e correm riscos mesmo sem ocorrência de cirurgia, como tal não devem manter esses níveis. Para além disso, pacientes com valores acima de 3,0 representam alto risco de hemorragia incontrolável em exodontias e cirurgias minor (Olívia Ferreira do Amaral et al., 2014).

Exames	Valores
Tempo de hemorragia (TH)	3 a 7 minutos
Tempo de coagulação (TC)	3 a 9 minutos
Tempo de protrombina ativada (TP)	11 a 15 segundos
Tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa)	25 a 40 segundos
Índice de normalização internacional (INR)	INR normal – 0,9 a 1,0 INR menor que 2,0 – Baixo risco INR entre 2,0 e 3,0 – Médio risco INR maior que 3,0 – Alto risco

Tabela 1 - Coagulograma. Baseado em Olívia Ferreira do Amaral et al., 2014.

Capítulo III – Terapêutica Anticoagulante

Em Portugal, as doenças do aparelho circulatório, como as doenças cerebrovasculares e a doença isquémica cardíaca, encontram-se entre as principais causas de morbidade, invalidez e mortalidade (Brandão, Pimentel, Silva, & Cardoso, 2008).

O aumento da esperança de vida, juntamente com o aumento de população com doenças cardiovasculares, tem vindo a resultar num significativo aumento da população com necessidade de terapêutica anticoagulante (Margarida & Ferreira, 2012).

A terapêutica anticoagulante tem como objetivo a administração de um fármaco de modo a prevenir a formação de um coágulo ou o seu aumento, sem que haja complicações hemorrágicas graves (Machado, 2014). Agem então, aumentando o tempo de coagulação sanguínea do indivíduo (Pelegrino, Bolela, Almeida Corbi, Carvalho, & Dantas, 2014). As indicações para o uso deste tipo de terapêutica são as seguintes: profilaxia primária e tratamento da trombose venosa profunda e do tromboembolismo profundo; prevenção secundária da cardiopatia isquémica; patologia valvular mitral e patologia valvular aórtica; próteses biológicas e próteses mecânicas; cardiomiopatia dilatada; síndrome coronário agudo; fibrilhação auricular sem valvulopatia; e doença arterial periférica aguda após *bypass* infrainguinal (Machado, 2014).

O anticoagulante ideal é aquele que demonstra ser altamente eficaz na prevenção e tratamento de eventos tromboembólicos, é seguro, tem baixa taxa de eventos hemorrágicos, fácil reversibilidade com ou sem antídoto, início de ação rápido e um tempo de semi-vida curto, dose-resposta e farmacocinética previsível, amplo espectro terapêutico, administração por via oral, sem necessidade de ajuste posológico, inexistência da obrigação da monitorização da coagulação, ausência de interações medicamentosas ou alimentares e custo-eficaz (Godinho André da Graça Oliveira, 2012; Machado, 2014; Margarida & Ferreira, 2012).

3.1 – História da terapêutica anticoagulante

Na primeira metade do século XX foi descoberta a farmacoterapêutica dos distúrbios trombóticos por McLean, em 1916, que descobre a “heparina”. Em 1920, o cientista Henrik Dam descobriu que a ausência de vitamina K provocava uma doença hemorrágica em pintainhos e que estes evidenciavam baixos níveis plasmáticos de

protrombina. A terapêutica anticoagulante oral surge então em 1942 quando Karl Paul Link, da Universidade de Wisconsin, conseguiu isolar a cumarina a partir de dicumarol, molécula derivada de uma planta chamada “trevo doce”, que se verificou que provocava hemorragia no gado que se alimentava dessas plantas. Foi então, em 1948, introduzido pela Wisconsin Alumni Research Foundation (WARF) um análogo sintético do dicumarol, designado por varfarina. A varfarina exerce efeito através da inibição da ativação da vitamina K. Este fármaco (antagonista da vitamina K), inicialmente usado como raticida, tem sido o pilar da terapêutica anticoagulante desde 1954 até aos dias de hoje (Machado, 2014; Margarida & Ferreira, 2012).

Segundo Machado (2014), cronologicamente: na década de 1930 aparecem as heparinas; na década de 40 os antagonistas da vitamina K; na década de 80 as heparinas de baixo peso molecular (HBPM); na década de 90 os inibidores diretos de trombina; no ano 2002 aparecem os inibidores indiretos do fator Xa; em 2004 os antitrombóticos orais; e finalmente em 2008 aparecem os anticoagulantes orais anti-Xa.

Durante mais de 50 anos, os antagonistas da vitamina K foram os únicos anticoagulantes orais de uso clínico para a prevenção e tratamento das diferentes doenças trombóticas. No entanto este grupo de fármacos apresenta algumas limitações que dificultam a sua utilização. Posto isto, foram feitos vários estudos e desenvolveram-se, ao longo da última década, novos fármacos anticoagulantes que têm como alvo fatores da coagulação específicos, como a trombina (dabigatran) e o fator Xa (rivaroxabano, apixabano e edoxabano). Estes estão, ainda, sujeitos a diversos ensaios clínicos com o objetivo de avaliar a sua segurança e eficácia, individualmente e em comparação com os AVK, nomeadamente, com a varfarina (Eikelboom & Weitz, 2010; Machado, 2014; Ministro & Evangelista, 2012).

3.2 – Patologias com indicação para a terapêutica anticoagulante

A hemóstase é um processo dinâmico cujo objetivo é a manutenção da integridade dos vasos sanguíneos e a fluidez da circulação sanguínea. Quando ocorre uma ativação patológica deste processo, com produção excessiva de trombina, vai ser iniciado o fenómeno de trombose (Machado, 2014).

3.2.1 – Tromboembolismo venoso

A trombose inicia-se no local da lesão endotelial onde ocorre a agregação plaquetária e a formação de fibrina de forma patológica. Quando essa massa chamada de “trombo” se desprende ou quebra, resulta na formação de um êmbolo ou pequenos êmbolos, respetivamente (Godinho André da Graça Oliveira, 2012).

A principal consequência da formação dos tromboembolos acontece quando o êmbolo, ao desprender-se e deslocar-se até outra zona do sistema vascular, fica preso num pequeno vaso causando a sua oclusão e, conseqüentemente, causando isquemia ou enfarte do tecido circundante. O tromboembolismo venoso (TEV) ocorre na maioria das vezes nas veias profundas das pernas, coxa e pélvis (Godinho André da Graça Oliveira, 2012).

O tromboembolismo venoso compreende a trombose venosa profunda (TVP), a embolia pulmonar ou ambos. É a terceira alteração cardiovascular mais comum, após o EAM e o AVC, sendo uma das principais causas de morbimortalidade. Esta condição é altamente fatal mas ainda é possível preveni-la e tratá-la com o uso de terapia anticoagulante. Apesar de as heparinas e os AVK serem bastante eficazes no tratamento e redução de risco desta condição, o seu uso está comprometido devido às limitações risco-benefício (Godinho André da Graça Oliveira, 2012; Machado, 2014).

3.2.2 – Fibrilhação auricular

As arritmias são distúrbios do ritmo normal do coração, podendo ter origem nas aurículas ou nos ventrículos. Quando estas arritmias são significativas, aumentam o risco de angina, de EAM, insuficiências cardíaca congestiva, crises passageiras de isquemia e AVC (Barros, Gaujac, Trento, & Andrade, 2011).

A fibrilhação auricular (FA) é a arritmia cardíaca mais comum na prática clínica. Encontra-se associada a uma significativa morbidade e mortalidade devido a acidente vascular cerebral (AVC), tromboembolismo e insuficiência cardíaca. É uma disfunção crónica da contractilidade auricular que, ao comprometer o esvaziamento do espaço auricular, vai aumentar o risco de ocorrência de um tromboembolismo. A FA é o principal fator de risco de AVC cardioembólico e o risco de AVC isquémico aumenta entre 4 a 5 vezes em pacientes com FA. O aumento da população idosa faz com que a incidência desta condição patológica, conseqüentemente, também aumente. Trata-se, assim, de um

problema crescente de saúde pública. O risco de ocorrência para a população em geral é de 1%, no entanto, o risco para a população com idade superior a 80 anos é superior a 10% (Machado, 2014).

Um dos principais objetivos do tratamento crónico da FA é prevenir o tromboembolismo e reduzir o risco de AVC. A terapêutica anticoagulante a longo prazo é comprovadamente benéfica na medida em que diminui cerca de 60% do risco de AVC em pacientes com FA não valvular e diminui mais de 90% do risco de enfarte agudo do miocárdio em indivíduos com FA (Machado, 2014).

Os fármacos anticoagulantes aprovados para este efeito são o ácido acetilsalicílico e a varfarina. No entanto, estes apresentam algumas limitações, como o aumento do risco de hemorragias *minor*. Posto isto, os novos anticoagulantes orais surgiram como alternativa aos AVK para a prevenção do AVC na FA. Temos então os inibidores orais diretos da trombina (por exemplo, o dabigatrano) e inibidores diretos orais de fator Xa (por exemplo, o rivaroxabano e o apixabano), (Machado, 2014).

3.2.3 - Síndrome coronário agudo

O síndrome coronário agudo (SCA) é a principal causa de morbilidade e mortalidade mundial e inclui duas doenças cardíacas: a angina instável e o enfarte agudo do miocárdio (EAM). A causa subjacente a esta síndrome é a aterotrombose (Machado, 2014).

A angina é uma dor no peito que resulta numa redução parcial e reversível da chegada de oxigénio ao músculo cardíaco e geralmente ocorre devido a obstrução das artérias coronárias. Muitas das vezes, a angina é desencadeada pelo *stress* ou exercício físico e é de curta duração (menos de 5 minutos), sendo aliviada pelo repouso ou após o fator desencadeante ser removido. Caso esta dor não alivie ou progrida, ou até que a angina ocorra numa situação de repouso, será então denominada de angina instável, que pode ser precursora de EAM (Barros et al., 2011).

O enfarte agudo do miocárdio, também conhecido como “ataque cardíaco” consiste na morte do músculo cardíaco devido à isquemia grave prolongada (falta de aporte sanguíneo que resulta em necrose). Quando o paciente está a passar por uma crise

de enfarte, este apresenta uma dor semelhante á da angina de peito e pode também apresentar náuseas e vômitos (Barros et al., 2011; Kumar, Abbas, Fausto, & Aster, 2010)

Neste caso, a anticoagulação oral é a mais vantajosa. Os AVK, apesar de apresentarem algumas limitações, como uma farmacodinâmica e farmacocinética imprevisível, e as múltiplas interações medicamentosas e alimentares, são os únicos anticoagulantes orais aprovados no tratamento da síndrome coronário agudo. Posto isto, é necessário haver uma monitorização regular e ajustes de doses para garantir que os efeitos anticoagulantes permanecem dentro do intervalo terapêutico (Machado, 2014).

