

Ana Ferreira Martins

**NOVOS FÁRMACOS ANTICOAGULANTES ORAIS
ALTERNATIVOS À VARFARINA**

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2015

Ana Ferreira Martins

**NOVOS FÁRMACOS ANTICOAGULANTES ORAIS
ALTERNATIVOS À VARFARINA**

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2015

Ana Ferreira Martins

**NOVOS FÁRMACOS ANTICOAGULANTES ORAIS
ALTERNATIVOS À VARFARINA**

Trabalho apresentado à Universidade Fernando
Pessoa como parte dos requisitos para a obtenção
do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas,
sob orientação do Prof. Dr. João Paulo Capela.

Resumo

Atualmente as doenças cardiovasculares são uma das principais causas de mortalidade e morbidade nos países desenvolvidos.

A terapêutica anticoagulante oral consiste num tratamento realizado com o principal objetivo de reduzir a ocorrência de fenómenos trombóticos mas sem aumentar significativamente o risco hemorrágico. A varfarina é dos anticoagulantes orais mais utilizados na prática clínica a nível mundial, mas, face às limitações deste fármaco resultantes do lento início de ação farmacológica, da janela terapêutica estreita, das múltiplas interações medicamentosas e alimentares e do potencial risco de complicações hemorrágicas, a indústria tem procurado novas alternativas farmacológicas capazes de superar estes problemas.

Com este trabalho pretende-se fazer uma revisão bibliográfica sobre os novos grupos de fármacos anticoagulantes orais que constituem alternativa à varfarina, fazendo previamente uma revisão sobre toda a fisiologia da coagulação sanguínea e patologias associadas.

Atualmente, a investigação farmacológica centra-se no desenvolvimento de novas moléculas, inibidoras de agentes específicos do sistema da coagulação, com um padrão farmacodinâmico e farmacocinético previsível e consistente, destacando-se os inibidores diretos da trombina, que incluem o dabigatrano, e os inibidores do fator Xa, que se focam essencialmente no rivaroxabano e no apixabano.

Apenas com mais ensaios clínicos será possível saber da segurança destes novos fármacos e da possibilidade destes novos alvos farmacológicos serem alternativas inequívocas à varfarina. Só então poderemos saber se estes fármacos conseguem destronar a varfarina como o principal anticoagulante oral.

Abstract

Nowadays, the cardiovascular diseases are the major cause for mortality and morbidity at the developing countries.

The oral anticoagulant therapy is a treatment conducted with the primary goal of reducing the occurrence of thrombotic phenomena but without increasing the risk of bleeding significantly. Warfarin is the most world widely used oral anticoagulant in clinical practice, but given the drug limitations from the slow onset of pharmacological action, narrow therapeutic window, the multiple medicines and food interactions and the potential risk of bleeding complications, industry has sought new pharmacological alternatives capable of overcoming these problems.

With this work, we intend to make a review on the new groups of oral anticoagulants that are alternative to warfarin, making previously, a review of the blood clotting physiology and associated pathologies.

Currently, the pharmacological research focuses on the development of new molecules, specific inhibitors agents of the coagulation system, with pharmacodynamics pattern and pharmacokinetic predictable and consistent, highlighting the direct thrombin inhibitors, including dabigatran, and inhibitors of factor Xa, which focus primarily on rivaroxaban and apixaban.

Only with more clinical trials will be possible to know the safety of these new medicines and the possibility of these new pharmacological targets are clear alternatives to warfarin. Only then can we know whether these drugs can dethrone warfarin as the main oral anticoagulant.

Agradecimentos

Nesta nova e importante etapa não podia deixar de agradecer a todos aqueles, que de uma forma ou de outra, contribuíram para que os meus objetivos fossem atingidos.

Ao meu orientador, Professor Doutor João Paulo Capela, por todo o empenho e disponibilidade que sempre demonstrou ao longo da realização deste trabalho assim como, pelo apoio prestado, profissionalismo e conhecimento partilhado.

À minha família, pelo apoio incondicional durante todo o percurso académico.

Aos meus amigos e colegas, pela compreensão nos momentos mais difíceis e exigentes.

A todos muito obrigada.

ÍNDICE GERAL

Resumo	i
Abstract	ii
Agradecimentos	iii
Índice de figuras	vii
Índice de tabelas	viii
Lista de abreviaturas	ix
I. INTRODUÇÃO	1
II. DESENVOLVIMENTO	3
2. Fisiologia da Coagulação Sanguínea: O Sistema Hemostático	3
2.1. Resposta Vascular	3
2.2. Hemóstase Primária	4
2.3. Hemóstase secundária	5
2.4. Mecanismos de regulação	7
3. Estados trombóticos	9
3.1. Trombose arterial	9
3.2. Trombose Venosa	10
4. Patologias com indicação para terapêutica anticoagulante	11
4.1. Tromboembolismo venoso	11
4.2. Fibrilhação auricular	13
4.3. Doença valvular cardíaca	15
5. Terapêutica anticoagulante	16
5.1. História da terapêutica anticoagulante	17
6. Anticoagulantes orais antagonistas da Vitamina K	18
6.1. A Varfarina	19

6.1.1.	Propriedades Farmacocinéticas.....	20
6.1.2.	Fatores que influenciam na resposta à varfarina.....	20
6.1.2.1.	Fatores relacionados com comorbilidades.....	21
6.1.2.2.	Fatores relacionados com farmacogenética.....	22
6.1.2.3.	Fatores relacionados com interações medicamentosas.....	22
6.1.2.4.	Fatores relacionados com interações alimentares.....	25
6.1.3.	Efeitos adversos e contra-indicações.....	26
6.1.4.	Monitorização.....	27
7.	Os novos anticoagulantes orais alternativos aos AVK.....	31
7.1.	Inibidores Diretos Da Trombina (IDT).....	31
7.1.1.	<i>Dabigatrano etexilato</i>	33
7.1.1.1.	Propriedades farmacocinéticas.....	34
7.1.1.2.	Interações farmacológicas.....	35
7.1.1.3.	Efeitos adversos e contra-indicações.....	36
7.1.1.4.	Monitorização.....	37
7.2.	Inibidores diretos do Fator Xa (IDXa).....	37
7.2.1.	<i>Rivaroxabano</i>	38
7.2.1.1.	Propriedades farmacocinéticas.....	39
7.2.1.2.	Interações farmacológicas.....	40
7.2.1.3.	Efeitos adversos e contra-indicações.....	41
7.2.2.	<i>Apixabano</i>	42
7.2.2.1.	Propriedades farmacocinéticas.....	43
7.2.2.2.	Interações farmacológicas.....	44
7.2.2.3.	Efeitos adversos e contra-indicações.....	45
7.2.2.4.	Monitorização.....	46
8.	Eficácia e segurança dos novos anticoagulantes orais.....	47
8.1.	Tromboembolismo Venoso.....	47
8.1.1.	Dabigatrano versus Varfarina (Estudo RE-COVER).....	47
8.1.2.	Rivaroxabano versus Varfarina (Estudo EINSTEIN).....	48
8.2.	Fibrilação Auricular.....	48
8.2.1.	Dabigatrano versus Varfarina (Estudo RE-LY).....	48
8.2.2.	Rivaroxabano versus Varfarina (Estudo ROCKET AF).....	49

8.2.3.	Apixabano <i>versus</i> Varfarina (Estudo ARISTOTLE).....	50
9.	As limitações dos novos anticoagulantes orais	52
10.	Perspetivas futuras	54
III.	CONCLUSÃO	55
IV.	BIBLIOGRAFIA	56

Índice de figuras

Figura 1: Principais mecanismos envolvidos na hemóstase primária (retirado de Coelho & Moreira, 2001).....	5
Figura 2: Visão clássica da cascata da coagulação (Legenda: Fp: fibrinopeptídeo; Pho: fosfolípidos;) (retirado de Coelho & Moreira, 2001).	7
Figura 3: Fórmulas estruturais dos AVK. Os átomos carbono assimétricos nas cumarinas estão indicados a vermelho (retirado de Hardman & Limbird, 2011).....	18
Figura 4: Mecanismo de ação dos IDT univalentes e bivalentes (adaptado de Nisio et al.,2005).....	32
Figura 5: Estrutura química do pró-fármaco e a sua forma ativa (adaptado de Lee & Ansell, 2011).	33
Figura 6: Farmacocinética do dabigatrano (retirado de Silva, 2012).	35
Figura 7: Farmacocinética do rivaroxabano (retirado de Silva, 2012).....	40
Figura 8: Farmacocinética do apixabano (retirado de Silva, 2012).....	44

Índice de tabelas

Tabela 1: Classificação dos fatores da coagulação por ordem de descoberta (adaptado de Larini, 2008; Seeley et al, 2003).....	6
Tabela 2: Interações medicamentosas clinicamente significativas com a varfarina (adaptado de Lima, 2008; RCM Varfine, 2006).....	24
Tabela 3: Intervalos de INR para cada indicação terapêutica (adaptado de Kuruvilla & Gurk-Turner, 2001).	28
Tabela 4: Protocolo a instituir perante valores elevados de INR (adaptado de Kuruvilla & Gurk-Turner, 2001).	29
Tabela 5: Indicações terapêuticas e posologias para o rivaroxabano (adaptado de RCM Xarelto, 2013; INFARMED, 2013).....	39
Tabela 6: Indicações terapêuticas e posologias para o rivaroxabano (adaptado de RCM Eliquis, 2011).	43

Lista de abreviaturas

AAS – Ácido acetilsalicílico

ACCP – Colégio Americano de Pneumologistas (do inglês “*American College of Chest Physicians*”)

ACO – Anticoagulantes orais

ADP – Adenosina difosfatada

AINE – Anti-inflamatório não esteróide

AIT – Acidente Isquémico Transitório

aPTT – Tempo de Tromboplastina Parcial ativado

AT – Antitrombina

AUC - Área sob a curva

AVC – Acidente Vascular Cerebral

AVK – Antagonista da Vitamina K

Ca²⁺ – Ião cálcio

CICr – Depuração da creatinina

C_{máx} – Concentração máxima

DAP – Doença Arterial Periférica

DPOC – Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica

dTT – Tempo de Trombina diluído

EA – Estenose Aórtica

ECT – Tempo de Coagulação de Ecarina

EM – Enfarte do Miocárdio

EMA – Agência Europeia do Medicamento (do inglês “*European Medicines Agency*”)

EP – Embolia Pulmonar

FA – Fibrilhação Auricular

FDA – Agência dos alimentos e medicamentos dos Estados Unidos (do inglês “*Food and Drug Administration*”)

FT – Fator Tecidual

FvW – Fator de von Willebrand

Gp-P – Glicoproteína P

HBPM – Heparina de baixo peso molecular

HMWK – Cininogénio de alto peso molecular (do inglês “*High molecular weight kininogen*”)

HTA – Hipertensão arterial

IDT – Inibidor Direto da Trombina

IDXa – Inibidor Direto do Fator Xa

INR – Razão Normalizada Internacional (do inglês “*International normalized ratio*”)

PAI-1 – Inibidor do plasminogénio tipo 1

PC – Proteína C

PS – Proteína S

RCM – Resumo das características do medicamento

RR – Risco Relativo

SCA – Síndrome Coronário Agudo

TEV – Tromboembolismo Venoso

TP - Tempo de protrombina

tPA – Ativador do plasminogénio tecidual

TVP – Trombose Venosa Profunda

TXA₂ – Tromboxano A₂

UK – Urocínase

uPA – Ativador do plasminogénio urinário

VIH – Vírus da Imunodeficiência Humana

I. INTRODUÇÃO

O desenvolvimento de doenças trombóticas no Homem é uma das principais causas de morbidade e mortalidade no mundo ocidental (Lane & Grant, 2000).

A doença trombótica pode ocorrer no sistema venoso, de baixo fluxo e pressão, ou no sistema arterial, de alto fluxo e pressão. Existem algumas diferenças básicas entre a trombose arterial e a trombose venosa, como a composição do trombo e a presença de lesão na parede vascular (ateroma) na trombose arterial (Lane & Grant, 2000).

O trombo arterial consiste num aglomerado plaquetário unido por pequenas quantidades de fibrina designado de “trombo branco”. Devido à predominância de plaquetas para inibir a trombogénese arterial são usados agentes antiplaquetários e, em certas circunstâncias, anticoagulantes. O trombo venoso é composto essencialmente por fibrina e contém poucas plaquetas e por isso os anticoagulantes são a base da prevenção e do tratamento do tromboembolismo venoso (Rang et al., 2008; Franchini & Mannucci, 2012).

A terapêutica anticoagulante oral consiste num tratamento realizado em utentes que tenham sofrido um, ou mais, processos trombóticos, a fim de diminuir a sua coagulação, tendo como principal objetivo reduzir a ocorrência de fenómenos trombóticos mas sem aumentar significativamente o risco hemorrágico (Silva et al., 2007).

A varfarina é dos anticoagulantes orais mais utilizados na prática clínica a nível mundial, atuando na carboxilação da vitamina K, e diminuindo assim a coagulação sanguínea. No entanto, apresenta uma farmacodinâmica muito variável, uma janela terapêutica muito estreita exibindo uma enorme variabilidade em termos de dose-resposta de pessoa para pessoa, podendo até causar hemorragias graves e/ou fatais, colocando o utente em risco. Apesar de eficazes e bem estudados, estes anticoagulantes para administração oral crónica apresentam fatores que limitam o seu uso e que serão descritos ao longo deste trabalho.

Nos últimos anos, os avanços na compreensão do sistema da coagulação permitiram o desenvolvimento de novos agentes farmacológicos nesta área, agentes estes que se centram agora na inibição de fatores específicos da coagulação.