3.2.4 – Doença valvular cardíaca

A estenose aórtica e a regurgitação mitral são as valvulopatias mais comuns em idosos. A substituição valvular aórtica é a operação mais comum da válvula cardíaca, representando 60-70% de todas as cirurgias de válvula realizadas em idosos. A segunda razão mais comum para a cirurgia valvular em idosos é a regurgitação mitral (Machado, 2014).

As válvulas mecânicas têm maior durabilidade que as válvulas bioprostéticas, mas estão associadas a uma maior risco de trombose valvular e embolia sistémica. Sendo assim, pacientes com válvulas mecânicas exigem anticoagulação oral ao longo da vida (Machado, 2014).

3.3 – Fármacos anticoagulantes

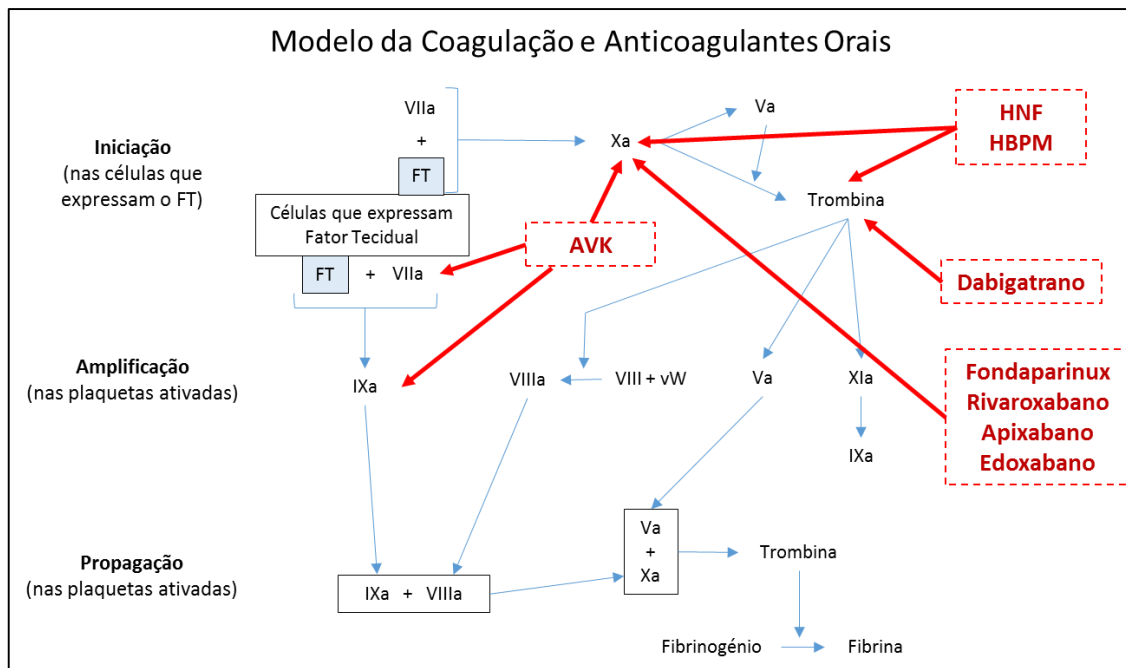
De entre da terapêutica anticoagulante temos os anticoagulantes de uso parentérico que incluem: heparina não fracionada (HNF), heparina de baixo peso molecular (HBPM: dalteparina, enoxaparina, nadroparina, parnaparina, rivaparina e tinzaparina) e o foundaparinux; e temos os anticoagulantes orais. Os anticoagulantes orais usados são os derivados cumarínicos ou antagonistas da vitamina K (AVK: acenocumarol e varfarina) e, recentemente aprovados pela *US Food and Drug Administration* (FDA), temos os novos anticoagulantes orais: dabigatrano etexilato (inibidor direto de trombina), rivaroxabano, apixabano e edoxabano (inibidores diretos do fator Xa), (Benzon, Avram, Green, & Bonow, 2013; Infarmed, 2013; Sarmiento Gonçalves, 2010).

Ao longo dos últimos 60, os antagonistas da vitamina K, principalmente a varfarina, foram usado como o único anticoagulante oral para o controlo de uma variedade de distúrbios trombóticos (Machado, 2014).

Devido às limitações dos AVK, das quais fazem parte: início de ação lento (obriga a uma conjugação com um anticoagulante de início de ação rápido), variabilidade inter-individual no efeito anticoagulante (variando a dose necessária), estreita janela terapêutica (obriga a monitorização rotineira dos níveis de coagulação), e interações medicamentosas e alimentares, impôs-se a necessidade de desenvolver novos fármacos, que possibilitem uma anticoagulação mais segura e eficaz para o paciente (Eikelboom & Weitz, 2010; Machado, 2014).

Os resultados do ensaio *Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulant Therapy* (RE-LY), que comparou o dabigatrano etexilato com a varfarina na prevenção do AVC em pacientes com fibrilhação auricular, demonstrou que os novos anticoagulantes orais têm potencial para serem mais efetivos e mais seguros do que os AVK (Eikelboom & Weitz, 2010). Posto isto, os novos anticoagulantes orais constituem uma opção de tratamento inovador com algumas vantagens em relação aos AVK, como: rápido início de ação, efeito anticoagulante previsível, ampla margem terapêutica, atuação em fatores de coagulação específicos, baixo potencial para interações medicamentosas ou alimentares, sem necessidade de monitorização de rotina (Eikelboom & Weitz, 2010; Machado, 2014).

No entanto, os novos anticoagulantes orais apresentam a desvantagem de um custo mais elevado em comparação com os anticoagulantes orais clássicos (ex.: varfarina), a inexistência de antídotos que revertam o seu efeito anticoagulante, e a falta de informação acerca da sua utilização em pacientes com outras patologias, como insuficiência renal, obesidade, etc. (Cruz & Campos, 2012; Ministro & Evangelista, 2012).



Esquema 3 - Locais de ação dos fármacos anticoagulantes orais. Varfarina reduz a produção dos fatores VII, IX, X, e protrombina. HNF (heparina não fracionada) e HBPM (heparina de baixo peso molecular) inibem o fator Xa e trombina. Fondaparinux, rivaroxabano, apixabano e edoxabano são inibidores diretos do fator Xa. Dabigatrano é um inibidor direto de trombina. Baseado em Benzon et al., 2013 e Sarmento Gonçalves, 2010.

3.3.1 – Fármacos anticoagulantes de uso parentérico

3.3.1.1 – Heparina não fracionada

A heparina não fracionada, de alto peso molecular, ou heparina clássica, é um fármaco que pertence ao grupo dos anticoagulantes de uso parentérico, e que foi, durante vários anos, o *goldstandard* da anticoagulação imediata. Este anticoagulante atua indiretamente, ligando-se à antitrombina, potenciando a sua capacidade para inibir a trombina, o fator Xa e outros fatores da coagulação (Esquema 3). No entanto, a trombina que se encontra ligada ao coágulo está relativamente protegida da inibição pela heparina-antitrombina, possivelmente porque o local de ligação à heparina se encontra inacessível devido à ligação da trombina à fibrina. Para além disso, a heparina também diminui a função plaquetária (Benzon et al., 2013; Infarmed, 2013; Machado, 2014; Sarmento Gonçalves, 2010).

O início de ação da heparina não fracionada é imediato e a sua duração de ação é curta. O tempo de semi-vida, após administração IV, é de 45 a 60 minutos e está dependente da dose (Infarmed, 2013; Machado, 2014).

A heparina sódica é solúvel e pode ser administrada por via IV, infusão contínua ou subcutânea, no entanto a via IV é a preferencial, constituindo assim uma limitação da sua utilização em ambulatório. A heparina cálcica só pode ser administrada pela via subcutânea (Infarmed, 2013; Machado, 2014).

A heparina não fracionada administrada por via IV tem um intervalo de tempo considerável até se atingirem níveis terapêuticos estáveis, e como tal, em muitos casos a terapêutica com heparina IV não satisfaz (Infarmed, 2013).

Esta heparina é a mais indicada em pacientes com risco hemorrágico, em comparação com as heparinas de baixo peso molecular, pois o seu efeito pode ser interrompido quase de imediato ao suspender a administração ou pela infusão IV lenta de sulfato de protamina (Infarmed, 2013).

A heparina não fracionada liga-se a diferentes proteínas plasmáticas, o que contribui para a sua resposta anticoagulante variável. As principais reações adversas deste fármaco são a hemorragia e a trombocitopenia. Mas podem ocorrer outros efeitos adversos como a hiperlipidemia (rara), hipercaliemia, alopecia em uso prolongado, necrose cutânea, reações de hipersensibilidade, osteoporose (quando a heparina é usada em doses altas por longos períodos), e irritação no local de injeção (Infarmed, 2013; Machado, 2014).

O uso deste fármaco necessita de controlo das doses terapêuticas e dos parâmetros de coagulação e para isso usa-se, normalmente, o teste do tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa), que deve ser mantido entre 1,5 a 2,5 vezes o valor dos controlos (Infarmed, 2013).

Nem as heparinas não fracionadas, nem as de baixo peso molecular, atravessam a barreira placentar, como tal têm sido usadas durante a gravidez sem complicações teratogénicas (Infarmed, 2013).

3.3.1.2 – Heparina de baixo peso molecular

O tratamento com heparina melhorou bastante com o aparecimento das heparinas de baixo peso molecular (fragmentos de heparina), obtidas através da despolimerização enzimática ou química da heparina não fracionada, e com peso molecular entre os 2000 e 5000 D, o que corresponde a 33% do peso molecular de uma heparina não fracionada. Estas têm igualmente a sua função direcionada para a inibição do fator Xa e trombina (Esquema 3), no entanto as HBPM apresentam algumas vantagens em relação às HNF, nomeadamente um efeito anticoagulante mais consistente e uma maior ação inibitória sobre o fator Xa, comparativamente ao fator IIa (trombina). Para além disso, têm menos interação com as plaquetas, tendo assim menos tendência para causar hemorragias. Têm maior duração de ação, maior tempo de semi-vida, a sua absorção é mais uniforme e têm maior biodisponibilidade por via subcutânea (90-100%) quando comparadas à heparina não fracionada (Benzon et al., 2013; Infarmed, 2013; Machado, 2014; Sarmiento Gonçalves, 2010).

Apresenta um efeito anticoagulante mais previsível, podendo assim ser administrada em doses fixas e sem necessidade de monitorização periódica da coagulação (Machado, 2014).

O seu efeito é apenas parcialmente revertido pela administração de sulfato protamina por via IV, no entanto, apesar das reações adversas serem idênticas às da heparina não fracionada, estas são menos frequentes (Infarmed, 2013).

As HBPM incluem a dalteparina, enoxaparina, nadroparina, reviparina, parnaparina e a tinzaparina (Infarmed, 2013).

3.3.1.3 – Fondaparinux

É único fármaco com atividade inibitória indireta do fator Xa autorizado e comercializado em Portugal (Machado, 2014).

O fondaparinux é um pentassacarídeo de síntese, que inibe indiretamente o fator Xa (Esquema 3) e cuja atividade pode ser medida diretamente no sangue em µg. Este tem uma ação indiretamente inibitória do fator Xa, por catalizar a inibição do mesmo pela antitrombina (Infarmed, 2013; Sarmiento Gonçalves, 2010).

A sua biodisponibilidade é de 100% e tem um tempo de semi-vida de 17 horas. A sua excreção é feita pela via renal, o que contra-indica este fármaco em indivíduos com insuficiência renal. Segundo alguns estudos, este fármaco demonstra uma maior eficácia em relação à heparina de baixo peso molecular (Machado, 2014).

É um anticoagulante usado para a profilaxia do tromboembolismo venoso após cirurgia ortopédica *major* dos membros inferiores. Não necessita de ajustes de dosagem (Infarmed, 2013).

A eficácia deste fármaco impulsionou o desenvolvimento de novos fármacos direcionados também para o fator Xa, mas com maior seletividade, pois isso traria maior eficácia e segurança, e desse modo surgiram os novos inibidores diretos do fator Xa (como o rivaroxabano, apixabano e edoxabano) (Sarmiento Gonçalves, 2010).

3.3.2 – Fármacos anticoagulantes orais

3.3.2.1 – Cumarínicos ou antagonistas da vitamina K

Os antagonistas da vitamina K, dos quais fazem parte a varfarina e o acenocumarol, têm uma ação indireta ao prevenir a síntese dos fatores dependentes da vitamina K (II, VII, IX e X, assim como as proteínas C e S), por inibição da vitamina K epóxido-redutase (Sarmiento Gonçalves, 2010).

A dose de manutenção destes fármacos (AVK) varia muito de doente para doente e depende de alguns fatores como: estado nutricional, taxa de absorção gastrointestinal, função renal e hepática, grau de aderência ao tratamento, presença de interações medicamentosas e de fatores genéticos que influenciem o metabolismo farmacológico (Marques, 2012).

3.3.2.1.1 – Varfarina

O dicumarol foi o primeiro agente hemorrágico a ser identificado, onde se verificou que, através da reação com formaldeído, a 4-hidroxicumarina era oxidada, formando então o dicumarol (Margarida & Ferreira, 2012).

Em 1948 foi introduzida a varfarina, 3-(2-acetil-1-feniletil)4-hidroxicumarina, um análogo do dicumarol, que se veio a revelar ser um anticoagulante mais potente (Margarida & Ferreira, 2012).

A varfarina é um fármaco pertencente ao grupo dos antagonistas da vitamina K pois apresenta uma grande semelhança estrutural em relação a essa vitamina. Para que ocorra atividade anticoagulante, tem de existir, pelo menos, o resíduo de 4-hidroxicumarina com um substituinte de carbono não polar na posição 3 (Margarida & Ferreira, 2012).

Este fármaco tem início de ação após 36 a 48 horas. O tempo que decorre entre a administração do fármaco e o seu início de ação, pode ser explicado pelo facto de este não exercer qualquer efeito sobre a atividade das moléculas já carboxiladas, ou seja, dos fatores de coagulação e proteínas já na sua forma ativa. O seu início de ação vai então depender da taxa de depuração dos fatores. Desta forma, durante os três primeiros dias de tratamento podem continuar a surgir coágulos intravasculares (Margarida & Ferreira, 2012; Marques, 2012).

Após a administração oral de varfarina, esta é absorvida rapidamente, atingindo o seu pico de concentração após 1 hora. A sua semi-vida plasmática é de 36 a 42 horas e circula 95 a 99% ligada às proteínas – em particular à albumina. Esta alta ligação às proteínas plasmáticas explica a necessidade de administrar inicialmente uma dose de carga, para saturar as ligações da albumina e desta forma conseguir obter uma elevada concentração de varfarina no fígado. Esta dose de carga inicial coloca-nos o risco de podermos provocar complicações hemorrágicas no paciente. Desta forma, quando é necessário um rápido início de ação, opta-se por administrar heparina conjuntamente com a administração oral de varfarina durante 4 a 5 dias (Margarida & Ferreira, 2012; Marques, 2012).

É absorvida no intestino e vai ser responsável por grande parte da síntese de fatores de coagulação II, VII, IX e X, e ainda de proteínas anticoagulantes S e C (Esquema 3). No final da síntese destes fatores e proteínas, estes encontram-se na sua forma inativa. Para que a sua ativação ocorra, e possa ter ação biológica no processo de coagulação, é necessário que 9 a 13 dos resíduos de glutamato específicos da região N-terminal sejam carboxilados, formando γ -carboxiglutamato (Gla). Esta reação, que requer a presença da

γ -glutamato carboxilase, vai também requerer a presença de dióxido de carbono, oxigénio molecular e vitamina K reduzida. Desta forma, a carboxilação está diretamente dependente da oxidação da vitamina K, uma vez que necessita da sua forma ativa (hidroquinona). Desta reação resultam resíduos de γ -carboxiglutamato e um epóxido de vitamina K. Esse epóxido vai ser convertido novamente em vitamina K por intermédio de uma redutase (Margarida & Ferreira, 2012).

Os antagonistas da vitamina K, como a varfarina, vão inibir a vitamina k epóxido redutase e, assim, impedir que a vitamina K se regenere até à sua forma ativa, a hidroquinona. Em consequência, vão ser produzidas proteínas coagulantes que se mantêm na sua forma inativa (Margarida & Ferreira, 2012).

A varfarina é metabolizada no fígado, por intermédio das oxidases do citocromo P450, e eliminada, sob a forma de metabolitos hidroxilados inativos e metabolitos reduzidos, maioritariamente através da urina, sendo que, em menor escala, é também eliminada através da bÍlis e das fezes (Margarida & Ferreira, 2012).

As indicações da varfarina são: profilaxia e tratamento das afeções tromboembólicas venosas e pulmonares, profilaxia do embolismo na doença cardíaca reumática e fibrilhação auricular, profilaxia após inserção de prótese valvular cardíaca, profilaxia e tratamento da trombose venosa e embolismo pulmonar, e acidentes isquémicos transitórios (Infarmed, 2013).

A varfarina está contraindicada em pacientes com úlcera péptica, alterações cerebrovasculares, endocardite bacteriana, insuficiências renal ou insuficiência hepática, hipertensão arterial grave e pacientes que consomem álcool (Infarmed, 2013). Este fármaco está também contra-indicado na gravidez por ser teratogénico, causando aumento na frequência de abortos e hemorragias fetais. Na gravidez, as heparinas os fármacos de eleição (Infarmed, 2013; Machado, 2014; Sarmiento Gonçalves, 2010).

A resistência à varfarina pode ter várias causas, fazendo com que os pacientes necessitem de doses mais elevadas de varfarina para atingir a dose terapêutica. As causas dessa resistência podem ser: aporte elevado de vitamina K na dieta do paciente, não adesão do paciente à terapêutica e mutações no gene da vitamina K epóxido redutase, tornando-a mais resistente à inativação. Também as variadas interações que este fármaco

tem, podem influenciar a sua ação. De modo geral, as interações podem resultar numa redução do efeito terapêutico, levando ao aumento do risco de formação de coágulos, ou podem provocar uma potenciação do efeito anticoagulante, podendo levar ao aumento do risco de hemorragia. Além disso, o facto de este fármaco possuir uma janela terapêutica estreita, explica o facto de as hemorragias serem complicações tão frequentes (o risco de hemorragia *major* é de 2%/ano com os AVK), sendo as hemorragias a principal causa de diminuição da qualidade de vida em pacientes medicados com AVK (Margarida & Ferreira, 2012; Sarmiento Gonçalves, 2010).

A eficácia e a segurança da varfarina são refletidas no valor do INR, que idealmente deverá estar entre 2,0 e 3,0, dependendo da situação clínica e da intensidade da anticoagulação do paciente (Machado, 2014).

A redução do efeito terapêutico da varfarina pode ser provocada por: ligação à colestiramina e/ou presença de alimentos no trato gastrointestinal, o que provoca diminuição da absorção do fármaco; hipoproteinémia que provoca um aumento do volume de distribuição e diminuição do tempo de semi-vida; indução do CYP2C9 (citocromo responsável pela metabolização do fármaco) por outros fármacos (barbitúricos, ciclosporina, dicloxacilina, fenitoína, rifampicina, griseofulvina, carbamazepina, azatioprina – Tabela 2), provocando aumento da metabolização e do *clearance* da varfarina, e conseqüentemente diminuição do INR; e ingestão de elevada quantidade de alimentos ricos em vitamina K (Machado, 2014; Margarida & Ferreira, 2012).

O aumento do efeito terapêutico pode ser devido a: inibição do CYP2C9 por outros fármacos (amiodarona, fluoxetina, clopidogrel, celecoxib, dissulfiram, eritromicina, metronidazol, piroxicam, etc – Tabela 2), o que vai provocar diminuição do metabolismo do fármaco, e conseqüente aumento do INR; deslocamento dos locais de ligação das proteínas, provocado por diuréticos da ança e valproato de sódio; e deficiência do aporte de vitamina K (Machado, 2014; Margarida & Ferreira, 2012).

Também alguns alimentos influenciam o efeito anticoagulante da varfarina, diminuindo-o (chá, verde, erva de São João) ou aumentando-o (alho, coenzima Q10, ginseng, vitamina E) (Machado, 2014).