Este trabalho encontra-se dividido em três capítulos, seguidamente descritos. No primeiro é feito um enquadramento geral do tópico em estudo. O segundo capítulo é constituído

pela revisão bibliográfica que serviu de base para o desenvolvimento do tema em análise. Será realizada uma introdução ao sistema hemostático e às patologias com indicação para terapêutica anticoagulante, bem como toda a terapêutica anticoagulante e suas propriedades. No terceiro capítulo encontram-se as principais conclusões resultantes da revisão bibliográfica.

1.1. Objetivos

Este trabalho tem como objetivo efetuar uma revisão bibliográfica sobre os novos grupos de anticoagulantes orais que constituem alternativa à varfarina, fazendo previamente uma revisão sobre toda a fisiologia da coagulação sanguínea e patologias associadas. O interesse pelo tema para a realização deste trabalho surgiu pela atualidade da questão, uma vez que os problemas de saúde envolvendo as patologias cardiovasculares se encontram entre os mais comuns na prática clínica.

1.2. Metodologia

Realizou-se uma pesquisa na literatura científica disponível sobre o tema em análise, visando a reunião de artigos e outra bibliografia relevante. Para este trabalho de revisão, realizou-se uma pesquisa de artigos em várias bases de dados, como a Pubmed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), a ScienceDirect (<http://www.sciencedirect.com>), a b-on (<http://b-on.pt>), assim como o Google Académico (<http://scholar.google.pt>). A pesquisa efetuou-se nestas bases de dados utilizando as palavras-chave: novos anticoagulantes orais; antagonistas da vitamina K; varfarina; inibidores da trombina; inibidores do fator Xa.

II. DESENVOLVIMENTO

2. Fisiologia da Coagulação Sanguínea: O Sistema Hemostático

No sentido de esclarecer a temática desta dissertação, ou seja, o papel dos novos anticoagulantes orais na prevenção e tratamento não só do tromboembolismo mas também de outras patologias do foro cardíaco, é necessário tecer algumas considerações acerca do sistema hemostático, o qual é responsável pelo equilíbrio normal entre fatores pró-coagulantes e anticoagulantes (Handin, 1998).

O sistema hemostático protege o sistema vascular e permite que, quando há lesão, os tecidos sejam reparados e as suas funções restabelecidas. É um dos mecanismos mais básicos do organismo pois preserva a integridade da circulação e limita a perda de sangue. Toda a sequência de reações locais que termina no controlo da hemorragia, a partir de um vaso lesado, define-se como Hemóstase, sendo esta regulada por diferentes mecanismos incluindo três fases: resposta vascular (constrição do vaso lesado), hemóstase primária (formação do trombo plaquetário) e a hemóstase secundária (formação do coágulo de fibrina) (Coelho & Moreira, 2001).

2.1. Resposta Vascular

Quando um vaso é lesado a sua resposta imediata é a constrição. Esta resposta é transitória e permite a redução do fluxo sanguíneo na área afetada e a manutenção das superfícies endoteliais justapostas. Esta resposta apenas se mostra eficaz nos pequenos vasos da microcirculação e quando acontece pode colapsá-los e obstruir o fluxo de sangue através deles (Seeley et al., 2003; Coelho & Moreira, 2001).

Durante a formação do trombo plaquetário as plaquetas libertam tromboxanos, que são derivados de prostaglandinas e endotelina, um potente vasoconstritor libertado pelas células endoteliais. Esta vasoconstrição atenua as perdas hemorrágicas dando algum tempo para que o trombo plaquetário se possa formar no local da lesão, havendo uma redução do calibre dos pequenos vasos e um aumento da força de contração, amplificando assim as reações das plaquetas (Seeley et al., 2003).

2.2. Hemóstase Primária

Hemóstase primária define-se como o processo de formação do tampão plaquetário nos locais de lesão vascular. Ocorre poucos segundos após a lesão e, é de extrema importância na limitação da perda de sangue pelos capilares, arteríolas e vénulas (Coelho & Moreira, 2001). Uma hemóstase primária eficaz envolve os processos de adesão plaquetária, secreção e agregação plaquetária.

Em condições normais, as plaquetas são lisas, discóides e, embora viscosas, não aderem à superfície endotelial íntegra localizada na parede vascular e nem se unem umas às outras (Larini, 2008). Poucos segundos após a lesão vascular, as plaquetas tornam-se mais esféricas, com saliências citoplasmáticas longas e irregulares, aderindo ao colagénio do subendotélio vascular, através de recetores plaquetários específicos (Coelho & Moreira, 2001; Larini, 2008).

A principal ligação ocorre entre as fibrilas de colagénio e a glicoproteína Ib/IX e é estabilizada pelo fator de vonWillebrand (FvW), que funciona como ponte entre elas, fazendo com que as plaquetas se mantenham aderentes ao vaso. A glicoproteína IIb/IIIa liga-se ao fibrinogénio e ao FvW e desempenha um importante papel na agregação e adesão das plaquetas (Coelho & Moreira, 2001; Seeley et al., 2003).

A ligação das plaquetas ao colagénio desencadeia a libertação do conteúdo das suas vesículas secretórias, como a serotonina e a adenosina difosfatada (ADP), que atuam localmente, induzindo alterações estruturais e funcionais nas plaquetas. Este processo é denominado por ativação plaquetária, pois estimula a produção de novas plaquetas recrutando-as para o local da lesão, onde o FvW e o fibrinogénio solidificam as interações entre as mesmas. A adesão das plaquetas induz rapidamente a síntese de tromboxano A₂ (TXA₂), sendo este libertado no fluído extracelular, estimulando a agregação plaquetária e a libertação do conteúdo das vesículas secretórias. Ocorre assim um fenómeno de retroalimentação positiva que rapidamente origina um rolhão de plaquetas dentro do vaso (Macedo, 2006; Staton & Lewis, 2005).

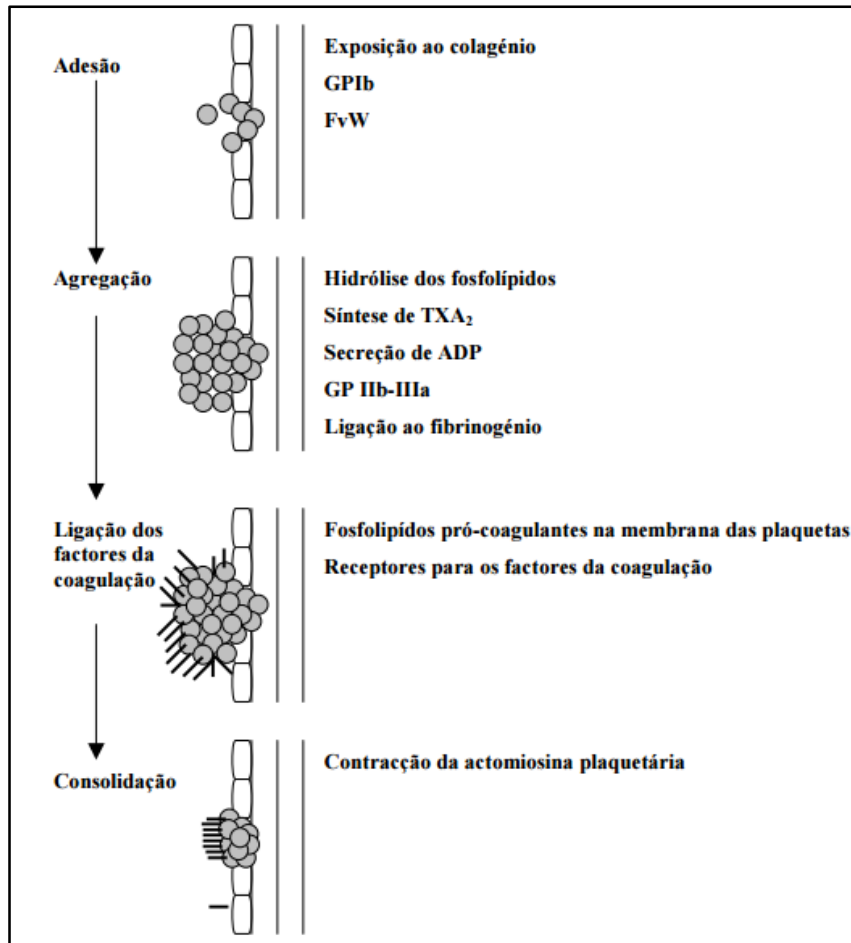


Figura 1: Principais mecanismos envolvidos na hemóstase primária (retirado de Coelho & Moreira, 2001).

2.3. Hemóstase secundária

A coagulação sanguínea, também designada por hemóstase secundária, baseia-se numa cascata enzimática complexa na qual os componentes são ativados por proteólise e cujo produto final é a fibrina que forma a base do coágulo sanguíneo (Staton & Lewis, 2005).

O processo da coagulação resulta da ativação sequencial de uma série de proteínas plasmáticas que interagem entre si, e da formação de complexos membranares com a participação de iões de cálcio. Estas proteínas são designadas de factores da coagulação e circulam no plasma nas suas formas inativas (zimogénios) (Coelho & Moreira, 2001). Os factores da coagulação encontram-se ordenados, em numeração romana, na tabela 1, conforme a ordem pela qual foram descobertos. Esta numeração refere os precursores inativos dos factores da coagulação, sendo a forma ativa desses factores referida pelo sufixo “a” colocado imediatamente a seguir ao algarismo romano (Larini, 2008).

Tabela 1: Classificação dos fatores da coagulação por ordem de descoberta (adaptado de Larini, 2008; Seeley et al, 2003).

Fator	Sinónimo	Descrição e Função
I	Fibrinogénio	Proteína plasmática sintetizada no fígado; Percursor da fibrina.
II	Protrombina	Proteína plasmática sintetizada no fígado; Percursor da trombina, a qual converte o fibrinogénio em fibrina; é dependente da vitamina K.
III	Tromboplastina (Fator Tecidual)	É uma lipoproteína presente na membrana de certas células; liga-se ao fator VII, iniciando a coagulação <i>in vivo</i> .
IV	Ião cálcio (Ca ²⁺)	Co-fator em todo o processo da cascata da coagulação.
V	Proacelerina (fator lábil)	Proteína plasmática sintetizada no fígado; co-fator da reação que transforma a protrombina em trombina.
VII	Proconvertina (fator estável)	Proteína plasmática sintetizada no fígado; dependente da vitamina K; Liga-se ao fator tecidual (FT), formando o complexo enzimático VIIa/FT/Ca ²⁺ , o qual ativa os fatores IX e X.
VIII	Fator Anti Hemofílico	Proteína plasmática sintetizada nos megacariócitos e nas células endoteliais; Ativado é co-fator do fator IXa no complexo que ativa o fator X.
IX	Fator Christmas	Proteína sintetizada no fígado; fator dependente da vitamina K; este fator ativado funciona como enzima no complexo que ativa o fator X.
X	Fator Stuart-Prower	Proteína plasmática sintetizada no fígado; fator dependente da vitamina K; este fator ativado funciona como enzima no complexo que ativa a protrombina.
XI	Percursor da tromboplastina plasmática	Proteína plasmática sintetizada no fígado; circula complexado com o HMWK (cininogénio de alto peso molecular).
XII	Fator Hageman	Ativado por contacto de superfície ou pela calicreína.
XIII	Fator estabilizador da fibrina	Proteína existente no plasma e nas plaquetas; Ativado pela trombina forma ligações peptídicas entre as moléculas de fibrina ajudando a estabilizar o coágulo.

A cascata da coagulação clássica compreende a via intrínseca ou de contacto, em que todos os fatores necessários estão presentes em circulação e a reação inicial é desencadeada pelo contacto com superfícies carregadas negativamente, e uma via extrínseca ou dependente do FT, que é ativada na sequência de uma lesão vascular. Após

ativação do fator X, as duas vias convergem numa só via comum que culmina na formação da trombina (Figura 2) (Coelho & Moreira, 2001; Macedo, 2006).

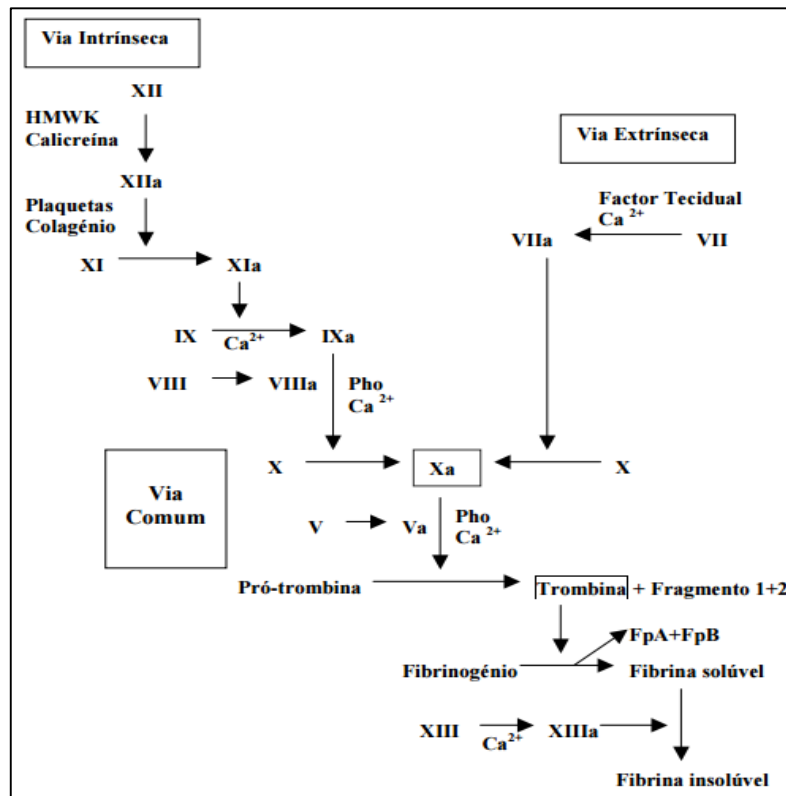


Figura 2: Visão clássica da cascata da coagulação (Legenda: Fp: fibrinopeptídeo; Pho: fosfolípidos;) (retirado de Coelho & Moreira, 2001).