Redução do efeito por aumento da metabolização da varfarina (↓INR)	Aumento do efeito da por diminuição da metabolização da varfarina (↑INR)
	Amiodarona
	Celecoxib
Azatioprina	Dissulfiram
Barbitúricos	Eritromicina
Carbamazepina	Fluvoxamina
Ciclosporina	Imidazóis
Clordiazepóxido	Levofloxacina
Dicloxacilina	Metronidazol
Fenitoína	Piroxicam
Griseofulvina	Propafenona
Rifampicina	Sulfametoxazol
	Tamoxifeno

Tabela 2 - interações medicamentosas com a varfarina, clinicamente significativas. Baseado em Machado, 2014.

3.3.2.1.2 – Acenocumarol

O acenocumarol, tal como a varfarina, é um derivado da 4hidroxicumarina (substância ativa: 3-[α -(4-nitrofenil)- β -acetiletil]-4-hidroxicumarina). O seu mecanismo de ação farmacológica, as vantagens e desvantagens são semelhantes à da varfarina (Esquema 3), no entanto tem um tempo de semi-vida mais curto (entre 8 a 11 horas), o que lhe pode conferir uma maior instabilidade terapêutica em relação à varfarina. Tem uma forte ligação às proteínas plasmáticas (98,7%), é extensivamente metabolizado no fígado e eliminado, essencialmente metabolizado, na urina e nas fezes (Machado, 2014; Marques, 2012).

Apesar das semelhanças entre este e a varfarina, as doses recomendadas são diferentes, uma vez que a farmacocinética e a farmacodinâmica de ambos é diferente (Machado, 2014).

A margem terapêutica ideal do acenocumarol é entre os valores de INR de 2,0 a 3,5, dependendo da situação clínica e da intensidade da anticoagulação (Machado, 2014).

3.3.2.2 – Inibidores diretos de trombina

3.3.2.2.1 – Dabigatrano etexilato (Pradaxa®)

Dabigatrano etexilato é uma molécula de baixo peso molecular, muito polar, fortemente básica, permanentemente ionizada, hidrofílica e tem apenas 5-6% de biodisponibilidade oral, necessitando de um micro ambiente ácido para ser absorvido. É formulado sob a forma de pró-fármaco (dabigatrano etexilato) que, posteriormente à sua administração, é convertido em dabigatrano, através da sua hidrólise, realizada por esterases. O dabigatrano é um inibidor peptidomimético da trombina (Esquema 3) por ligação ao seu centro ativo, que impede a conversão do fibrinogénio em fibrina. Desta forma o dabigatrano inibe a trombina livre, a trombina ligada à fibrina e a agregação plaquetária induzida por trombina (Benzon et al., 2013; Machado, 2014; Margarida & Ferreira, 2012; Marques, 2012; Sarmiento Gonçalves, 2010).

Este fármaco atinge um pico de concentração plasmática até 2 horas após administração, é absorvido rapidamente e, conseqüentemente tem um rápido início de ação. Tem uma semi-vida que pode ir de 11 horas (no paciente mais jovem) até 14 a 17 horas (no paciente mais idoso) e circula no plasma com uma baixa ligação às proteínas plasmáticas. Não é metabolizado pelo citocromo P450, fazendo com que as interações com alimentos seja mínima, mas é substrato para a glicoproteína-P, o que explica algumas interações medicamentosas (Benzon et al., 2013; Little, 2012; Machado, 2014; Margarida & Ferreira, 2012).

É eliminado maioritariamente por via renal (80%) e por via fecal (20%), sendo portanto contra-indicado em pacientes com insuficiência renal. Por esta razão, é necessário fazer anualmente, uma avaliação da função renal, principalmente em pacientes com mais de 75 anos (Benzon et al., 2013; Machado, 2014; Margarida & Ferreira, 2012; Sarmiento Gonçalves, 2010).

Em Março de 2008 e em Agosto de 2011, Pradaxa® foi aprovado para comercialização na União Europeia para a prevenção de eventos tromboembólicos venosos em pacientes adultos que tenham sido submetidos a cirurgia ortopédica eletiva, e para prevenção de AVC, embolia sistémica e redução da mortalidade vascular em pacientes adultos com fibrilhação auricular (Boehringer Ingelheim, 2012).

Dabigatrano está contra-indicado em casos de hemorragia ativa, dificuldade na hemóstase, insuficiência hepática grave e insuficiência renal, úlcera gastrointestinal ativa, cirurgia recente, peso inferior a 50 kg, endocardite bacteriana, gravidez e aleitamento (Infarmed, 2013).

Os efeitos secundários mais demarcados são as hemorragias, dispepsia, náuseas, dores abdominais e diarreia. O dabigatrano tem algumas interações medicamentosas com a rifampicina e pantoprazole que diminuem o efeito anticoagulante do fármaco, e fazendo efeito oposto, o cetoconazol, verapamil e a amiodarona tendem a aumentar o seu efeito (Benzon et al., 2013; Little, 2012; Margarida & Ferreira, 2012).

A variabilidade intra e inter-individual é baixa, o que nos indica que o dabigatrano tem um perfil farmacocinético previsível (Benzon et al., 2013).

O dabigatrano não tem antídoto específico, no entanto, devido à sua curta duração de ação, a interrupção da sua administração será suficiente para reverter qualquer atividade anticoagulante excessiva. Não tem obrigatoriedade de testes de monitorização da terapêutica, ao contrário do que acontece com a varfarina. No entanto, há algumas situações, como hemorragia intracraniana, possível *overdose* e cirurgias de emergência, em que os testes de laboratórios são necessários. Nesse caso recorre-se ao teste do tempo de tromboplastina parcial (TTPa), teste de tempo de coagulação ecarina (ECT), ou tempo de trombina diluído (TTd). O INR é um teste menos sensível para este tipo de fármaco, como tal não está indicado em pacientes que estejam medicados com dabigatrano. (Boehringer Ingelheim, 2012; Firriolo & Hupp, 2012; Little, 2012; Margarida & Ferreira, 2012).

Este fármaco apresenta um custo mais elevado quando comparado à varfarina (Infarmed, 2013).

3.3.2.3 – Inibidores diretos do fator Xa

3.3.2.3.1 – Rivaroxabano (Xarelto®)

É o único fármaco inibidor direto do fator Xa autorizado e comercializado em Portugal, aprovado em 2008 na Europa e Canadá (Machado, 2014).

Rivaroxabano, um derivado de oxazolidinona, é um fármaco inibidor direto, oral, potente e competitivo do fator Xa (Esquema 3), que atua no seu centro ativo provocando a sua inibição rápida e reversível. Este fármaco liga-se ao centro ativo do fator, bloqueando a interação com o seu substrato. A formação de nova trombina é atenuada, no entanto a trombina já existente mantém-se funcional, o que vai permitir manutenção da hemostasia primária. O rivaroxabano inativa o fator Xa livre, quer o ligado ao complexo de protrombinase ou o associado a um trombo (Little, 2012; Margarida & Ferreira, 2012; Marques, 2012).

É administrado por via oral, sendo absorvido rapidamente, apresentando uma biodisponibilidade entre 80 a 100% e ligando-se fortemente às proteínas plasmáticas (92 a 95%) (Firriolo & Hupp, 2012; Margarida & Ferreira, 2012; Sarmiento Gonçalves, 2010).

O rivaroxabano tem um tempo de semi-vida de 5 a 9 horas, ou 11 a 13 horas no paciente mais idoso. O seu pico de concentração plasmática ocorre em 2 a 4 horas e o seu efeito tem uma duração de 10 a 18 horas (Little, 2012).

Cerca de dois terços do composto é metabolizado no fígado pela via do citocromo P3A4, P3A5 e P2J2, e é eliminado quer por via renal (66%) em que é eliminado sob a forma inalterada ou após metabolização hepática, quer por via fecal/biliar após a sua metabolização hepática, como tal deve ser evitado em indivíduos com doença hepática e/ou renal significativas (Machado, 2014; Margarida & Ferreira, 2012; Sarmiento Gonçalves, 2010).

É indicado na prevenção de AVC e tromboembolismo venoso em doentes que tenham sido submetidos a artroplastia eletiva da anca ou joelho, na cirurgia geral, na prevenção de embolismo sistémico em adultos com fibrilhação auricular não valvular com um ou mais fatores de risco (idade > 75 anos, diabetes *mellitus*, hipertensão, insuficiência cardíaca congestiva, AVC prévio, etc.) (Infarmed, 2013).

É contra-indicado em pacientes com hemorragia ativa, doença hepática, tem de ser usado com precaução na cirrose e na insuficiência renal, hipertensão não controlada, úlcera gastrointestinal ativa, insuficiência hepática recente, doenças hemorrágicas congénitas, alterações intracerebral ou intra-espinal, cirurgia cerebral recente, hipersensibilidade, gravidez e aleitamento. A falta de informação leva à não

recomendação do fármaco em doentes com válvulas protésicas ou com embolismo pulmonar agudo (Infarmed, 2013).

A sua co-administração com alimentos pode aumentar a sua concentração máxima e o seu tempo de atuação. Fármacos que induzam (carbamazepina, fenitoina e rifampicina) ou que inibam (cetoconazol e ritonavir) a glicoproteína P e o citocromo P3A4 não devem ser tomados juntamente com o rivaroxabano pois alteram as concentrações plasmáticas do fármaco (Benzon et al., 2013; Ministro & Evangelista, 2012).

Os seus efeitos adversos ocorrem em apenas 1 a 10% dos pacientes. O pH gástrico não influencia a absorção o fármaco, o que permite ao paciente administra-lo com ou sem comida. Tal como o dabigatrano, o rivaroxabano não necessita de monitorização da terapêutica, pois a sua farmacocinética e farmacodinâmica são previsíveis, a não ser nas mesmas situações excecionais que foi referido anteriormente em relação ao dabigatrano. Não tem antídoto, sendo que, tal como o dabigatrano, a interrupção da sua terapêutica é o suficiente para reverter o efeito anticoagulante (Little, 2012; Margarida & Ferreira, 2012; Sarmiento Gonçalves, 2010).

3.3.2.3.2 – Apixabano (Eliquis®)

O apixabano é um inibidor, altamente específico e reversível, do fator Xa (Esquema 3). Após administração, este é rapidamente absorvido e alcança o seu pico de concentração após 3 a 4 horas. Tem um tempo de semi-vida de aproximadamente 8 a 15 horas, uma biodisponibilidade oral próxima dos 50% e a sua taxa de ligação às proteínas plasmáticas é de 87% (Benzon et al., 2013; Marques, 2012; Sarmiento Gonçalves, 2010).

Sofre pouca metabolização mas, a sua maior via metabólica é a O-desmetilação. A sua eliminação é feita através de múltiplas vias, entre as quais a renal (25-30%) e a fecal (65%). Mais de metade da dose de apixabano é excretada na sua forma inalterada, o que diminui o risco de interações medicamentosas. Com a baixa concentrações clinicamente efetivas baixas e com múltiplas vias de eliminação, as interações medicamentosas tornam-se baixas. A famotidina (fármaco antiácido) não afeta a farmacocinética do apixabano, no entanto, tal como o rivaroxabano, devem ser evitados fármacos que induzam (carbamazepina, fenitoina e rifampicina) ou que inibam

(cetoconazol e ritonavir) a glicoproteína P e o citocromo P3A4, pois vão alterar os níveis plasmáticos de apixabano (Benzon et al., 2013).

Tem indicação terapêutica na prevenção de AVC e embolismo sistêmico em doentes adultos com fibrilhação auricular não valvular com um ou mais fatores de risco, no tratamento da trombose venosa profunda e embolia pulmonar, prevenção do tromboembolismo venoso profundo recorrente, prevenção de episódios tromboembólicos em pacientes submetidos a cirurgia ortopédica eletiva (Infarmed, 2014).

O tratamento com apixabano não necessita de monitorização regular e não está recomendado na gravidez, nem no aleitamento, pois ainda não existe informação suficiente (Marques, 2012).

3.3.2.3.3 – Edoxabano

O edoxabano é um potente e muito específico inibidor direto, oral, do fator Xa (Esquema 3). É rapidamente absorvido após a sua administração, tem um tempo de semi-vida de 9 a 11 horas e o seu pico de concentração máximo ocorre após 1 a 2 horas. A sua biodisponibilidade oral é de 45% (Eikelboom & Weitz, 2010; Machado, 2014; Marques, 2012; Sarmiento Gonçalves, 2010).

Tem um duplo mecanismo de eliminação, sendo que um terço da dose é eliminado pela via renal, e o restante é excretado pelas fezes (Eikelboom & Weitz, 2010).

Capítulo IV – Implicações da terapêutica anticoagulante na prática clínica odontológica

A terapêutica anticoagulante oral é maioritariamente aplicada em pacientes mais idosos que, por outro lado, têm também maior necessidade de realização de cirurgias orais ou procedimentos dentários. Neste caso, a maior desvantagem da terapêutica anticoagulante oral é o aumento de risco de episódios hemorrágicos após um procedimento cirúrgico (Kämmerer, Frerich, Liese, Schiegnitz, & Al-Nawas, 2014).

A maioria dos procedimentos efetuados no consultório dentário são relativamente pouco invasivos (por exemplo a confecção de próteses), não necessitando, portanto, do controlo dos níveis de coagulação, do paciente anticoagulado. No entanto, são também realizados procedimentos de carácter invasivo na prática clínica odontológica, como as cirurgias orais (extrações, biópsias, colocação de implantes dentários, etc.) (Perry, Noakes, & Helliwell, 2007).

O nosso objetivo, na abordagem de doentes anticoagulados com necessidade de qualquer tipo de intervenção cirúrgica oral, é prevenir complicações hemorrágicas *major*, potencialmente fatais, mas ao mesmo tempo tentar manter a proteção relativamente aos fenómenos trombóticos (Antonio et al., 2008; Wahl, Pinto, Kilham, & Lalla, 2015).

A ausência de recomendações consistentes relativamente à estratégia de atuação em doentes anticoagulados no perioperatório, reflete-se numa grande variabilidade de práticas clínicas. Na prática clínica odontológica, essas estratégias vão desde a interrupção completa dos anticoagulantes até à continuidade dos mesmos sem que seja feito qualquer ajuste de dose (Antonio et al., 2008).

4.1 Estratégias de atuação perante o paciente anticoagulado

Em geral, as estratégias mais comumente aplicadas no perioperatório da cirurgia oral em doentes anticoagulados são (Antonio et al., 2008):

1. Substituição dos anticoagulantes orais por heparina não fracionada
2. Substituição dos anticoagulantes orais por heparina de baixo peso molecular
3. Diminuição dos níveis de anticoagulação no perioperatório
4. Interrupção temporária da terapêutica anticoagulante oral

5. Continuação da terapêutica sem qualquer ajuste de dose

Substituição dos anticoagulantes orais por heparina não fracionada

No caso de se optar pela substituição dos anticoagulantes orais por heparina não fracionada, esta terá de ser suspensa 4 a 6 horas antes do procedimento dentário, segundo as recomendações da American College of Chest Physician (ACCP). Esta estratégia de atuação implica uma monitorização rigorosa dos níveis de anticoagulação, o internamento do paciente e tem um risco de trombocitopenia induzido pela heparina (Antonio et al., 2008; Douketis et al., 2012).

Substituição dos anticoagulantes orais por heparina de baixo peso molecular

A opção de substituir a terapêutica anticoagulante por heparina de baixo peso molecular apresenta a vantagem de evitar o internamento dos pacientes, no entanto continua a apresentar um risco de trombocitopenia induzida pela heparina (embora seja inferior ao risco induzido pela heparina não fracionada). Para além disso, alguns autores acreditam que haja um risco hemorrágico acrescido após extrações dentárias sob terapêutica anticoagulante com heparina de baixo peso molecular. Terão de ser feitos mais estudos antes de considerar esta opção terapêutica de ponte como segura no pré-operatório (Antonio et al., 2008).

A ACCP sugere que, para os pacientes que recebem a terapia de ponte com administração subcutânea de heparina de baixo peso molecular, seja administrada a última dose pré-operatória aproximadamente 24 horas antes da cirurgia, e não 12 horas antes (Douketis et al., 2012).

Diminuição dos níveis de anticoagulação no perioperatório

A diminuição dos níveis de anticoagulação no perioperatório consistem em continuar a terapêutica anticoagulante, em doses mais baixas, diminuindo a dose 4 a 5 dias antes da cirurgia. Apresenta a vantagem de não ser necessário, na maioria dos casos, o internamento do paciente, no entanto requer uma monitorização e um ajuste regular dos níveis de anticoagulação até a obtenção dos níveis pretendidos de INR (< 3). Esta estratégia está associada a um pequeno, mas real, risco de complicações embólicas, tal como AVC ou embolismo pulmonar (Antonio et al., 2008; Wahl et al., 2015).

Interrupção temporária da terapêutica anticoagulante oral

A interrupção temporária da terapêutica anticoagulante oral consiste em interromper esta terapêutica aproximadamente 5 dias antes da cirurgia programada, e a reintrodução da terapêutica logo após a cirurgia (12 a 24 horas após). No caso da cirurgia oral *minor*, a ACCP recomenda que se suspenda a terapêutica apenas 2 a 3 dias antes, conjugando com agentes hemostáticos orais (Antonio et al., 2008; Douketis et al., 2012).

Esta interrupção expõe os doentes a um aumento do risco tromboembólico que, mesmo sendo baixo, as complicações podem ser fatais (Wahl et al., 2015).

Os novos anticoagulantes orais, devido ao seu curto tempo de semi-vida, permitem que a interrupção pré-cirúrgica seja feita cerca de 1 a 2 dias antes do procedimento, e o seu rápido início de ação permite que haja uma rápida reinstituição da atividade anticoagulante do fármaco (Beyer-Westendorf et al., 2014). O *timing* para a interrupção destes fármacos depende de dois fatores: o risco hemorrágico do procedimento cirúrgico e a função renal do paciente. A terapêutica com os novos anticoagulantes orais poderá ser interrompida 2 a 4 dias antes de um procedimento com alto risco hemorrágico sendo reinstituída 48 a 72 após a cirurgia, e 1 a 2 dias antes de um procedimento de baixo risco hemorrágico, sendo reinstituída 24 horas após o mesmo. Pacientes com insuficiência renal requerem uma interrupção mais alargada da terapêutica anticoagulante com dabigatrano, devido à diminuição do *clearance* da creatinina. Em procedimentos de risco hemorrágico mínimo, não há necessidade de interromper esta terapêutica (Anderson, Hassell, Trujillo, & Wolfe, 2014; Firriolo & Hupp, 2012; Lai, Davidson, Galloway, & Thachil, 2014).

Continuação da terapêutica sem qualquer ajuste de dose

Recentes revisões de literatura revelam que, após comparar o risco de hemorragia em doentes anticoagulados e o risco de complicações embólicas devido à interrupção da terapêutica, a continuação da terapêutica anticoagulante sem qualquer ajuste de dose parece ser a estratégia mais segura para o paciente. Não há casos documentados de graves complicações embólicas ou de mortes por hemorragias incontroláveis, após a execução de uma cirurgia oral num paciente cuja terapêutica anticoagulante não foi suspensa nem alterada (Wahl et al., 2015).

4.2 Terapia de ponte com heparina

Segunda a ACCP, a terapêutica anticoagulante de ponte é a administração de um anticoagulante de curta ação, que consiste em administrar subcutaneamente heparina de baixo peso molecular ou heparina não fracionada administrada por via intravenosa, por um período de 10 a 12 dias durante a interrupção da terapêutica antagonista da vitamina K (AVK), quando o INR não está dentro do intervalo terapêutico (Douketis et al., 2012). Isto porque, mesmo após a reinstituição da terapêutica anticoagulante, principalmente dos fármacos AVK, estes levam alguns dias a iniciar a sua ação anticoagulante (Beyer-Westendorf et al., 2014).

A necessidade de terapia de ponte, quando é feita uma interrupção na terapêutica com varfarina, é avaliada pelo risco de tromboembolismo no perioperatório. É recomendado que pacientes com alto risco de trombose recebam terapêutica de ponte. Pacientes com baixo risco trombótico não necessitam de terapêutica de ponte, e em pacientes com risco moderado essa decisão é baseada numa minuciosa avaliação de cada paciente e do tipo de cirurgia a que este vai ser sujeito (Anderson et al., 2014).