2.4. Mecanismos de regulação

Existem mecanismos que se opõem à formação do coágulo de forma a limitar o processo e impedir que este se propague excessivamente. As falhas nestes mecanismos de regulação da hemóstase estão associadas a estados de hipercoagulabilidade (Widmaier et al., 2014).

Os inibidores fisiológicos da coagulação mais relevantes são: antitrombina (AT), proteína C (PC), proteína S (PS) e o inibidor da via do fator tecidual.

O mecanismo anticoagulante que atua numa fase mais precoce da coagulação denomina-se por inibidor da via do fator tecidual e liga-se ao complexo FT/FVIIa inibindo a capacidade deste atuar no fator X (Widmaier et al., 2014; Wu & Thiagarajan, 1996). A antitrombina (AT) é o principal inibidor circulante da coagulação, inativando diretamente

a trombina bem como as outras proteases de serina (fatores IXa, Xa, XIa, XIIa), plasmina e calicreína (Coelho & Moreira, 2001).

A PC é ativada pela trombina após a ligação desta à trombomodulina (presente nas superfícies endoteliais intactas). A PC ativada, inativa os fatores Va e VIIIa bem como os recetores plaquetários para o FXa. A PS é, tal como a PC, uma proteína dependente da vitamina K sendo que a sua forma livre atua como co-fator da PC ativada, juntamente com fosfolípidos pró-coagulantes (Coelho & Moreira, 2001; Larini, 2008).

3. Estados trombóticos

As doenças cardiovasculares são a principal causa de mortalidade e morbidade nos países desenvolvidos e o tromboembolismo relacionado com a circulação arterial ou venosa ou ainda decorrente de causa cardíaca responde pela maior parte dos eventos cardiovasculares fatais ou não fatais (Eikelboom & Weitz, 2010).

A trombose representa a alteração mais frequente no processo hemostático e refere-se à formação de uma massa anormal no lúmen vascular, a partir dos constituintes do sangue, envolvendo fatores vasculares, celulares e humorais (Coelho & Moreira, 2001; Larini, 2008).

Em 1856, Virchow discutiu os três principais fatores que contribuem para o risco trombótico, que incluem a estase venosa, alterações na parede vascular (lesão endotelial) e a hipercoagulabilidade. Este conjunto é conhecido como tríade de Virchow e, é atualmente a base para a avaliação dos fatores de risco para tromboembolismo, cuja causa, na maioria das vezes é multifatorial (Bayer, 2015; Dahlbäck, 2008).

Estes três fatores não assumem a mesma função na trombose arterial e venosa. Devido à elevada pressão e ao fluxo sanguíneo nas artérias, na trombose arterial as alterações na parede vascular são predominantes. Assim, a estase não confere um elevado risco e a hipercoagulabilidade do sangue tem um papel relativamente menor, ao contrário do que acontece na trombose venosa (Dahlbäck, 2008; Versteeg et al., 2013).

3.1. Trombose arterial

A estrutura, o tamanho e a localização do trombo são influenciados pela natureza do fluxo sanguíneo. Na trombose arterial, a alteração da parede vascular e a ativação das plaquetas desempenham um papel fundamental formando um trombo rico em agregados plaquetários rodeados por estrias de fibrina e leucócitos polimorfonucleares, com poucos glóbulos vermelhos. Assim, nos locais de rápido fluxo, como nas artérias, a formação do trombo está relacionada com a interação das plaquetas com a superfície lesada como como exemplo, com placas de aterosclerose (Larini, 2008; Rang et al., 2008). A aterosclerose é uma doença inflamatória degenerativa das artérias de médio e grande calibre que resulta de alterações das células da parede dos vasos.

Devido à predominância de plaquetas, as estratégias para inibir a trombogênese arterial centram-se no uso de agentes antiplaquetários e, em alguns casos, anticoagulantes (Handin, 1998).

3.2. Trombose Venosa

A trombose venosa é uma patologia comum, de etiologia multifatorial e está associada a uma elevada taxa de morbidade e mortalidade que depende gravidade do evento clínico, da tendência para recorrência clínica e de sequelas crônicas que podem ser muitas vezes debilitantes. Esta doença atinge, em média, um em cada mil indivíduos adultos por ano e sua incidência varia com a idade, aumentando exponencialmente a partir dos 60 anos (Fonseca & Amaro, 2008).

A trombose venosa pode ocorrer numa veia localizada superficialmente, denominada por flebite, ou em vasos mais profundos, no interior dos músculos (trombose venosa profunda). Em qualquer localização, o trombo venoso gera um processo inflamatório, favorecendo a obstrução local, parcial ou total, dando origem a dor intensa e edema (Larini, 2008).

Os quadros clínicos mais frequentes de trombose venosa são: a trombose venosa profunda (TVP) dos membros inferiores e a embolia pulmonar (EP). Contudo, podem surgir situações mais raras como por exemplo, a trombose venosa cerebral, a trombose venosa da veia cava, a trombose visceral, a trombose venosa dos membros superiores (Fonseca & Amaro, 2008).

Ao contrário do trombo arterial, o trombo venoso, raramente se forma em áreas de lesão vascular evidente. É composto essencialmente por fibrina e glóbulos vermelhos (trombos “vermelhos”) e contém poucas plaquetas. Assim, os anticoagulantes são a base da prevenção e do tratamento do tromboembolismo venoso (TEV) (Handin, 1998).

4. Patologias com indicação para terapêutica anticoagulante

São muitas as indicações clínicas dos anticoagulantes orais na prevenção de fenómenos tromboembólicos a nível arterial ou venoso. São usados tanto em “prevenção primária”, isto é, em situações de risco conhecido mas em que os doentes ainda não tiveram fenómenos trombóticos, ou em “prevenção secundária”, em indivíduos que já tiveram situações de tromboembolismo (Bonhorst, 2010).

A anticoagulação oral a longo prazo está indicada para prevenir embolias sistémicas nas seguintes situações: próteses valvulares mecânicas cardíacas; fibrilhação auricular (FA); EM (prevenção a curto ou médio prazo). Na prevenção de fenómenos trombóticos e/ou embólicos recorrentes, os anticoagulantes orais são usados em: AVC ou acidente isquémico transitório (AIT), em doentes com FA; EM (prevenção de reenfarte) e TEV (Bonhorst, 2010).

4.1. Tromboembolismo venoso

O TEV, nas suas apresentações mais frequentes, TVP e EP, constitui um importante problema de saúde pública, pelo seu impacto em termos de morbi-mortalidade, custos e consumo de recursos (Reis et al., 2010).

Na Europa e na América do Norte os dados epidemiológicos apontam para que a incidência anual desta patologia seja de aproximadamente 160 por 100.000 para a TVP, 20 por 100.000 para a EP sintomática não fatal e 50 por 100.000 para a EP fatal, detetada durante a autópsia. A taxa de mortalidade no primeiro mês após o diagnóstico inicial de EP atinge os 12% dos doentes, encontrando-se fortemente associada a fatores como idade avançada, presença de malignidade, doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) e doença cardiovascular, constituindo a terceira causa de morte depois do EM e do AVC (Man & Bugalho, 2009).

A prevenção do TEV é uma das medidas com maior custo-eficácia da prática médica pelo que a elaboração de programas para a sua prevenção é uma recomendação comum a todos os organismos responsáveis pela avaliação da qualidade de instituições de saúde (Reis et al., 2010).

Recentemente, foi publicado um estudo de avaliação do risco e qualidade da profilaxia do TEV no doente internado (estudo ENDORSE), conforme as recomendações do Colégio Americano de Pneumologistas - *American College of Chest Physicians (ACCP)*, que englobou 68.183 doentes internados em 358 hospitais de 32 países, incluindo Portugal. Neste estudo, 52% dos doentes estavam em risco de desenvolver TEV e somente 50% deles fazia profilaxia. Em Portugal, dos 1632 doentes avaliados, distribuídos por 9 hospitais, 53% dos doentes estavam em risco e só 59% faziam a prevenção recomendada (Cohen et al., 2008). Há, por isso, ainda uma grande margem de atuação para melhorar a prática na prevenção do TEV passando esta pela identificação dos doentes em risco, pesquisando sistematicamente os fatores de risco e ponderando para cada indivíduo o risco/benefício da trombopprofilaxia (Reis, 2012).

As manifestações clínicas da TVP estão relacionadas com a extensão da trombose. Na sua forma mais grave e também a mais rara (*Phlegmasia Cerulea Dolens*) a tromboflebite é maciça e todo o trajeto venoso principal e os seus trajetos colaterais ficam ocluídos ficando o membro com edema, azulado e com aspeto marmóreo, levando a gangrena por oclusão arterial devida a espasmo. Surge habitualmente em pacientes oncológicos em fase terminal. As formas menos graves, oclusiva e não oclusiva, não são tão óbvias clinicamente. Os sinais típicos como dor à palpação e edema não são específicos podendo mimetizar várias outras situações. A maioria dos casos é silenciosa, provavelmente por não provocar obstrução completa do fluxo devido à existência de colaterais. Assim, na maioria das situações, o diagnóstico definitivo obriga à realização de exames complementares de diagnóstico (Viterbo & Tavares, 2005).

A EP caracteriza-se por uma obstrução aguda da vasculatura arterial pulmonar, a maioria das vezes por um êmbolo com origem no território venoso sistémico. Em mais de 70% das situações, o êmbolo provem de uma lesão no território venoso dos membros inferiores (Reis et al., 2010). Os sinais e sintomas são inespecíficos, mas em 90% dos doentes o quadro suspeito é composto por dispneia de início recente ou súbito, dor ou desconforto torácico e síncope. A dor pleurítica, associada ou não a dispneia, é um dos sintomas mais frequentes da EP. Tem origem na irritação pleural provocada pelo enfarte pulmonar das embolias distais. As hemoptises, frequentes nestas situações, resultam da hemorragia alveolar secundária ao enfarte. As embolias centrais manifestam-se, mais frequentemente, por dispneia isolada de início súbito e alterações hemodinâmicas graves que podem por

em risco a vida do doente. A síncope é uma manifestação rara mas grave, indicando compromisso hemodinâmico significativo com hipotensão e pode ser o prognóstico da instalação de um choque (Reis et al., 2010).

A gestão clínica do doente com TEV passa pela sua prevenção primária, tratamento de fase aguda e prevenção da recorrência ou tratamento prologado. As manifestações clínicas do evento agudo são bem conhecidas e permitem, na maioria das situações, a sua fácil identificação (Reis, 2012).

As medidas de prevenção, nomeadamente de intervenção farmacológica estão bem estabelecidas e são eficazes, apresentando contudo alguns inconvenientes. O tratamento do TEV agudo faz-se com heparinas, habitualmente heparinas de baixo peso molecular (HBPM) em sobreposição com um anticoagulante oral anti-vitamina K (AVK), mantendo este último durante pelo menos três meses, no TEV provocado, isto é, com um fator de risco identificado e removível (Reis, 2012).

4.2. Fibrilhação auricular

A FA é a arritmia mantida mais frequente na prática clínica, constituindo uma importante causa de morbidade, por si própria e pelo risco associado de AVC embólico, tendo sido comprovado, para além disso, ser um fator de risco independente quer para a mortalidade global, quer para a morte súbita de causa cardíaca (Bonhorst, 2010; Campos & Cirenza, 2011).

Para além de ser um fator de risco independente para AVC, a FA pode ainda condicionar o comprometimento termodinâmico e diminuição do desempenho cardíaco em resultado dos efeitos causados pelos impulsos elétricos originados nas aurículas (Aguiar, 2012).

A FA é uma taquiarritmia supraventricular caracterizada por uma ativação auricular desordenada e é definida, na maioria dos estudos a partir dos achados eletrocardiográficos (Craig et al., 2014).

Sendo esta uma situação diretamente associada à idade, estima-se que a sua incidência duplique por cada década de vida a partir dos 50 anos, prevendo-se que o número de doentes com esta patologia cresça nas próximas décadas com o envelhecimento da população. Neste contexto é fundamental conhecer a prevalência e incidência desta

situação de modo a otimizar estratégias de saúde, especialmente no âmbito cardiovascular (Bonhorst, 2010).

A principal fonte de informação sobre a prevalência da FA em Portugal é o estudo FAMA, um estudo epidemiológico que avalia e caracteriza a realidade nacional desta arritmia. Trata-se de um estudo transversal baseado numa amostra representativa da população portuguesa, que incluiu indivíduos de ambos os sexos, com idade igual ou superior a 40 anos, residentes em Portugal (Bonhorst et al., 2010). Este estudo estimou que a prevalência da FA na população portuguesa com idade maior ou igual a 40 anos é de 2,5% e que aumenta com a idade, pelo que metade dos doentes com a patologia tem idade superior a 77 anos. O envelhecimento da população, o aumento da prevalência de doenças cardíacas crónicas e o maior uso da monitorização eletrocardiográfica fazem antever um crescimento da incidência e da prevalência (Bonhorst et al., 2010).

O risco de tromboembolismo tem sérias implicações na abordagem terapêutica da FA, assumindo a prevenção destes fenómenos um papel fundamental. A estratificação do risco tromboembólico é um componente crítico da avaliação clínica do doente com FA e é um indicador da qualidade dos cuidados de saúde prestados a estes doentes. Em todas as situações de FA valvular (definida como FA associada a doença valvular mitral reumática ou a prótese valvular cardíaca), o risco anual de complicações tromboembólicas é muito elevado, tornando obrigatória a terapêutica anticoagulante (Aguiar, 2012).