Após alguns estudos de comparação no modo de atuação dos novos agentes anticoagulantes orais em relação aos AVK, tem-se vindo a concluir que a interrupção dos novos anticoagulantes, para realização de um procedimento cirúrgico, é de menor duração, havendo assim menor necessidade de terapêutica de ponte com heparina (Beyer-Westendorf et al., 2014).

A terapêutica de ponte tem por objetivo a minimização do risco de tromboembolismo arterial, tal como AVC ou embolismo sistémico, em pacientes com válvulas mitrais mecânicas ou fibrilhação auricular, e minimização do risco de recorrência de trombose em pacientes com tromboembolismo venoso prévio (Douketis et al., 2012).

Existem três regimes terapêuticos para a terapia de ponte com heparina: alta dose (ou dose terapêutica), em que é administrada uma dose de anticoagulante semelhante à usada para tratamento do tromboembolismo venoso agudo ou síndrome coronário agudo; dose baixa (ou dose profilática), em que é administrada uma dose que equivale à dose normalmente usada na prevenção do tromboembolismo venoso; dose intermédia,

recentemente estudada que equivale a uma dose intermédia às duas anteriores (Douketis et al., 2012).

Em estudos que comparam diretamente os efeitos com e sem terapêutica de ponte com heparina, concluiu-se que pacientes que façam terapêutica de ponte com heparina não têm diferenças significativas na ocorrência de complicações trombóticas, no entanto verificou-se um aumento de ocorrência de complicações hemorrágicas nos pacientes em que foi feita terapêutica de ponte (Vanassche, Lauw, Connolly, & Eikelboom, 2014; Wahl et al., 2015).

4.3 Intervalo terapêutico

Pacientes medicados com fármacos antagonistas da vitamina K (varfarina e acenocumarol), devem ter o índice de normalização internacional (INR) dentro do intervalo terapêutico antes de um procedimento cirúrgico. Alguns autores defendem que o intervalo de INR terapêutico recomendado para a maioria dos pacientes deverá ser entre 2.0 e 3.0 (para pacientes que possuem válvulas mecânicas aórticas), enquanto outros autores defendem que um intervalo de INR entre 2.5 e 3.5 (para pacientes com válvulas mecânicas mitrais) é seguro para proceder com a cirurgia oral. Por norma, os valores de intervalo terapêutico situam-se acima de INR 2.0 e abaixo de INR 4.0. Caso os valores de INR sejam maiores que 4.0, o paciente não deverá ser submetido a qualquer procedimento cirúrgico oral antes de consultar o médico responsável pela sua terapêutica anticoagulante (Kämmerer et al., 2014; Pototski & Amenábar, 2007; Wahl et al., 2015).

Este INR deverá ser determinado nas 24 a 48 horas antes do procedimento cirúrgico (Kämmerer et al., 2014).

Pacientes medicados com dabigatrano, em geral, não requerem um acompanhamento anticoagulante de rotina, no entanto, quando queremos identificar um possível aumento do risco de hemorragia, deverá ser pedido o teste de tempo de tromboplastina parcial ativada 6 a 12 horas antes do procedimento cirúrgico. Os valores de referência para a normal coagulação sanguínea são 25 a 40 segundos e um prolongamento maior que 5 a 40 segundos poderá indicar alto risco de episódios hemorrágicos. Poderão também ser pedidos o teste do tempo de trombina, cujo valor não deverá estar acima de 67ng/ml, e o teste do tempo de coagulação ecarina, cujos valores

não deverão estar acima do triplo dos valores normais de referência (Anderson et al., 2014; Boehringer Ingelheim, 2012; Firriolo & Hupp, 2012; Olívia Ferreira do Amaral et al., 2014).

Não é necessário efetuar monitorização clínica de rotina em pacientes medicados com rivaroxabano e apixabano, no entanto em situações excecionais como sobredosagem ou cirurgia de emergência, poderá ser necessário recorrer a testes de coagulação. Nesse caso, deverá ser pedido o teste de tempo de protrombina, que numa situação em que a coagulação esteja normal os valores deverão ser entre 11 a 15 segundos. Caso este tempo tenha um prolongamento maior do que 16,5 segundos, o paciente poderá estar em risco de uma excessiva hemorragia pós-cirúrgica. Poderá também ser pedida a avaliação dos níveis sanguíneos de inibição do fator Xa, para uma informação mais real do efeito anticoagulante dos fármacos inibidores do fator Xa. No caso do apixabano, o INR poderá também ser pedido (Anderson et al., 2014; Infarmed, 2014; Lai et al., 2014; Olívia Ferreira do Amaral et al., 2014).

4.4 Risco tromboembólico e risco hemorrágico

4.4.1 Risco tromboembólico

É fundamental a avaliação do risco trombotico individual. Esse risco pode ser avaliado em baixo, moderado ou alto (Antonio et al., 2008).

O grupo de baixo risco tromboembólico inclui pacientes com fibrilhação auricular sem outros fatores de risco (como, por exemplo, o AVC prévio, hipertensão, idade superior a 75 anos e diabetes), tromboembolismo venoso há mais de 6 meses, doença cerebrovascular intrínseca sem AVC ou acidentes isquémicos transitórios recorrentes. Alguns clínicos defendem que neste grupo de pacientes, com necessidade de intervenção cirúrgica, se pode interromper a terapêutica anticoagulante oral durante 4 a 5 dias sem terapêutica de ponte com heparina. Ao grupo de moderado risco tromboembólico pertencem os pacientes com fibrilhação auricular e mais de dois fatores de risco e trombose venosa há menos de 6 meses. O grupo de alto risco refere-se aos pacientes com prótese mitral mecânica, trombose venosa há menos de 3 meses, fibrilhação auricular e história de AVC, EAM há menos de 3 meses, ou AVC recente (há menos de 1 mês). Perante estes dois últimos grupos de pacientes (moderado e alto risco) deve-se manter a

terapêutica anticoagulante, inalterada ou com intervalos mínimos de níveis terapêuticos (Antonio et al., 2008).

Nesta classificação de baixo, moderado e alto risco tromboembólico, os pacientes classificados como de baixo risco têm um risco anual de ocorrência de tromboembolismo de <5%, os pacientes classificados como sendo de risco moderado têm um risco anual de tromboembolismo de 5 a 10%, e os pacientes considerados de alto risco tromboembólico têm um risco anual maior do que 10% (Douketis et al., 2012).

O risco tromboembólico perioperatório está também dependente do tipo de cirurgia a que o paciente irá ser submetido, uma vez que pacientes que irão ser submetidos a uma cirurgia para substituição de uma válvula cardíaca estão expostos a um maior risco tromboembólico do que pacientes submetidos a cirurgias não cardíacas, como é o caso da cirurgia oral (Douketis et al., 2012).

4.4.2 Risco hemorrágico

Com base no risco hemorrágico, existem procedimentos cirúrgicos associados a um maior trauma cirúrgico e maior risco de complicações hemorrágicas graves, sendo consideradas cirurgias *major*, como, por exemplo, cirurgias intratorácicas, intra-abdominais, ortopédicas, cirurgias vasculares *major*, cirurgias cardíacas, cirurgias cerebrais, reparação de fraturas faciais, osteotomias faciais e enxertos ósseos. No entanto, procedimentos como cirurgias oftálmicas, cirurgias dermatológicas e cirurgia oral (extrações dentárias, colocação de implantes, cirurgia periodontal, alisamentos radiculares e biópsias), são considerados procedimentos de baixo risco hemorrágico, ou cirurgias *minor*. Temos ainda procedimentos de risco mínimo, que englobam cirurgia superficial na mucosa oral ou pele, e tratamentos dentários que não incluam extrações dentárias (Antonio et al., 2008; Beyer-Westendorf et al., 2014; Kämmerer et al., 2014).

Alguns autores, como Ward e Smith, classificaram a cirurgia oral *minor* em baixo, moderado e alto risco. A cirurgia oral *minor* de baixo risco inclui cirurgias em que são realizadas 1 a 5 extrações dentárias simples. Cirurgias em que são feitas 6 a 10 extrações dentárias simples, a extração de 1 dente impactado, ou a alveolotomia de 1 quadrante, são consideradas cirurgias de risco moderado, enquanto cirurgias para extração simples de mais de 10 dentes, extração de mais de 1 dente impactado, a alveolotomia de mais de 1

quadrante, ou a remoção de tórus, são consideradas cirurgias orais de alto risco (Kämmerer et al., 2014).

Apesar de não haver indicação para interrupção da terapêutica anticoagulante oral em caso de necessidade de cirurgia oral *minor*, o mesmo não se aplica quando estamos perante uma cirurgia oral *major* (reparação de fraturas faciais, osteotomias faciais e enxertos ósseos. Neste caso, é recomendado, por vários autores, a terapêutica de ponte com heparina de baixo peso molecular em pacientes que façam terapêutica anticoagulante oral com antagonistas da vitamina K (Kämmerer et al., 2014).

Em cirurgia oral, o risco hemorrágico é baixo, pois neste tipo de cirurgia não são afetados grandes vasos e a hemóstase imediata é dependente da fase primária da coagulação. É um risco local, relacionado com o ato cirúrgico. Cerca de 90% das complicações não são secundárias à terapêutica anticoagulante, mas sim devido a outras causas, como traumatismo cirúrgico excessivo, má adesão do doente às instruções pós-operatórias, uso inapropriado de analgésicos como a aspirina e outros anti-inflamatórios não esteroides, ou hipertensão arterial não controlada. Posto isto, recentes publicações sugerem que a cirurgia oral *minor*, sendo uma cirurgia de baixo risco hemorrágico, pode ser realizada sem alteração da terapêutica anticoagulante oral, desde que os níveis de INR estejam dentro do intervalo terapêutico (Antonio et al., 2008; Kämmerer et al., 2014; Wahl et al., 2015).

4.5 Técnica anestésica

É recomendado o uso de anestesia local com vasoconstritor (lidocaína a 2%), de preferência anestesia infiltrativa ou intraligamentar. Técnicas anestésicas de bloqueio devem ser evitadas, pois podem provocar hemorragias nos espaços faciais do pescoço (Pinto, 2011).

4.6 Medidas hemostáticas intra e pós-operatórias

4.6.1 Medidas hemostáticas intra-operatórias

Principalmente em pacientes que fazem terapêutica anticoagulante oral, é essencial que sejam tomadas medidas extra durante o procedimento cirúrgico para evitar eventos hemorrágicos graves. Essas medidas incluem esponjas de gelatina, suturas

(absorvíveis ou não), cola de fibrina, celulose, ácido tranexâmico, ácido épsilon-aminocapróico, esponjas de colagénio, talas acrílicas, bem como a combinação das várias medidas (Gadelha, Ferreira, & Torres, 2013; Kämmerer et al., 2014).

4.6.2 Medidas hemostáticas pós-operatórias

Na prevenção de eventos hemorrágicos pós-operatórios, as medidas hemostáticas que poderão ser usadas incluem compressão local por 10 a 60 minutos, ácido tranexâmico, aplicação de gelo e ácido épsilon-aminocapróico (Kämmerer et al., 2014).

4.7 Continuar ou interromper a terapêutica anticoagulante oral no perioperatório da cirurgia oral *minor*?

Não existem casos bem documentados acerca de episódios hemorrágicos graves após cirurgia oral *minor* em doentes medicados com varfarina, com níveis de INR dentro do intervalo terapêutico. Pelo contrário, existem relatos de casos graves de complicações embólicas, alguns com desfecho fatal, após a interrupção da terapêutica anticoagulante oral para tratamento estomatológico. Estudos demonstram que a ocorrência de complicações embólicas, associadas à interrupção da terapêutica anticoagulante, é 3 vezes superior face à probabilidade de ocorrência de complicações hemorrágicas quando a terapêutica é mantida, dentro ou abaixo dos valores terapêuticos (Antonio et al., 2008; Kämmerer et al., 2014; Wahl et al., 2015).

Segundo Douketis et al. (2012), pacientes com necessidade de cirurgia oral *minor*, devem continuar a sua terapêutica anticoagulante e conjugá-la com um agente hemostático oral ou, caso seja necessária a interrupção da terapêutica (alto risco hemorrágico), esta deverá ser suspensa 2 a 3 dias antes da cirurgia e recomeçada, aproximadamente, 12 a 24 horas após a cirurgia. O mesmo autor refere que, pacientes que sejam medicados com ácido acetilsalicílico (aspirina) para prevenção secundária de doenças cardiovasculares, devem continuar a terapêutica, sem interrupção.

Foram feitos alguns estudos de comparação entre pacientes cuja medicação anticoagulante não sofreu qualquer alteração na dose, pacientes cuja terapêutica foi interrompida 3 a 4 dias antes da cirurgia, e pacientes que nunca foram submetidos a terapêutica anticoagulante oral, onde não foi verificada qualquer diferença em termos

hemorrágicos, sendo que nenhum paciente sofreu complicações hemorrágicas graves (Wahl et al., 2015).

Alguns autores referem que o risco de complicações hemorrágicas graves é tão baixo que não é necessário interromper a terapêutica anticoagulante oral (INR 2.0 a 4.0) mesmo que seja por um curto intervalo, pois estaremos a expor o paciente a um risco de tromboembolismo (Araujo et al., 2010; Wahl et al., 2015).

Apesar de ainda não estar bem documentado o procedimento mais correto perante os novos anticoagulantes orais (p.e, dabigatrano e rivaroxabano), acredita-se que as recomendações para este tipo de pacientes sejam as mesmas que para aqueles que fazem terapêutica anticoagulante com heparinas de baixo peso molecular, devido a sua semelhança de propriedades farmacológicas. Estudos acerca da ocorrência de hemorragias após extrações dentárias em pacientes medicados com heparina de baixo peso molecular, levam-nos a pensar que a continuação da terapêutica com os novos anticoagulantes orais (como o dabigatrano ou rivaroxabano) não apresenta risco significativo de hemorragias após cirurgia oral *minor*. Portanto, não parece ser necessária a suspensão dos mesmos para a realização de cirurgia oral *minor*, especialmente se forem usadas apropriadamente algumas medidas hemostáticas locais. O mesmo não acontece quando se trata de cirurgias de alto risco hemorrágico (cirurgias maxilofaciais). Neste caso, é recomendado que se interrompa a terapêutica pelo menos 24 horas antes da cirurgia, ou antes, dependendo do tipo e complexidade do procedimento (Firriolo & Hupp, 2012; Mingarro-de-León, Chaveli-López, & Gavaldá-Esteve, 2014; Wahl et al., 2015).

4.8 Protocolo proposto para pacientes anticoagulados com necessidade de cirurgia oral *minor*

Pacientes que façam terapêutica anticoagulante oral crónica não necessitam suspender a terapêutica em curso, nem é necessário o internamento do paciente para a realização da cirurgia oral *minor*, desde que os valores dos testes de coagulação estejam estáveis (Antonio et al., 2008).

Para pacientes medicados com antagonistas da vitamina K, o INR, idealmente, deverá ser determinado nas 24 horas antes do procedimento cirúrgico, no entanto, em

pacientes com INR estável, é aceitável que este seja determinado apenas 72 horas antes da cirurgia (Antonio et al., 2008). Se o INR for igual ou superior a 3.5 o procedimento estomatológico poderá ser realizado sem necessidade de ajuste nos níveis de anticoagulação (conjugando com medidas hemostáticas locais) (Wahl et al., 2015). Caso os valores de INR estejam acima dos valores considerados seguros, terá de ser feito um ajuste na dose do anticoagulante oral de modo a atingir valores de INR seguros (Antonio et al., 2008).

Pacientes medicados com os novos fármacos anticoagulantes orais, não têm necessidade de monitorização dos níveis de coagulação e não se faz suspensão, nem alteração, da terapêutica em caso de cirurgia oral *minor*. Caso haja necessidade de realização de cirurgia oral *major*, a medicação anticoagulante deverá ser suspensa 2 a 4 dias antes da cirurgia e reinstituída 48 a 72 após a mesma (Anderson et al., 2014; Mingarro-de-León et al., 2014)

Contudo, existem exceções: (1) em doentes com indicação para anticoagulação oral por um período de tempo limitado (igual ou inferior a 6 meses), e em que a cirurgia não é de carácter urgente, o procedimento deve ser adiado até o doente completar o período de medicação anticoagulante previsto (Antonio et al., 2008); (2) em doentes com indicação para anticoagulação oral crónica que tenham começado a terapêutica há menos de 90 dias, ou em que o INR ainda não se encontre estável, é recomendado que se aguarde pela estabilização do INR até valores seguros (2.0 – 4.0) e só depois programar a cirurgia necessária (Antonio et al., 2008; Wahl et al., 2015); (3) em doentes com indicação para anticoagulação oral crónica e que apresentem comorbilidades que afetem a hemóstase ou aumentem o risco hemorrágico (HTA não controlada, insuficiência renal ou insuficiência hepática, alcoolismo, trombocitopenia, hemofilia, etc.), deve ser considerada a necessidade de hospitalização para a realização do procedimento cirúrgico (Antonio et al., 2008).

Os procedimentos cirúrgicos necessários deverão ser efetuados no início do dia, (de modo a guardar tempo para lidar com eventuais hemorragias precoces), e no início da semana (para que se possa agir perante hemorragias tardias que ocorrem, geralmente, 24 a 48 horas após o procedimento, evitando também que estas surjam durante os dias de fim-de-semana) (Antonio et al., 2008).

4.9 Cuidados pós-operatórios

Para pacientes medicados com fármacos antagonistas da vitamina K, é fundamental reavaliar o INR nas primeiras 74 horas após o procedimento cirúrgico e aconselhar o paciente relativamente aos cuidados pós-operatórios (Antonio et al., 2008):

- Permanecer em repouso nas primeiras 2 a 3 horas após o procedimento e vigiar a hemóstase inicial
- Evitar lavar a boca durante as primeiras 24 horas
- Não sugar ou tossir fortemente
- Não tocar no local da intervenção com a língua ou com materiais estranhos
- Dieta líquida e fria nas primeiras 24 horas
- Evitar alimentos quentes ou com consistência dura
- Aplicar gelo na face durante 20 minutos, de 12 em 12 horas, para diminuir o risco hemorrágico e provocar alguma analgesia no local
- Não utilizar anti-inflamatórios não esteroides (AINE's), preferir paracetamol ou inibidores seletivos da COX-2
- Caso a hemorragia persista, o paciente deve fazer compressão no local com gaze molhada com antifibrinolítico, durante 20 minutos, e caso este procedimento não resolva, o paciente deverá ligar para o seu médico dentista ou recorrer ao serviço de urgências.

Conclusão

Concluindo, as melhorias na qualidade de vida da população têm vindo a provocar um aumento da esperança de vida e, conseqüentemente, temos o aumento do número de indivíduos com doenças características de idades mais avançadas. O aparecimento de indivíduos no consultório dentário, com doenças cardiovasculares e com indicação para terapêutica anticoagulante oral, é cada vez maior. Posto isto, é necessário que o médico dentista esteja apto a agir perante este tipo de pacientes, estando sempre ciente dos riscos acrescidos que estes pacientes suportam.

O grupo dos fármacos anticoagulantes orais tem vindo a sofrer constante evolução e novos fármacos com diferentes tipos de atuação têm vindo a ser introduzidos no mercado.

Após a revisão da literatura, é possível concluir que ainda permanecem algumas dúvidas em relação àquela que será a melhor estratégia de atuação perante pacientes coagulados e terão de ser feitos mais estudos, principalmente acerca dos novos anticoagulantes orais, para que se consiga elaborar um protocolo de atuação mais seguro para os pacientes. No entanto, vários estudos recentes apontam para a não interrupção da terapêutica anticoagulante antes de uma cirurgia oral *minor*, pois o risco de hemorragia em pacientes anticoagulados é muito pequeno em comparação com o risco de trombose conseqüente da interrupção da terapêutica anticoagulante.