No entanto, a anticoagulação não é isenta de riscos, e como tal, uma seleção adequada dos doentes nos quais os seus benefícios superam os seus riscos potenciais deve ser realizada. De forma a facilitar esta seleção e com base em fatores de risco de AVC previamente identificados, têm sido criados vários esquemas de estratificação de risco trombótico. Nos doentes com risco elevado, a terapêutica antitrombótica recomendada são os anticoagulantes orais (ACO); nos de baixo risco, é o ácido acetilsalicílico (AAS) ou nenhuma. Nos doentes com risco moderado a terapêutica antitrombótica deve ser decidida dependendo dos casos embora se deva preferir os ACO (Aguiar, 2012; Guimarães & Zago, 2007).

4.3. Doença valvular cardíaca

A doença valvular cardíaca é comum e obriga frequentemente a uma intervenção. Devido à predominância da doença valvular degenerativa, a doença valvular mais frequente é atualmente a estenose aórtica (EA) (Vahanian et al., 2012).

A EA caracteriza-se por uma redução da abertura da válvula aórtica aumentando a resistência à passagem do fluxo de sangue do ventrículo esquerdo para a aorta, sendo, na maioria dos casos, uma doença de evolução lenta e assintomática. Esta doença evolui rapidamente e de uma forma progressiva nos estados avançados, associando-se a uma mortalidade de cerca de 50%, dois anos após o início dos sintomas e cerca de 50% após um ano quando existem sintomas de insuficiência cardíaca. É atualmente a valvulopatia isolada mais comum, constituindo aproximadamente cerca de 40% de todas as valvulopatias diagnosticadas, sendo a indicação mais frequente para cirurgia valvular. Acima dos 75 anos, podemos encontrar uma prevalência de EA grave de cerca de 4,6% na população em geral, e espera-se que aumente nas próximas décadas em virtude do envelhecimento da população (Salinas et al., 2012).

A cirurgia de substituição da válvula aórtica é o tratamento padrão de excelência nos doentes sintomáticos com EA severa e permite uma melhoria sintomática e um ganho de sobrevida. Nos últimos anos, os avanços tecnológicos e a melhoria global dos cuidados de saúde permitiram operar doentes com idade mais avançada e com maior risco cirúrgico, garantido menor mortalidade operatória (Pereira et al., 2013).

Dados da literatura mostram que doentes portadores de próteses cardíacas mecânicas devem ser mantidos continuamente com terapêutica anticoagulante oral, com objetivo de diminuir o risco de complicações tromboembólicas (Campos et al., 2010).

5. Terapêutica anticoagulante

Os estados de hipercoagulação, decorrentes de várias situações patológicas que culminam com o predomínio dos mecanismos pró-coagulantes sobre os anticoagulantes, propiciam a formação de trombos que, por sua vez, podem causar obstrução parcial ou total da circulação sanguínea. Como consequência, o fornecimento de sangue aos órgãos e tecidos fica comprometido.

Devido ao aumento das doenças cardiovasculares e com o aumento da esperança média de vida, o número de doentes com indicação para terapêutica anticoagulante tem vindo a aumentar, esperando-se que se mantenha a tendência de aumento das prescrições de anticoagulantes (Cruz & Campos, 2012).

Para que um anticoagulante possa ser considerado ideal este deve ser eficaz na prevenção e tratamento de eventos tromboembólicos, apresentando também uma reduzida taxa de eventos hemorrágicos. Deve apresentar um efeito facilmente reversível com ou sem antídoto, ser seguro, ter uma semi-vida curta, um amplo espectro terapêutico e um rápido início de ação. O anticoagulante ideal é aquele que também é administrado por via oral, sem necessidade de ajuste posológico, com uma dose-resposta e farmacocinética previsível, que não necessita de monitorização e não apresenta interações medicamentosas ou alimentares (Bounameaux, 2009).

A terapêutica anticoagulante foi, durante muito tempo, limitada ao uso de heparinas e varfarinas. Recentemente foram introduzidas no mercado novas alternativas a esta terapêutica antitrombótica. Os novos anticoagulantes abrem novos caminhos à terapêutica em áreas de grande impacto como sejam a prevenção do embolismo cerebral em doentes com FA ou a prevenção e tratamento do TEV e pulmonar, podendo afirmar-se, com base na evidência de que já se dispõe, que o risco das grandes hemorragias pode ser também minorado (Morais, 2012).

Antes de iniciar um estudo mais aprofundado destes novos agentes é importante fazer uma ponte entre as terapêuticas tradicionais e as novas opções.

5.1. História da terapêutica anticoagulante

A história dos anticoagulantes cumarínicos tem início em 1924, quando F. W. Scholfield relatou um distúrbio hemorrágico descrito no gado, que decorria da ingestão de uma variedade de planta doce alterada. Em 1941, Campbell e Link isolaram da planta alterada uma substância anticoagulante, a 3,3'-metileno-bis-(4-hidroxicumarina). O conhecimento da estrutura química deste composto permitiu a Huebner e Link sintetizarem um composto com propriedades biológicas idênticas às do produto obtido da planta deteriorada, tendo sido identificado o agente hemorrágico como dicumarol (Larini, 2008).

Nos laboratórios de Link foram sintetizados diversos compostos com estrutura similar à da 4-hidroxicumarina, entre eles um que demonstrou alta eficácia como anticoagulante, sendo comercializado, a partir de 1948, pela *Wiscosin Alumini Research Fondation* (WARF) com o nome de *Warfarin* (Larini, 2008; Rang et al., 2008).

Os antagonistas da vitamina K (AVK) foram, durante os últimos 60 anos, os únicos anticoagulantes orais para o uso clínico na prevenção e tratamento das diferentes doenças trombóticas. No entanto, estes fármacos possuem limitações que, muitas vezes, dificultam a sua utilização (Holbrook et al., 2005).

Esta situação levou ao desenvolvimento e introdução, ao longo da última década, de novos fármacos anticoagulantes, que têm como alvo fatores da coagulação específicos, como a trombina (dabigatrano) e o factor Xa (rivaroxabano, apixabano). Estes foram, e ainda estão, 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.

6. Anticoagulantes orais antagonistas da Vitamina K

Os ACO são medicamentos usados extensivamente na prática clínica de rotina, há mais de 60 anos, e a sua efetividade na prevenção primária e secundária do TEV tem sido demonstrada em ensaios clínicos bem desenhados. Apesar de mais eficazes na prevenção de acidentes tromboembólicos venosos do que arteriais, estão também indicados na prevenção do embolismo sistémico em doentes com próteses de válvulas cardíacas ou FA, como complemento da profilaxia do embolismo sistémico após EM e na redução do risco do EM (Ansell et al., 2008).

Os ACO, também designados por AVK são compostos orgânicos e apresentam uma analogia estrutural com a vitamina K podendo-se dividir em dois grupos: os derivados da 4-hidroxicumarina (dicumarol, acenocumarol, varfarina, femprocumom e biscumacetato de etilo) e os derivados da indano-1,3-diona (fenindiona, difenadiona e anisindiona). Todos estes anticoagulantes apresentam, essencialmente, as mesmas propriedades farmacológicas, diferindo no início, duração, intensidade de ação. A varfarina (*Varfine*[®]) e o acenocumarol (*Sintrom*[®]) são os ACO deste grupo aprovados em Portugal, sendo a varfarina o fármaco ACO mais utilizado (Cruz & Campos, 2012; Macedo, 2006)

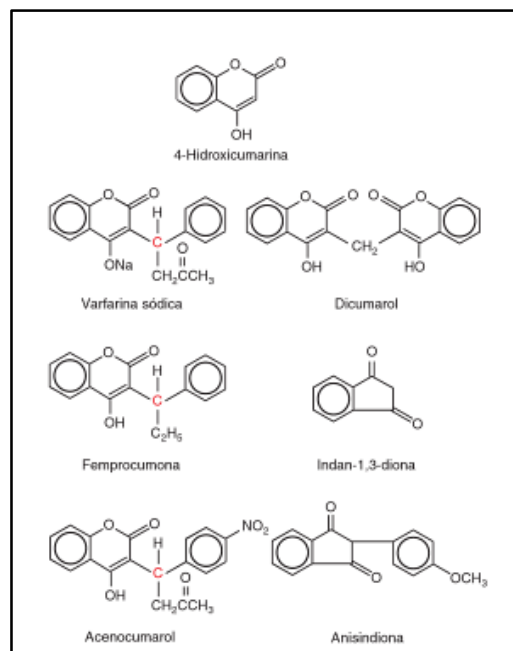


Figura 3: Fórmulas estruturais dos AVK. Os átomos carbono assimétricos nas cumarinas estão indicados a vermelho (retirado de Hardman & Limbird, 2011).

6.1. A Varfarina

A varfarina tem sido o pilar da terapêutica anticoagulante oral há mais de 50 anos (Greenblatt & von Moltke, 2005; Lima, 2008). A varfarina é um derivado dicumarínico formado pela mistura racémica de dois isómeros (R e S) em proporções iguais, sendo o isómero S cinco vezes mais potente (Silva et al., 2007).

O fígado é o responsável por grande parte da síntese de fatores de coagulação, como os fatores II, VII, IX e X, e proteínas anticoagulantes C e S. No final da sua síntese estes mesmos fatores e proteínas são biologicamente inativos. Para que ocorra a sua ativação, e possam ter ação biológica na cascata de coagulação, é necessário que 9 a 12 dos resíduos de ácido glutâmico específicos da região N-terminal sejam carboxilados, formando γ -carboxiglutamato (Gla). A reação, catalisada pela γ -glutamato carboxilase, requer a presença de dióxido de carbono, oxigénio molecular e vitamina K reduzida, ocorrendo no retículo endoplasmático rugoso. Desta forma a carboxilação está diretamente dependente da oxidação da vitamina K, uma vez que necessita da forma hidroquinona ou vitamina KH_2 . Na reação formam-se resíduos de γ -carboxiglutamato e um epóxido da vitamina K. Este mesmo epóxido é convertido novamente em vitamina K por intermédio de uma redutase.

Os antagonistas da vitamina K inibem a redutase do epóxido da vitamina K e impedem a regeneração da mesma até à sua forma ativa, a hidroquinona. Desta forma ocorre um aumento da concentração do epóxido no fígado e no plasma, bem como a depleção da hidroquinona. Em consequência, são produzidas proteínas coagulantes que se mantêm na sua forma inativa. A vitamina K reduzida é regenerada a partir do epóxido, sendo essa reação catalisada pela vitamina K epóxido redutase, que por sua vez é inibida por doses terapêuticas de varfarina (Hardman & Limbird, 2011; RCM Varfine, 2006; Ansell et al., 2008).

As primeiras proteínas da coagulação dependentes da vitamina K a serem afetadas, após o início da toma da varfarina, são as proteínas C e S, que têm uma semi-vida muito curta. Desta forma, os seus níveis diminuem rapidamente, o que origina uma fase pró-coagulante no início da terapêutica com varfarina. De seguida diminui o fator VII, com uma semi-vida de aproximadamente de 6 horas, e depois os fatores X e IX. O efeito antitrombótico da varfarina apenas é obtido quando diminuem os níveis do fator II, o qual

tem uma semi-vida de cerca de 60 a 72 horas. Isto implica que durante os primeiros dias da terapêutica com varfarina, se utilize concomitantemente em caso de necessidade outro anticoagulante com um efeito imediato (Lima, 2008).

6.1.1. Propriedades Farmacocinéticas

A biodisponibilidade de soluções racémicas de varfarina sódica é quase completa independentemente de serem administradas por via oral, intramuscular, intravenosa ou retal. Pode ser detetada no plasma cerca de uma hora depois de uma administração oral demorando a atingir a concentração máxima plasmática entre duas a oito horas (RCM Varfine, 2006).

A varfarina liga-se quase completamente (99%) às proteínas plasmáticas, principalmente à albumina, e distribui-se rapidamente por um volume equivalente ao espaço da albumina (0,14 l/Kg), sendo a sua semi-vida no plasma de cerca de 37 horas. As concentrações no plasma fetal aproximam-se dos valores maternos, contudo a varfarina ativa não é detetada no leite materno (Ansell et al., 2008; Hardman & Limbird, 2011).

A varfarina sofre metabolização, a metabolitos inativos, por intermédio do citocromo P₄₅₀. A S-varfarina é metabolizada pelo do citocromo P₄₅₀ 2C9 (CYP2C9) e a R-varfarina é metabolizada pelos CYP1A2 e CYP3A4. É eliminada sob a forma de metabolitos hidroxilados inativos e metabolitos reduzidos, sendo eliminados maioritariamente através da urina, e em menor escala através da bÍlis (metabolitos hidroxilados) e das fezes (Ansell et al., 2008; Hardman & Limbird, 2011; Rang et al., 2008).

A farmacocinética do acenocumarol é bastante semelhante à da varfarina, diferenciando-se na semi-vida de eliminação que é maior para a varfarina, o que condiciona uma maior duração do efeito anticoagulante após a suspensão do tratamento (RCM Sintrom, 2014).

6.1.2. Fatores que influenciam na resposta à varfarina

A varfarina é um fármaco com uma farmacodinâmica muito variável, existindo uma grande variabilidade intra e interindividual. Assim, a sua estreita janela terapêutica exhibe uma enorme variabilidade em termos de dose-resposta de pessoa para pessoa, podendo ser responsável pelo aumento do seu efeito anticoagulante (que pode causar hemorragias

graves e/ou fatais) ou pela inibição da sua ação, colocando o utente em risco de sofrer uma complicação tromboembólica (Silva et al., 2007).

Segundo Lima (2008), qualquer substância ou condição é potencialmente perigosa quando altera: a absorção ou o metabolismo do anticoagulante oral ou da vitamina K, a síntese, a função ou a depuração de qualquer célula ou fator envolvidos na hemóstase ou fibrinólise e a integridade de qualquer superfície epitelial. A relação entre a dose de varfarina e a resposta terapêutica é influenciada por diferentes fatores, nomeadamente, genéticos, farmacológicos, alimentares e ainda por diversas situações patológicas (Lima, 2008; Silva et al., 2007). O conhecimento da influência destes fatores específicos tem facilitado melhorias na estimativa da dose terapêutica. No entanto, apesar destas melhorias, a estabilização da terapia pode demorar semanas a meses (Limbi et al., 2009).

6.1.2.1. Fatores relacionados com comorbilidades

O fígado desempenha um papel essencial na produção de fatores da coagulação e no metabolismo da varfarina através do citocromo P₄₅₀.

A alteração da resposta à varfarina está bem documentada na doença hepática (Beest et al., 2001). A hipoalbuminémia, a diminuição da síntese de fatores da coagulação e a diminuição do metabolismo da varfarina contribuem para uma sensibilidade aumentada ao ACO, o que exige doses inferiores no início do tratamento e monitorizações mais frequentes no doente hepático (White, 2010).

Estudos observacionais sugerem que indivíduos com insuficiência renal apresentam um maior risco hemorrágico no início da terapia com varfarina (Beyth et al., 1998). Os doentes com malignidades apresentam maior dificuldade no controlo dos níveis de anticoagulação, o que se pode dever ao uso de quimioterapia, flutuações na ingestão de vitamina K, interrupções da terapêutica, disfunções hepáticas, diarreia, e ao estado de hipercoagulabilidade induzido pelo próprio cancro (Demirkan et al., 2000; Rose et al., 2007).

O comprometimento da absorção intestinal, como por exemplo na diarreia, pode levar a um défice de vitamina K resultando numa resposta aumentada à varfarina (Demirkan et al., 2000).

6.1.2.2. Fatores relacionados com farmacogenética

Os principais fatores genéticos que contribuem para a variabilidade da resposta à varfarina são: mutações e polimorfismo do CYP2C9 (50% da variabilidade da Razão Normalizada Internacional - *International Normalized Ratio* - INR), o polimorfismo da vitamina K epóxido-redutase (30% da variabilidade do INR), a mutação do propéptido do fator IX (inferior a 1,5% da população – hemorragias para dose mínima) (Silva et al., 2007).

Dado o papel do CYP2C9 no metabolismo da (S) - varfarina, os seus polimorfismos afetam marcadamente a depuração da varfarina e consequentemente as doses requeridas. Os doentes com as variantes genéticas mais comuns do CYP2C9 requerem doses inferiores do anticoagulante, um maior tempo para atingirem a dose estável e apresentam um risco superior de hemorragia grave (Sconce et al., 2005).

Os polimorfismos da vitamina K epóxido-redutase não afetam a depuração da varfarina, mas sim o ciclo da vitamina K, sendo que os doentes com as variantes genéticas mais comuns apresentam também necessidades de doses inferiores do anticoagulante durante a terapia (Sconce et al., 2005).

Doentes com mutações no propéptido do fator IX apresentam um decréscimo da atividade deste fator para 1 a 3%, enquanto os níveis de atividade dos outros fatores de coagulação decrescem para 30 a 40% do valor normal, quando tratados com anticoagulantes cumarínicos. Apesar de não muito comuns, estas mutações são descritas como causa de hemorragia com doses mínimas (Hirsh et al., 2001).

6.1.2.3. Fatores relacionados com interações medicamentosas

Um aspeto importante a ter em conta é que a resposta anticoagulante à varfarina é influenciada por interações fármaco-fármaco.

Muitos dos doentes que necessitam de ser tratados com varfarina são de idade avançada e estão polimedicados, tornando-se essencial que o clínico conheça os fármacos que interagem com este ACO. As interações medicamentosas podem ser, de um modo geral, divididas em efeitos farmacocinéticos e farmacodinâmicos. As interações farmacocinéticas são principalmente aquelas que envolvem o metabolismo da varfarina e

resultam em alterações ao nível de anticoagulação, traduzindo-se principalmente em mecanismos de indução enzimática, inibição de enzimas e redução da ligação às proteínas plasmáticas enquanto as interações farmacodinâmicas resultam de um efeito aditivo ou sinérgico, não influenciando as concentrações plasmáticas de varfarina e não alterando necessariamente o estado de anticoagulação (Hambleton & O'Reilly, 2001).

Uma das formas de interação farmacocinética com a varfarina ocorre pela diminuição da sua absorção e conseqüente diminuição do seu efeito que acontece pela toma de resinas sequestradoras de ácidos biliares (colestiramina e colestipol) usados no tratamento das dislipidemias. Outra forma de interação ocorre pela potenciação ou inibição do citocromo P₄₅₀ a nível hepático. Como já foi referido, a varfarina é composta por uma mistura racémica de dois isómeros: R-varfarina (metabolizada pelo CYP1A2 e CYP3A4) e S-varfarina (metabolizada pelo CYP2C9). Por este motivo, os fármacos que interferem com o CYP2C9 são responsáveis por interações significativas com a varfarina, enquanto que os fármacos que interferem com os citocromos CYP1A2 e CYP3A4 não provocam interações clinicamente significativas (Lima, 2008). As principais interações medicamentosas farmacocinéticas que ocorrem ao nível da metabolização encontram-se descritas na Tabela 2.

Tabela 2: Interações medicamentosas clinicamente significativas com a varfarina (adaptado de Lima, 2008; RCM Varfine, 2006).

Aumento da metabolização da varfarina (Diminuição do INR)	Diminuição da metabolização da varfarina (Aumento do INR)
<p>Azatioprina</p> <p>Barbitúricos (fenobarbital, tiopental)</p> <p>Carbamazepina</p> <p>Ciclosporina</p> <p>Clordiazepóxido</p> <p>Dicloxacilina</p> <p>Fenitoína</p> <p>Griseofulvina</p> <p>Rifampicina</p> <p>Estrogénios</p>	<p>Amiodarona</p> <p>Celecoxib</p> <p>Dissulfiram</p> <p>Eritromicina</p> <p>Fluvoxamina</p> <p>Imidazóis (fluconazol, voriconazol, miconazol, itraconazol)</p> <p>Isoniazida</p> <p>Levofloxacina</p> <p>Metronidazol</p> <p>Piroxicam</p> <p>Propafenona</p> <p>Sulfametoxazol</p> <p>Tamoxifeno</p>

Outro mecanismo de ação responsável por interações com a varfarina passa pela redução da síntese de vitamina K pela flora intestinal. Alguns antibióticos alteram a flora intestinal e diminuem a quantidade de vitamina K disponível, potenciando assim o efeito da varfarina (Lima, 2008).

Os fármacos que inibem a agregação plaquetária também são responsáveis por interações medicamentosas com a varfarina. Este mecanismo não se trata de uma interação farmacocinética, como os mecanismos referidos anteriormente, mas de uma interação farmacodinâmica. O AAS, o acetilsalicilato de lisina, o clopidogrel, a ticlopidina, o dipiridamol e os anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) são exemplos de fármacos que inibem a agregação plaquetária e, por conseguinte, aumentam o risco de hemorragia através do efeito aditivo da varfarina (Greenblatt & von Moltke, 2005; Lima, 2008).

O doente deverá, sempre que iniciar uma nova terapêutica, questionar o clínico sobre as possíveis interações com a varfarina. Em muitos casos os fármacos não estão contraindicados, requerendo apenas de ajustes da posologia e monitorização dos valores de INR (Bonhorst, 2010).

No que se refere às interações da varfarina com produtos naturais, existem alguns estudos que demonstraram interações *in vitro*. No entanto, a importância destes achados para a prática clínica ainda é uma incógnita, pois pelo facto de uma substância ativa contida numa planta ter sido capaz de interagir com o CYP2C9 *in vitro*, não significa que consiga atingir concentrações suficientes, a nível hepático, para interferir com este citocromo *in vivo* (Greenblatt & von Moltke, 2005; Lima, 2008). O único produto natural para o qual existe evidência comprovada de interação com a varfarina é a erva de São João (também conhecido como hipericão). Um ensaio clínico mostrou que a erva de São João é capaz de induzir os citocromos P₄₅₀ CYP1A2, CYP3A4 e CYP2C9, aumentando a metabolização da varfarina diminuindo, desta forma, o seu efeito anticoagulante (Greenblatt & von Moltke, 2005; Jiang, et al., 2004).

6.1.2.4. Fatores relacionados com interações alimentares

Por último, há a considerar as interações entre a varfarina e os alimentos ricos em vitamina K, uma vez que a vitamina K exógena pode contornar o antagonismo da varfarina. Da análise da porção de vitamina K presente em vários alimentos conclui-se que esta está presente em maior quantidade nos alimentos de origem vegetal, especialmente nos de cor verde-escura e com folhas, como os espinafres, couve-galega, couve-de-bruxelas, espargos, abacate, alface, grelos, salsa e bróculos. Geralmente, quanto mais verde for a planta maior a quantidade de vitamina K. Outra fonte de vitamina K da dieta são a couve-flor, as sementes de uva, o leite de soja, o azeite e os óleos de soja, de canola e de semente de algodão. Os temperos de saladas, as margarinas, a maionese, os produtos de pastelaria e outros alimentos preparados com estes óleos também podem ser fontes de vitamina K a ter em conta (Lima, 2008).

Não está indicado, contudo, que os doentes a tomar varfarina evitem, em absoluto, os alimentos ricos em vitamina K, acima referidos, recomenda-se sim que façam uma ingestão moderada e sem grandes flutuações dos mesmos.

6.1.3. Efeitos adversos e contra-indicações

O maior risco da terapêutica com varfarina é a hemorragia, que pode afetar qualquer órgão, com a conseqüente formação de hematomas ou desenvolvimento de anemia. Particularmente graves são os episódios hemorrágicos que envolvem lesão irreversível, por compressão, de estruturas vitais ou as hemorragias maciças que pela sua localização são por vezes difíceis de diagnosticar (RCM Varfine, 2006).

A hemorragia é geralmente classificada em *minor* e *major*, sendo que a hemorragia *major* inclui os episódios fatais ou que põe a vida em risco e os episódios que conduzem a hospitalização e/ou transfusão sanguínea. O risco de desenvolver hemorragia *major* devido a terapêutica com ACO a longo termo é influenciado tanto por fatores de risco relacionados com o doente, assim como relacionados com o tratamento. Aos fatores já referidos que aumentam a sensibilidade à varfarina, acrescem ainda a hipertensão (especialmente se não controlada), doença cerebrovascular prévia, EM recente, história de hemorragia e anemia grave (Ansell et al., 2008).

A necrose cutânea induzida pela toma de varfarina constitui uma complicação que ocorre ocasionalmente em indivíduos idosos e obesos, e caracteriza-se pelo aparecimento de lesões cutâneas num período de 3 a 10 dias após o início do tratamento. As lesões são mais comuns nos membros e caracterizam-se por uma trombose disseminada na microcirculação (RCM Varfine, 2006; Hardman & Limbird, 2011).

Outros efeitos adversos descritos e caracterizados como pouco frequentes, ou seja, com uma incidência de um em cada mil doentes são: náuseas, vômitos, diarreia e rash cutâneo (RCM Varfine, 2006).

Os AVK estão contra-indicados na hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer dos excipientes e a indivíduos com hemorragia ativa ou com grave risco de hemorragia tais como os que sofrem de distúrbios hemorrágicos, úlcera péptica, feridas graves (incluindo feridas cirúrgicas) e endocardite bacteriana, grave insuficiência renal ou hepática, hipertensão severa (RCM Varfine, 2006).

A gravidez constitui em geral uma contra-indicação para administração de varfarina pois esta é comprovadamente teratogénica. A varfarina administrada durante a gravidez pode provocar anomalias congénitas, aborto e quando administrada durante o primeiro

trimestre de gravidez é responsável pelo aparecimento de uma síndrome caracterizada por hipoplasia nasal e calcificações epifisárias, semelhantes às da condrodissplasia punctata. A varfarina não é detetada no leite materno, no entanto, só se deve proceder à administração do fármaco durante o período de aleitamento se for estritamente necessário (RCM Varfine, 2006).

6.1.4. Monitorização

Sendo a margem terapêutica da varfarina estreita e a variabilidade da resposta à terapêutica muito elevada, torna-se necessário recorrer a um controlo regular e cuidado, no sentido de assegurar que níveis de anticoagulação são adequados (Silva et al., 2007).

O tempo de protrombina (TP) é o teste mais utilizado para a monitorização da anticoagulação oral. Esta determinação traduz a atividade dos fatores II, VII e X, em graus dependentes das suas respetivas semi-vidas e da sua importância relativa na formação de fibrina (Ansell et al., 2008; Hirsh et al., 2001).

O TP determina-se adicionando cálcio e tromboplastina ao plasma citratado. O termo tromboplastina refere-se a um extrato de tecido, usualmente dos pulmões, cérebro ou placenta, que contém tanto o FT como os fosfolípidos necessários à ativação do fator X pelo fator VII. A tromboplastina varia no seu grau de resposta aos efeitos anticoagulantes da varfarina, dependendo da sua fonte, conteúdo em fosfolípidos e da sua preparação. O reconhecimento da existência destas diferenças entre as várias tromboplastinas existentes no mercado e a consequente imprecisão da monitorização através do TP, expresso em segundos, motivou o desenvolvimento de um sistema de uniformização, com a expressão dos resultados em INR (Ansell et al., 2008; Hirsh et al., 2001). Este modelo, criado em 1982, é hoje em dia usado para standardizar os resultados, através da aplicação da seguinte equação:

$$INR = \left(\frac{PT_{real}}{PT_{ref}} \right)^{ISI}$$

Em que:

INR: Razão Normalizada Internacional

PT_{real}: Tempo de Protrombina medido

PT_{ref}: Tempo de Protrombina de referência

ISI: Índice de Sensibilidade Internacional

No indivíduo que não está a fazer terapêutica anticoagulante o valor de INR é igual a 1. Quando o doente inicia uma terapêutica com anticoagulante oral, a monitorização do INR segundo alguns autores deve ser realizada diariamente, até o INR se encontrar dentro do intervalo terapêutico até pelo menos dois dias consecutivos. Atingido o valor pretendido, a monitorização passa para duas vezes por semana durante duas semanas, posteriormente uma vez por semana durante um ou dois meses. Se o INR permanecer estável o controlo deve ser efetuado uma ou duas vezes por mês (Bonhorst, 2010; Barreira et al., 2004).