Bibliografia

- Al-Mubarak, S., Rass, M., Alsuweyd, A., Alabdulaaly, A., & Ciancio, S. (2006). Thromboembolic risk and bleeding in patients maintaining or stopping oral anticoagulant therapy during dental extraction. *J Thromb Haemost*, pp. 689–691. New York.
- Altman, R. (2014). New oral anticoagulants: are coagulation units still required? *Thrombosis Journal*, 12(1), 3. doi:10.1186/1477-9560-12-3
- Anderson, M., Hassell, K. L., Trujillo, T. C., & Wolfe, B. (2014). When patients on target-specific oral anticoagulants need surgery. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 81, 629–639. doi:10.3949/ccjm.81a.13168
- Antonio, N., Castro, G., Ramos, D., Machado, A., Gonçalves, L., Macedo, T., & Providência, L. A. (2008). Controvérsias na anticoagulação oral: Continuar ou interromper os anticoagulantes orais durante a intervenção estomatológica? *Revista Portuguesa de Cardiologia*, 27(January), 531–544.
- Araujo, F. M., Vinicius, M., Alvarenga, R. L., & Alvarenga, G. L. (2010). Cirurgia Oral em Pacientes sob Terapia com Anticoagulantes Orais : Revisão da Literatura e Apresentação de Dois Casos Clínicos, 51(12), 219–224.
- Barros, M. N. F., Gaujac, C., Trento, C., & Andrade, M. C. V. (2011). Tratamento De Pacientes Cardiopatas Na Clínica Odontológica. *Revista Saúde E Pesquisa*, 4, 109–114.
- Benzon, H. T., Avram, M. J., Green, D., & Bonow, R. O. (2013). New oral anticoagulants and regional anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia*, 111. doi:10.1093/bja/aet401
- Beyer-Westendorf, J., Gelbricht, V., Förster, K., Ebertz, F., Köhler, C., Werth, S., ... Weiss, N. (2014). Peri-interventional management of novel oral anticoagulants in daily care: Results from the prospective Dresden NOAC registry. *European Heart Journal*, 35, 1888–1896. doi:10.1093/eurheartj/eh557
- Boehringer Ingelheim. (2012). *Comunicação para os profissionais de saúde sobre o risco de sangramento associado com o tratamento com Pradaxa (etexilato de dabigatrana)* (pp. 1–4). São Paulo, Brasil.
- Brandão, M. P., Pimentel, F. L., Silva, C. C., & Cardoso, M. F. (2008). Factores de risco cardiovascular numa população universitária Portuguesa. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, 27(July 2007), 7–25.
- Caetano, J. A., Costa, A. D. C., Santos, Z. M. D. S. A., & Soares, E. (2008). Descrição dos fatores de risco para alterações cardiovasculares em um grupo de idosos. *Texto & Contexto - Enfermagem*, 17(2), 327–335. doi:10.1590/S0104-07072008000200015

- Cruz, E., & Campos, M. (2012). Clínicas de anticoagulação, situação actual e perspectivas futuras. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, 31, 51–57. doi:10.1016/S0870-2551(12)70040-9
- Dantas, A. K., Deboni, M. C. Z., & Piratininga, J. L. (2009). Cirurgias odontológicas em usuários de anticoagulantes orais. *Revista Brasileira de Hematologia E Hemoterapia*, 31(55 11), 337–340. doi:10.1590/S1516-84842009005000071
- Douketis, J. D., Spyropoulos, A. C., Spencer, F. a., Mayr, M., Jaffer, A. K., Eckman, M. H., ... Kunz, R. (2012). Perioperative management of antithrombotic therapy. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*, 141. doi:10.1378/chest.11-2298
- Eikelboom, J. W., & Weitz, J. I. (2010). Update on antithrombotic therapy: New anticoagulants. *Circulation*, 121, 1523–1532. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.853119
- Eneide Leitão de Almeida, M., Adas Saliba Moimaz, S., Adas Saliba Garbin, C., & Adas Saliba, N. (2004, July). Um olhar sobre o idoso: estamos preparados? *Revista Da Faculdade de Odontologia*, 64–68.
- Ferreira, C., Marinez, S., Dusse, L., & Carvalho, M. (2010). O novo modelo da cascata de coagulação baseado nas superfícies celulares e suas implicações. *Revista Brasileira de Hematologia E Hemoterapia*, 32(5), 416–421.
- Firriolo, F. J., & Hupp, W. S. (2012). Beyond warfarin : the new generation of oral anticoagulants and their implications for the management of dental patients. *OOOO*, 113(4), 431–441. doi:10.1016/j.oooo.2011.10.005
- Gadelha, T. B., Ferreira, M. F., & Torres, S. R. (2013). O uso do ácido epsilon amino caproico intra-alveolar para o controle do sangramento pós-exodontia em pacientes anticoagulados. *Revista Brasileira de Odontologia*, (13), 17–21.
- Godinho André da Graça Oliveira, C. S. (2012). *O doente sob terapêutica anticoagulante oral e a intervenção farmacêutica*. Universidade de Lisboa.
- Guyton, A. C., & Hall, J. E. (2011). *Tratado de Fisiologia Médica* (12^a ed., pp. 451–461). Saunders.
- Infarmed. (2013). *Prontuário terapêutico* (pp. 251–266).
- Infarmed. (2014). *Eliquis (apixabano) Guia do Prescritor* (Vol. 2014).
- Kalache, A., Veras, R. P., & Ramos, L. R. (1987). O envelhecimento da população mundial. Um desafio novo. *Revista de Saude Publica*, 21, 200–210. doi:10.1590/S0034-89101987000300005

- Kämmerer, P. W., Frerich, B., Liese, J., Schiegnitz, E., & Al-Nawas, B. (2014). Oral surgery during therapy with anticoagulants—a systematic review. *Clinical Oral Investigations*, *19*, 171–180. doi:10.1007/s00784-014-1366-3
- Lai, a, Davidson, N., Galloway, S. W., & Thachil, J. (2014). Perioperative management of patients on new oral anticoagulants. *The British Journal of Surgery*, *101*, 742–9. doi:10.1002/bjs.9485
- Leite Carlos, M. M., & Dantas Fernandes de Sousa Freitas, P. (2007). Estudo da Cascata de Coagulação Sanguínea e seus Valores de Referência. *Acta Veterinária Brasileira*, *1*, 49–55.
- Lima-costa, M. F. (2003). Saúde pública e envelhecimento. *Caderno Saúde Pública*, *19*(3), 700–701. doi:10.1590/S0102-311X2003000300001
- Little, J. W. (2012, May). novos ACO - vao substituir a varfarina.pdf. *Medical Management and Pharmacology Update*, 575–580.
- Macedo, A., Santos, A., Rocha, E., & Perdigão, C. (2008). Percepção da doença cardíaca e cerebral e dos factores de risco cardiovasculares em Portugal: Estudo AMALIA. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, *27*(October 2007), 569–580.
- Machado, S. A. A. (2014). *Terapêutica Anticoagulante*.
- Margarida, S., & Ferreira, A. (2012). *A Importância das Interações Medicamento-Alimento no Controlo da Terapêutica com Varfarina*.
- Marques, P. (2012). Velhos e novos anticoagulantes orais. Perspetiva farmacológica. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, *31*, 6–16. doi:10.1016/S0870-2551(12)70034-3
- Martínez-Sanz, J. M., Brescó-Salinas, M., Berini-Aytés, L., & Gay-Escoda, C. (1998). Cirugía bucal y anticoagulantes orales : una propuesta de actuación, *3*(6), 555–562.
- Mendes, M. J. F. D. L., Alves, J. G. B., Alves, A. V., Siqueira, P. P., & Freire, E. F. D. C. (2006, May). Associação de fatores de risco para doenças cardiovasculares em adolescentes e seus pais. *Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil*, *6*(Supl 1), s49–s54. doi:10.1590/S1519-38292006000500007
- Mingarro-de-León, A., Chaveli-López, B., & Gavaldá-Esteve, C. (2014). Dental management of patients receiving anticoagulant and/or antiplatelet treatment. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*, *6*(2), e155–e161. doi:10.4317/jced.51215
- Ministro, A., & Evangelista, A. (2012). Novos anticoagulantes orais no tromboembolismo venoso e fibrilhação auricular. *Angiologia E Cirurgia Vascular*, *8*, 6–11.

- Olívia Ferreira do Amaral, C., Michelon do Nascimento, F., Dariva Pereira, F., Gomes Santos Parizi, A., Gouveia Straioto, F., & Sávio Paiva do Amaral, M. (2014). Bases para Interpretação de Exames Laboratoriais na Prática Odontológica Bases for Interpretation of Laboratory Tests in Dental Practice, 229–238.
- Organização Mundial de Saude. (2014). *Relatório de Estado Global em Doenças Não-Transmissíveis*.
- Pelegriño, F. M., Bolela, F., Almeida Corbi, I., Carvalho, A., & Dantas, R. (2014). Protocolo Educativo para Pacientes em Uso de Anticoagulante Oral: Construção e Validação. *Texto Contexto Enfermagem*, 23(3), 799–806.
- Perry, D. J., Noakes, T. J. C., & Helliwell, P. S. (2007). Guidelines for the management of patients on oral anticoagulants requiring dental surgery. *British Dental Journal*, 203(7), 389–393. doi:10.1038/bdj.2007.892
- Pinto, A. (2011). *Pacientes Hipocoagulados em Cirurgia Oral*. Universidade Fernando Pessoa - Faculdade de Ciências da Saúde, Porto. Retrieved from <http://bdigital.ufp.pt/handle/10284/2630>
- Poller, L. (2004). International Normalized Ratios (INR): The first 20 years. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2, 849–860. doi:10.1111/j.1538-7836.2004.00775.x
- Pototski, M., & Amenábar, J. M. (2007). Dental management of patients receiving anticoagulation or antiplatelet treatment. *Journal of Oral Science*, 49(4), 253–258. doi:10.2334/josnusd.49.253
- Rodrigues, E., Castilho-Fernandes, A., Covas, D., & Fontes, A. (2012). Novos conceitos sobre a fisiologia da hemostasia. *Revista Da Universidade Vale Do Rio Verde*, 10, 218–233. doi:10.5892/ruvrv.2012.101.218233
- Santos, A., & Moura Pereira, C. (2014). Alimentação e Hipertensão Arterial em Portugal, 13–17.
- Sarmiento Gonçalves, I. C. (2010). *Novos Anticoagulantes Oraís : Inibidores Directos dos Factores Ila e Xa*. Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar.
- Vanassche, T., Lauw, M. N., Connolly, S. J., & Eikelboom, J. W. (2014). Heparin bridging in peri-procedural management of new oral anticoagulant: A bridge too far? *European Heart Journal*, 35, 1831–1833. doi:10.1093/eurheartj/ehu034
- Wahl, M. J., Pinto, A., Kilham, J., & Lalla, R. V. (2015). *Dental surgery in anticoagulated patients—stop the interruption*. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology* (Vol. 119, pp. 136–157). Elsevier Ltd. doi:10.1016/j.oooo.2014.10.011
- Zaslavsky, C., & Gus, I. (2002). Idoso: Doença Cardíaca e Comorbidades. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 79(nº 6), 635–639. doi:10.1590/S0066-782X2002001500011