Os níveis desejáveis de INR variam com a situação clínica, procurando-se em cada caso o melhor compromisso entre uma proteção eficaz do tromboembolismo e um risco o mais baixo possível de complicações hemorrágicas. Dependendo da indicação para a qual foi prescrito o anticoagulante, foram estabelecidos valores de referência para o INR, como demonstra a tabela seguinte:

Tabela 3: Intervalos de INR para cada indicação terapêutica (adaptado de Kuruvilla & Gurk-Turner, 2001).

Indicação	INR
Tratamento da trombose venosa	2,0 – 3,0
Tratamento do embolismo pulmonar	2,0 – 3,0
Profilaxia da trombose venosa	2,0 – 3,0
Fibrilhação auricular	2,0 – 3,0
Próteses valvulares mecânicas	2,5 – 3,5
Embolia sistémica recorrente	2,5 – 3,5

O risco de hemorragia aumenta quando o INR é superior a 5, neste caso e dependendo da sintomatologia apresentada pelo paciente e do valor de INR, devem ser adotados vários procedimentos, entre os quais: suspender temporariamente a terapêutica com o anticoagulante e administrar o antídoto, vitamina K, ou um concentrado de fatores II, VII, IX e X (Kuruvilla & Gurk-Turner, 2001). A tabela seguinte (Tabela 4) resume os procedimentos a adotar perante um INR superior a 5.

Tabela 4: Protocolo a instituir perante valores elevados de INR (adaptado de Kuruvilla & Gurk-Turner, 2001).

INR	Procedimento
3,1 – 5,0	Suspender a próxima dose de varfarina e/ou reduzir a dose de manutenção. Monitorização frequente.
5,0 – 9,0	Omitir as próximas doses de varfarina e monitorizar frequentemente. Administrar uma pequena dose de vitamina K (<5mg) por via oral.
≥9 (sem hemorragia)	Suspender a varfarina e administrar vitamina K por via oral. Monitorizar e repetir vitamina K se necessário. Reintroduzir varfarina em doses menores após atingir INR terapêutico.

A varfarina deve ser iniciada com uma dose de 5-10 mg por dia durante 1 ou 2 dias, devendo as doses seguintes ser baseadas no valor do INR. No entanto, alguns estudos demonstram que uma dose de 5 mg por dia permite mais facilmente atingir um INR terapêutico, num período de 3 a 5 dias, do que uma dose de carga de 10 mg por dia que, por sua vez, resulta normalmente em valores de INR supratrapêuticos. Caso seja necessária uma rápida anticoagulação, deve ser administrada uma dose inicial de outro anticoagulante, a heparina, sobreposta à varfarina, que deve ser descontinuado quando o INR se mantiver num nível terapêutico durante 2 dias (Kuruvilla & Gurk-Turner, 2001).

Atualmente existem várias formas de monitorizar a terapêutica anticoagulante, sendo elas: monitorização a nível hospitalar efetuada por médicos especialistas, geralmente hematologistas, imunohemoterapeutas, ou outros com experiência na área; monitorização a nível de cuidados de saúde primários efetuada por médicos de Medicina Geral e Familiar, também designada por monitorização em cuidados médicos de rotina; monitorização a nível de laboratórios de análises clínicas privados, efetuada por um médico patologista clínico geralmente com experiência na área e, a monitorização efetuada pelo próprio doente em aparelhos específicos. Neste último caso, existem duas possibilidades, uma em que o doente faz o teste em casa e contacta o seu centro para ajuste da dose e outra em que o doente faz o teste em casa e ajusta a dose caso seja necessário (Cruz & Campos, 2012).

Em Portugal, a forma mais utilizada é a monitorização a nível hospitalar, em serviços especializados, embora a monitorização em cuidados médicos de rotina tenha vindo a aumentar. A monitorização efetuada pelo próprio doente tem vindo a crescer, mas os seus números não são significativos, sendo o principal motivo o preço dos aparelhos e das tiras

de teste, mas também devido à idade avançada da maioria dos doentes e consequente dificuldade em manusear estes aparelhos e o baixo nível educacional dos doentes (Cruz & Campos, 2012).

7. Os novos anticoagulantes orais alternativos aos AVK

Ao longo dos últimos 60 anos os clínicos usaram os AVK, principalmente a varfarina como o único anticoagulante oral para o controlo de uma variedade de distúrbios trombóticos. Face às limitações destes ACO, procedentes do lento início de ação farmacológico, da diminuta janela terapêutica, das múltiplas interações com fármacos e alimentos e do potencial risco de complicações hemorrágicas (especialmente significativas no início do tratamento), nos últimos anos tem-se procurado afirmar, no arsenal terapêutico anticoagulante oral, novos grupos farmacológicos que procuram superar muitas destas restrições (Salem et al., 2014).

Atuando num único fator da cascata da coagulação e com uma resposta anticoagulante mais calculável, estes novos fármacos têm um início de ação relativamente rápido, não necessitando de monitorização, com um tempo de semi-vida curto, deste modo diminuem a probabilidade da necessidade de antídoto em caso de hemorragia (Silva, 2012).

Nestes novos fármacos ACO incluem-se os inibidores diretos da trombina, como por exemplo o dabigatrano, e os inibidores diretos do fator Xa, como o rivaroxabano e o apixabano.

7.1. Inibidores Diretos Da Trombina (IDT)

A trombina é constituída por três domínios: o domínio ativo/catalítico e dois exosítios. O exosítio 1, domínio de ligação aos substratos como o fibrinogénio e a fibrina, e o exosítio 2, local de ligação da heparina (Figura 4) (Nisio et al., 2005).

Os IDT bloqueiam a ação da trombina através da ligação direta ao seu domínio ativo/catalítico. Os IDT podem ser bivalentes, quando se ligam em simultâneo ao exosítio 1 e ao domínio catalítico ou univalentes quando se ligam unicamente ao domínio ativo (Figura 4). Estes anticoagulantes, além da trombina livre, também conseguem inibir a trombina ligada à fibrina (Nisio et al., 2005).

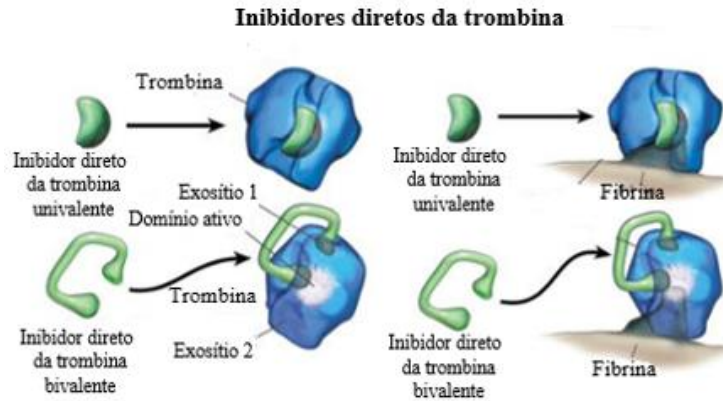


Figura 4: Mecanismo de ação dos IDT univalentes e bivalentes (adaptado de Nisio et al.,2005).

Nos Estados Unidos, quatro IDT parentéricos estão aprovados para serem usados como anticoagulantes: a desirudina e a lepirudina (derivados da hirudina recombinante), a bivalirudina e o argatrobano (Lee & Ansell, 2011). A hirudina foi o primeiro IDT aprovado para uso clínico mas, apesar de ser mais eficaz do que a heparina, possui um risco hemorrágico superior. Outros dois novos IDT parenterais (flovagatran e pegmusirudina) estão a ser alvo de ensaios clínicos. Contudo, o uso clínico destes fármacos é limitado devido à obrigatoriedade de administração parenteral, o que não os torna práticos para um tratamento crónico. Este facto levou ao desenvolvimento de novos IDT orais (Lee & Ansell, 2011; Weitz, 2010).

O primeiro IDT disponível (2003-2006) para uso clínico por via oral foi o ximelagatran, um pró-fármaco do melagatran. O aparecimento deste medicamento representou um grande avanço em relação aos AVK orais existentes, pois não exigia monitorização do tempo de coagulação ou ajuste de dose. Em ensaios clínicos para o tratamento e prevenção de TEV, o ximelagatran demonstrou ser mais eficaz ou comparável à varfarina. No entanto, o uso deste fármaco foi suspenso em 2006 devido a toxicidade hepática (Harenberg et al., 2011; Keisu & Andersson, 2010; Albers et al., 2005).

A Agência dos alimentos e medicamentos dos Estados Unidos - *Food and Drug Administration* (FDA) aprovou em 2010, o IDT, dabigatran etexilato, para a prevenção de AVC em pacientes com FA. Em 2008, no Canadá e na Europa, este fármaco já tinha sido aprovado para a prevenção do TEV após cirurgia de substituição da anca ou do joelho (Lee & Ansell, 2011).

7.1.1. Dabigatrano etexilato

O dabigatrano etexilato (*Pradaxa*[®]) é um pró-fármaco (Garcia et al., 2010). A forma ativa, resultante da hidrólise por esterases, é o dabigatrano, um inibidor direto, reversível e competitivo da trombina (Figura 5). O dabigatrano é uma molécula muito polar, fortemente básica, permanentemente ionizada, muito hidrofílica e sem biodisponibilidade por via oral, daí a necessidade da formulação galénica em pró-fármaco.

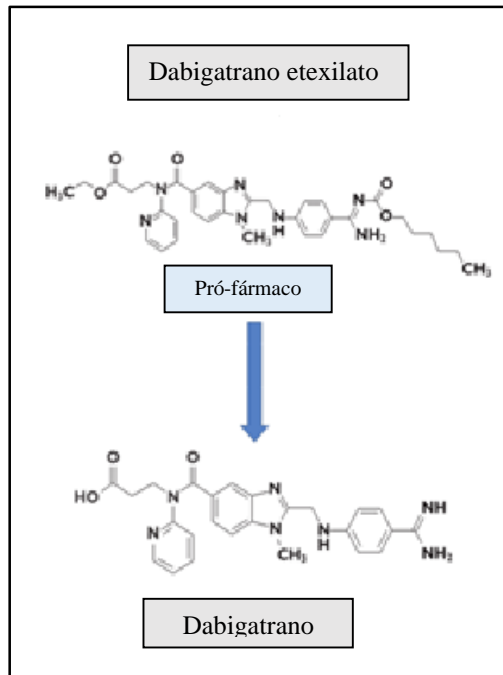


Figura 5: Estrutura química do pró-fármaco e a sua forma ativa (adaptado de Lee & Ansell, 2011).

O dabigatrano é um potente inibidor direto da trombina, prevenindo a formação de trombos. Este inibe também a trombina livre, a trombina ligada à fibrina e a agregação plaquetária induzida pela trombina (RCM Pradaxa, 2014; Silva, 2012).

O medicamento *Pradaxa*[®] está disponível em cápsulas nas dosagens de 75, 110 e 150 mg. A dosagem mais alta recomendada é de 300 mg por dia dividida em duas doses. Nos doentes que tenham sido submetidos a uma substituição da anca ou joelho, o tratamento com este fármaco deve ser iniciado com uma cápsula de 110 mg, tomada 1 a 4 horas após o fim da operação. O tratamento prossegue, em seguida, com 220 mg, por dia, durante 28 a 35 dias após a substituição da anca e durante 10 dias após a substituição do joelho. Utiliza-se uma dose mais baixa (150 mg por dia) nos doentes com insuficiência renal moderada, nos doentes com mais de 75 anos de idade e nos doentes que tomem concomitantemente amiodarona, quinidina ou verapamilo (RCM Pradaxa, 2014).

Para a prevenção de AVC e coágulos sanguíneos em doentes com FA não valvular, o *Pradaxa*[®] é tomado na dose de uma cápsula de 150 mg, duas vezes por dia, devendo ser tomado a longo prazo. Para o tratamento e prevenção de TVP e EP é tomado na dose de uma cápsula de 150 mg, duas vezes por dia, seguida de um tratamento com um anticoagulante injetável durante, pelo menos, cinco dias (RCM Pradaxa, 2014).

7.1.1.1. Propriedades farmacocinéticas

Após administração oral, o dabigatrano etexilato é rápida e completamente convertido em dabigatrano, forma plasmática ativa, via hidrólise pelas esterases nos enterócitos e no fígado. A biodisponibilidade absoluta do dabigatrano após administração oral é de aproximadamente 6,5% (Hankey & Eikelboom, 2011).

O dabigatrano é melhor absorvido em meio ácido e para prevenir possíveis inconsistências na absorção intestinal foi desenvolvida uma formulação com um núcleo de ácido tartárico (razão possível de alguns efeitos gastrointestinais). Assim, o microambiente ácido gerado aumenta a dissolução e absorção do fármaco, tornando-a independente de possíveis variações do pH gástrico (Silva, 2012).

O perfil farmacocinético do dabigatrano (Figura 6) caracteriza-se por um rápido aumento nas concentrações plasmáticas sendo a concentração máxima ($C_{máx}$) alcançada 0,5 a 2,0 horas após a administração e um tempo de semi-vida de, aproximadamente 8 horas, que pode chegar a 12-14 horas com a administração iterada, atingindo a concentração plasmática constante ao fim de três dias. Circula no plasma com uma baixa taxa de ligação às proteínas plasmáticas (34 a 35%) e não é metabolizado pelo citocromo P₄₅₀ diminuindo o risco de interações medicamentosas (RCM Pradaxa, 2014; Stangier & Clemens, 2009).

O dabigatrano é predominantemente eliminado pelo rim (mais de 80% sob a forma inalterada) a uma taxa aproximada de 100 ml/min, que corresponde à taxa de filtração glomerular, daí a eliminação ser por norma mais prolongada nos idosos ou nos indivíduos com problemas na função renal obrigando assim, a um ajuste de dose (RCM Pradaxa, 2014; Hankey & Eikelboom, 2011).

O dabigatrano segue uma cinética de distribuição de primeira ordem, de modo que o volume de distribuição (60 a 70L), a depuração plasmática e o tempo de semi-vida de eliminação são independentes da dose administrada. Com uma variabilidade

farmacocinética baixa ou moderada (na ordem dos 30 a 40%, em voluntários saudáveis) o dabigatrano vê esta variabilidade interindividual aumentar nos doentes submetidos a cirurgia ortopédica ou com FA, como resultado, possivelmente, de potenciais efeitos da cirurgia na absorção do fármaco, do resultado de medicações concomitantes ou da maior inconstância da função renal nos idosos. A este propósito, recentemente, a Agência Europeia do Medicamento - *European Medicines Agency* - EMA chamou a atenção para a necessidade de avaliar regularmente a função renal, pelo menos uma vez por ano, nos doentes com mais de 75 anos ou em qualquer idade, sempre que se presuma a alteração da depuração renal (RCM Pradaxa, 2014)

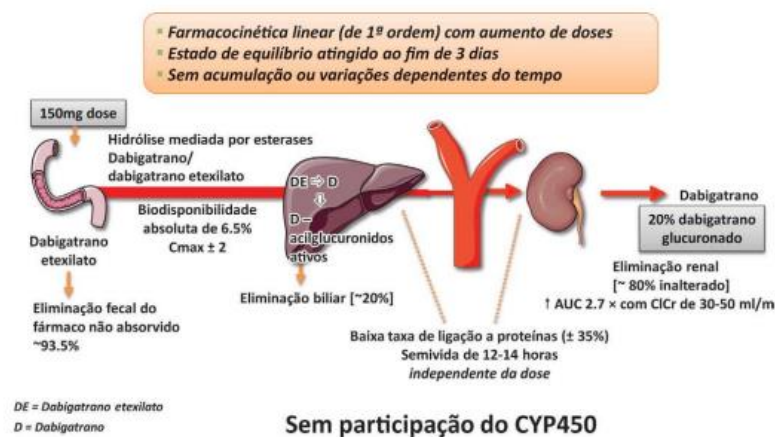


Figura 6: Farmacocinética do dabigatrano (retirado de Silva, 2012).

7.1.1.2. Interações farmacológicas

O dabigatrano não é metabolizado pelos sistemas microsossomais hepáticos. No entanto, este fármaco é substrato do transportador de efluxo, a glicoproteína P (gp-P), motivo pelo qual podem ocorrer algumas interações medicamentosas. É previsível que a administração concomitante com inibidores da gp-P, tais como amiodarona, verapamilo, quinidina, cetoconazol, dronedarona, claritromicina e ticagrelor, resulte num aumento das concentrações plasmáticas de dabigatrano (Madan et al., 2014; Augoustides, 2011).

Quando o dabigatrano é coadministrado com fortes inibidores da gp-P deve ser feita uma monitorização clínica rigorosa que inclua a pesquisa de sinais de hemorragia ou anemia. Assim sendo, os seguintes inibidores fortes da gp-P estão contra-indicados: cetoconazol sistémico, ciclosporina, itraconazol e dronedarona (RCM Pradaxa, 2014).

Da mesma forma que o dabigatrano interage com inibidores da gp-P, também poderão ocorrer interações com indutores da gp-P, como por exemplo, a rifampicina, o hipericão, a carbamazepina ou a fenitoína, resultando na diminuição das concentrações de dabigatrano.

A coadministração de anti-agregantes plaquetários (clopidogrel), AAS e AINE pode aumentar o risco de hemorragia, bem como a presença de esofagite, gastrite ou refluxo gastroesofágico que requerem tratamento com inibidores da bomba de prótons ou antagonistas H₂, potenciando o risco de hemorragia gastrointestinal (Silva, 2012). O risco de hemorragia pode estar aumentado em doentes tratados concomitantemente com inibidores seletivos da recaptação da serotonina ou inibidores seletivos da recaptação de serotonina e norepinefrina (RCM Pradaxa, 2014).

7.1.1.3. Efeitos adversos e contra-indicações

Os efeitos adversos mais comuns, de acordo com estudos de fase III, são as hemorragias e os efeitos gastrointestinais (dispepsia, náuseas, hemorragia gastrointestinal e diarreia). Efeitos adversos mais raros podem também surgir, como por exemplo trombocitopenia, gastroesofagite, doença do refluxo gastroesofágico, disfasia, hemorragia intracraniana, hemorragia cutânea, entre outros (RCM Pradaxa, 2014).

Não havendo qualquer antídoto específico para o dabigatrano, em caso de anticoagulação excessiva, a interrupção do tratamento é necessária e pode ser o suficiente, podendo um teste de coagulação ajudar a determinar o risco de hemorragia (RCM Pradaxa, 2014).

Não existem informações apropriadas sobre o uso de dabigatrano em mulheres grávidas. As mulheres em idade fértil devem evitar engravidar durante o tratamento, e o dabigatrano não deve ser usado durante a gravidez, exceto em situações particulares, depois da devida avaliação do risco e benefício. Não existem também dados clínicos acerca dos seus efeitos em recém-nascidos durante a amamentação (RCM Pradaxa, 2014).

O dabigatrano está contra-indicado na hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes que entram na constituição do medicamento, em casos de hemorragia ativa clinicamente significativa, lesões ou condições que sejam consideradas um fator de risco significativo para hemorragia *major*, podendo estas incluir úlceras gastrointestinais atuais ou recentes, presença de neoplasias malignas com elevado risco de hemorragia,

lesão recente no cérebro ou na espinal medula, cirurgia cerebral, hemorragia intracraniana recente, suspeita ou confirmação de varizes esofágicas, aneurismas vasculares ou anomalias vasculares *major* intraespinais ou intracerebrais.

Este fármaco está também contra-indicado em doentes com compromisso grave da função renal. Esta deve ser avaliada através do cálculo da depuração da creatinina (CLCr) antes do início do tratamento, de modo a excluir os doentes com a função renal comprometida, isto é com CLCr < 30 mL/min (RCM Pradaxa, 2014).

O tratamento concomitante com outros anticoagulantes como heparinas não fracionadas, HBPM, anticoagulantes orais (varfarina, rivaroxabano, apixabano), está também contra-indicado, exceto nas circunstâncias específicas de mudança de anticoagulante, assim como, o tratamento com cetoconazol sistémico, ciclosporina, dronedarona e itraconazol (RCM Pradaxa, 2014).

7.1.1.4. Monitorização

Regra geral o dabigatrano não requer monitorização de rotina. No entanto, a medição do tempo de coagulação pode ser útil para evitar uma exposição excessiva ao fármaco na presença de fatores de risco adicionais. O teste de INR não é fiável e têm sido notificados INRs falsos positivos, não devendo por isso ser um teste realizado. Apesar de não serem testes padronizados, podem fornecer informações úteis, o Tempo de Trombina diluído (dT_T), o Tempo de Coagulação de Ecarina (ECT) e o Tempo de Tromboplastina Parcial ativado (aPTT), devendo estes serem interpretados com alguma precaução (Stangier, 2008; RCM Pradaxa, 2014).

7.2. Inibidores diretos do Fator Xa (IDXa)

O fator Xa é um fator chave na cascata da coagulação. Este integra o complexo protrombinase, que permite a conversão de protrombina em trombina (cada molécula de fator Xa pode levar à formação de mais de 1.000 moléculas de trombina) (Silva, 2012). Esta reação, na presença do fator XIII, conduz à produção de fibrina.

Os inibidores do fator Xa inibem a formação de trombina, de forma potente e seletiva, em vez da atividade da trombina. Uma vez que a intervenção do fator Xa fora da coagulação é menor do que a da trombina, estes inibidores têm uma janela terapêutica mais larga do que os inibidores da trombina e, aparentemente, não conduzem, após a interrupção, à hipercoagulabilidade, regularmente observada após a paragem dos inibidores de trombina (Correia-da-Silva et al., 2013).

Os inibidores do fator Xa podem ser diretos ou indiretos. Os indiretos exercem a sua ação pela ligação à AT, inibindo a catalização do fator Xa e incluem por exemplo o fondaparinux, um pentassacarídeo de síntese, de administração subcutânea, usado para a profilaxia do TEV após cirurgia ortopédica *major* dos membros inferiores. É bem tolerado e não necessita ajuste de dosagem (Weitz et al., 2012; INFARMED, 2013).

A eficácia do fondaparinux impulsionou o desenvolvimento de novos fármacos direcionados ao mesmo fator, surgindo os IDXa. Estes ligam-se direta e reversivelmente ao local ativo do fator Xa, tanto na sua forma livre como na forma complexada com o fator Va ou na forma ligada às plaquetas, bloqueando a sua ação com os seus substratos, sem interferir com a AT (Weitz et al., 2012). Os IDXa podem ser de administração parentérica, como o otamixabano, ou de administração oral, como o rivaroxabano, e apixabano, sendo estes últimos descritos pormenorizadamente neste capítulo.

7.2.1. Rivaroxabano

O rivaroxabano (*Xarelto*[®]) é um inibidor direto do fator Xa, potente, altamente seletivo e reversível. Pertencendo a uma nova classe derivada da oxazolidinona, não apresenta um grupo básico no seu local de ligação ao centro ativo da serina protease, o que contribui para a sua elevada biodisponibilidade e perfil de absorção oral (Duggan et al., 2009; Silva, 2010).

O *Xarelto*[®] está disponível em comprimidos nas dosagens de 2,5, 10, 15 e 20 mg. Na tabela seguinte (Tabela 5) encontram-se descritas as indicações terapêuticas e posologia para cada dosagem do medicamento.

Tabela 5: Indicações terapêuticas e posologias para o rivaroxabano (adaptado de RCM Xarelto, 2013; INFARMED, 2013).

Dosagem	Indicação terapêutica	Posologia
2,5 mg	Coadministrado com AAS isoladamente ou com AAS e clopidogrel ou ticlopidina, é indicado para prevenção de acontecimentos aterotrombóticos em adultos após SCA com biomarcadores cardíacos elevados.	Duas vezes/dia; 75-100 mg AAS/dia ou 75-100 mg AAS +75 mg clopidogrel ou dose padrão de ticlopidina;
10 mg	Prevenção do TEV em doentes adultos submetidos a artroplastia eletiva da anca ou joelho	10 mg uma vez/dia;
15 mg	Prevenção de AVC e do embolismo sistémico em doentes adultos com FA não valvular com um ou mais fatores de risco.	A dose recomendada, que é também a dose máxima recomendada é 20 mg uma vez/dia;
20 mg	Tratamento da TVP e EP e prevenção da TVP recorrente e EP em adultos.	<ul style="list-style-type: none"> • 15 mg 2 vezes/dia nas 3 primeiras semanas; • 20 mg uma vez/dia após 3 semanas (tratamento contínuo);

7.2.1.1. Propriedades farmacocinéticas

O rivaroxabano é rapidamente absorvido, por via oral, e atinge a $C_{máx}$ 2 a 4 horas após a administração, com uma biodisponibilidade a rondar os 80% com o comprimido de 1,5 e 10 mg independentemente do estado de jejum/pós-prandial (Duggan et al., 2009; RCM Xarelto, 2013).

A ingestão com alimentos não afeta a área sob a curva (AUC) da concentração plasmática do fármaco em função do tempo ou a $C_{máx}$ relativamente às dosagens de 2,5 e 10 mg de rivaroxabano, podendo desta forma ser tomado com ou sem alimentos (Mueck et al., 2014).

A farmacocinética do rivaroxabano (Figura 7) é aproximadamente linear até cerca de 15 mg uma vez ao dia. Em doses superiores, este fármaco revela uma diminuição da taxa de absorção com o aumento da dose, sendo mais acentuado no estado em jejum do que em condições pós-prandiais, devendo por este motivo, instruir-se o doente a tomar o

medicamento com alimentos nas dosagens de 15 e 20 mg (RCM Xarelto, 2013; Stampfuss et al., 2013).

Mais de 90% do fármaco permanece no plasma, ligado às proteínas, sendo a albumina sérica o principal componente de ligação, com um baixo volume de distribuição (cerca de 50 litros), uma moderada afinidade tecidual, sem acumulação evidente nos órgãos ou tecidos, e uma depuração plasmática próxima dos 10 litros/hora (Kreutz, 2012).

Com um padrão farmacocinético do tipo bicomportamental, uma absorção de primeira ordem e uma depuração derivada do compartimento central, o rivaroxabano tem uma semi-vida terminal de eliminação de 5 a 9 horas em indivíduos jovens e que pode aumentar para 11 a 13 horas nos idosos. É metabolizado através do CYP3A4, CYP2J2 e por mecanismos independentes do CYP (Riva & Lip, 2012). Os principais locais de biotransformação são a degradação oxidativa da porção da morfolinona e hidrólise das ligações de amida (RCM Xarelto, 2013; Silva, 2010).

Da dose de rivaroxabano administrada, aproximadamente dois terços sofre degradação metabólica, da qual metade é eliminada por via renal e a outra metade eliminada por via fecal. Um terço final da dose administrada sofre excreção renal direta como substância ativa inalterada na urina, principalmente por secreção renal ativa (RCM Xarelto, 2013).

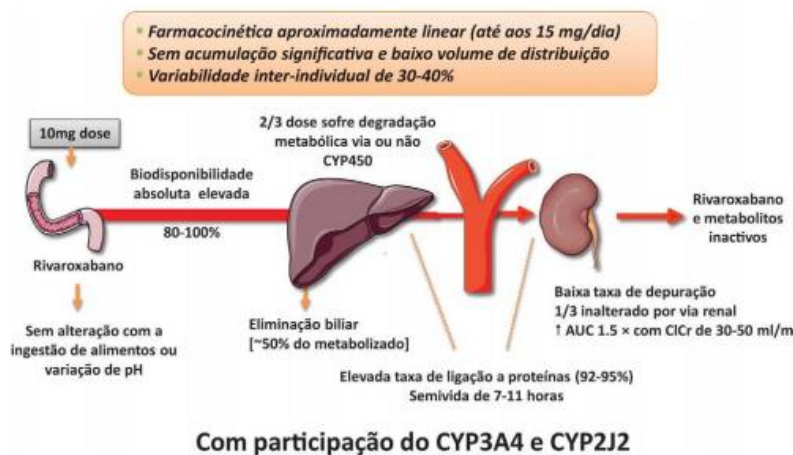


Figura 7: Farmacocinética do rivaroxabano (retirado de Silva, 2012).

7.2.1.2. Interações farmacológicas

O rivaroxabano tem um baixo risco de interações medicamentosas e não apresenta quaisquer interações com os alimentos ou variações farmacológicas do pH gástrico.

Estudos *in vitro* mostraram que este fármaco não induz nem inibe as enzimas do citocromo P₄₅₀. Com baixa afinidade para o CYP3A4, só é moderadamente suscetível a interações medicamentosas com inibidores potentes do CYP3A4. Deste modo, a sua utilização não é recomendada em doentes submetidos a tratamento sistémico concomitante com antimicóticos azólicos, tais como, cetoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol ou inibidores da protéase do Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH), por exemplo o ritonavir. Estas substâncias ativas são potentes inibidores do CYP3A4 e da gp-P e por isso podem aumentar as concentrações plasmáticas de rivaroxabano, com aumento do risco hemorrágico (RCM Xarelto, 2013; Silva, 2012; Thomas et al., 2013).

De sentido contrário, o uso concomitante de indutores do CYP3A4, sobejamente conhecidos, tais como a rifampicina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital e hipericão podem originar a redução das concentrações plasmáticas de rivaroxabano (Madan, et al., 2014; Silva, 2012).

A coadministração de anti-agregantes plaquetários, tais como os AINE ou o AAS, não teve efeitos farmacocinéticos ou farmacodinâmicos significativos, assim como o uso de clopidogrel. No entanto, há que ter alguma precaução quando os doentes são simultaneamente tratados com medicamentos que afetem a hemóstase (Silva, 2012).

7.2.1.3. Efeitos adversos e contra-indicações

Segundo estudos clínicos de fase III, as reações adversas notificadas com maior frequência em doentes aos quais foi administrado rivaroxabano foram hemorragias das mucosas (epistaxe, gengival, gastrointestinal, geniturinária) e anemia. No total foi notificado que cerca de 67% dos doentes expostos a pelo menos uma dose de rivaroxabano apresentaram acontecimentos adversos emergentes do tratamento. Cerca de 22% dos doentes apresentaram acontecimentos adversos considerados como relacionados com o tratamento e acordo com a avaliação dos investigadores.

Em doentes tratados com 10 mg de Xarelto[®] submetidos a atroplastia da anca ou joelho e em doentes não cirúrgicos hospitalizados ocorreram acontecimentos hemorrágicos em aproximadamente 6,8% e 12,8% dos doentes, respetivamente, e anemia em aproximadamente 5,9% e 2,1%, respetivamente. Em doentes tratados com 15 mg do

fármaco duas vezes por dia seguidos de 20 mg uma vez por dia para o tratamento de TVP e EP, com 20 mg uma vez por dia para prevenção de TVP recorrente e EP, ocorreram acontecimentos hemorrágicos em aproximadamente 27,8% dos doentes e anemia em aproximadamente 2,2% dos doentes (RCM Xarelto, 2013).

O rivaroxabano está contra-indicado na hipersensibilidade à substância ativa ou excipientes, em casos de hemorragia ativa clinicamente significativa, lesões ou condições que sejam consideradas um fator de risco significativo para hemorragia, podendo incluir úlceras gastrointestinais atuais ou recentes e presença de neoplasias malignas com elevado risco de hemorragia. O tratamento concomitante com quaisquer outros anticoagulantes como heparinas não fracionadas, HBPM, anticoagulantes orais (varfarina, rivaroxabano, apixabano), está também contra-indicado, exceto nas circunstâncias específicas de mudança de anticoagulante (RCM Xarelto, 2014).

Devido à potencial toxicidade reprodutiva, ao risco intrínseco de hemorragia e à evidência de que o rivaroxabano atravessa a placenta, este está contra-indicado durante a gravidez (RCM Xarelto, 2014).

7.2.1.4. Monitorização

Embora o tratamento com rivaroxabano não necessite de monitorização de rotina, a medição dos níveis do fármaco pode ser útil em situações excepcionais em que o conhecimento da exposição possa ajudar a fundamentar decisões clínicas (sobredosagem e cirurgia de emergência). Assim, se clinicamente indicado, podem determinar-se os níveis de rivaroxabano através do teste quantitativo calibrado anti-fator Xa (RCM Xarelto, 2013; Harder, 2014).

Uma vez que não está disponível um antídoto específico que antagonize o efeito do rivaroxabano, em caso de sobredosagem poderá ser considerada a utilização de carvão ativado para reduzir a absorção do fármaco (RCM Xarelto, 2013).

7.2.2. Apixabano

O apixabano (*Eliquis*[®]) é um potente inibidor, reversível, direto e altamente seletivo para o local ativo do fator Xa, tendo uma seletividade confirmada superior a 30.000 vezes em

comparação com as outras protéases da coagulação, com uma afinidade mínima para a trombina, calicreína e quimotripsina (Jiménez et al., 2012; Wong et al., 2008). Não necessita de AT III para a atividade antitrombótica, o apixabano inibe o fator Xa livre e ligado ao coágulo, assim como a atividade protrombinase (RCM Eliquis, 2011).

O *Eliquis*[®] está disponível em comprimidos revestidos nas dosagens de 2,5 e 5 mg. Na tabela seguinte encontram-se descritas as indicações terapêuticas e posologia para cada dosagem do medicamento.

Tabela 6: Indicações terapêuticas e posologias para o rivaroxabano (adaptado de RCM Eliquis, 2011).

Dosagem	Indicação terapêutica	Posologia
2,5 mg	Prevenção de TEV em doentes submetidos a artroplastia eletiva da anca ou joelho;	2,5 mg, duas vezes/dia
	Prevenção de AVC e embolismo sistémico em doentes com FA não valvular com um ou mais fatores de risco como AVC ou AIT transitório prévios, idade superior a 75 anos, hipertensão, diabetes;	
	Tratamento TVP e EP e prevenção de TVP recorrente e EP;	
5 mg	Prevenção de AVC e embolismo sistémico em doentes com FA não valvular com um ou mais fatores de risco como AVC ou AIT transitório prévios, idade superior a 75 anos, hipertensão, diabetes;	5 mg, duas vezes/dia
	Tratamento TVP e EP;	10 mg, duas vezes/dia nos primeiros 7 dias, seguido de 5 mg duas vezes/dia
	Prevenção de TVP recorrente e EP;	2,5 mg, duas vezes/dia

7.2.2.1. Propriedades farmacocinéticas

Com uma biodisponibilidade absoluta de aproximadamente 50% para doses até 10 mg, o apixabano é bem absorvido no trato gastrointestinal alcançando a concentração máxima cerca de 3 a 4 horas após a ingestão do comprimido. Demonstra uma farmacocinética linear (Figura 8) com aumentos na exposição proporcionais à dose, para doses orais até 10 mg, sendo que para doses superiores a 25 mg o apixabano exhibe uma absorção limitada por dissolução com biodisponibilidade diminuída. Os parâmetros de exposição apresentam uma variabilidade farmacocinética baixa a moderada traduzida por uma

variabilidade intraindividual e interindividual de aproximadamente 20% a 30%, respectivamente (RCM Eliquis, 2011).

A taxa de ligação às proteínas plasmáticas é de 87% e o volume de distribuição é de aproximadamente 21 L, sugerindo que o apixabano é primariamente distribuído no sangue, com uma distribuição extravascular limitada. É metabolizado maioritariamente via CYP3A4/5 com contribuições menores da CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 e CYP2J2. Sem metabolitos ativos, este fármaco tem uma semi-vida plasmática efetiva de 8 a 11 horas, quando administrado em duas tomas diárias e uma semi-vida que oscila entre as 12 e 15 horas quando administrado apenas numa única toma diária (Silva, 2012). O apixabano é excretado por múltiplas vias: cerca de 25% é eliminado como metabolitos, maioritariamente nas fezes, e 27% por via renal. Foram também observadas contribuições adicionais da excreção biliar e excreção intestinal direta em estudos clínicos e não clínicos, respectivamente (RCM Eliquis, 2011).

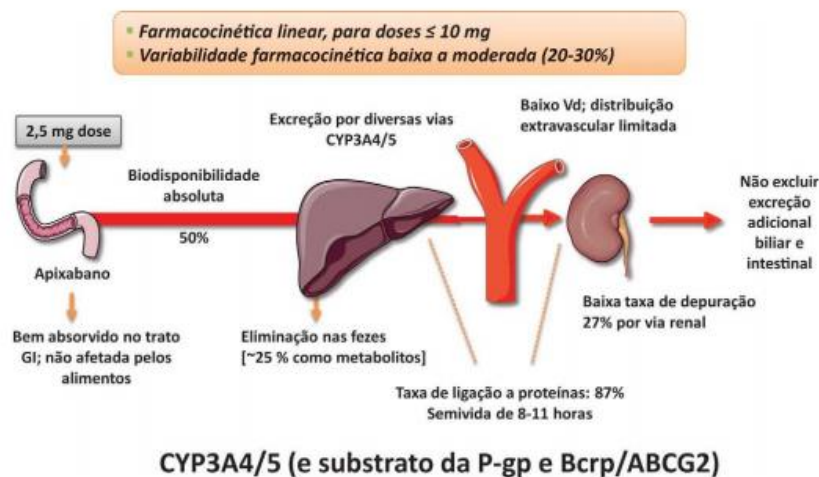


Figura 8: Farmacocinética do apixabano (retirado de Silva, 2012).

7.2.2.2. Interações farmacológicas

O apixabano pode sofrer interações significativas com inibidores potentes da CYP3A4 e da gp-P, com incremento da exposição ao fármaco, tais como os antimicóticos azólicos (por exemplo o cetoconazol, itraconazol, voriconazol e posaconazol) e inibidores da protease do VIH (por exemplo o ritonavir) (Walenga & Adiguzel, 2010). As substâncias ativas que não se consideram inibidores potentes da CYP3A4 e da gp-P, destacando-se o diltiazem, naproxeno, amiodarona, verapamilo e quinidina aumentam as concentrações plasmáticas de apixabano em menor extensão. Segundo RCM Eliquis (2011), o diltiazem

(360 mg, uma vez/dia), considerado um inibidor moderado da CYP3A4 e um inibidor fraco da gp-P, levou a um aumento de 1,4 vezes na AUC média do apixabano e a um aumento de 1,3 vezes na $C_{máx}$ e o naproxeno (500 mg, dose única), um inibidor apenas da gp-P, levou a um aumento de 1,5 vezes e de 1,6 vezes na AUC e $C_{máx}$ médias do apixabano, respetivamente.

O uso simultâneo de indutores potentes da CYP3A4 e da gp-P, como a rifampicina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital ou hipericão podem conduzir a uma redução das concentrações plasmáticas de apixabano (Horn & Hansten, 2013).

7.2.2.3. Efeitos adversos e contra-indicações

O uso do apixabano pode estar associado a um aumento do risco de hemorragia evidente ou oculta, de um tecido ou órgão, que poderá resultar numa anemia pós hemorrágica. Deste modo, os sinais, sintomas e a gravidade irão variar de acordo com a localização, grau e extensão da hemorragia.

As reações adversas mais frequentes resultantes da toma de apixabano são: anemia, hemorragias (retal, gastrointestinal, gengival), epistaxe, náuseas, contusão, hematúria (RCM Eliquis, 2011).

O apixabano não está recomendado em doentes com uma depuração da creatinina inferior a 15 ml/min ou sujeitos a hemodiálise, devendo ser usado com alguma precaução nos doentes com ClCr de 15-29 ml/min, em que há aumentos da AUC até 44%. Também nos indivíduos com mais de 65 anos houve um aumento das concentrações plasmáticas e da AUC em cerca de 32%, sem necessidade de ajuste de dose (Silva, 2012).

O apixabano está contra-indicado nos doentes com doença hepática associada a coagulopatia e a um risco de hemorragia clinicamente relevante e não está recomendado em doentes com afeção hepática grave. Além disso, deve ser utilizado com precaução em doentes com afeção hepática ligeira ou moderada, estando também contra-indicado o tratamento concomitante com qualquer outro anticoagulante, seja a heparina não fracionada, HBPM, ou anticoagulantes orais.

Não existem dados sobre o uso de apixabano em mulheres grávidas. Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade

reprodutiva. Assim, este fármaco não é recomendado durante a gravidez. Da mesma forma, as informações durante a amamentação são muito escassas (dados em animais apontam para a sua excreção no leite), não podendo ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos e lactentes (RCM Eliquis, 2011).

7.2.2.4. Monitorização

Apesar do tratamento com apixabano não necessitar de monitorização regular, este anticoagulante oral determina efeitos dependentes da concentração nos ensaios anti-FXa e afeta o TP, o INR e o aPTT, com um significado clínico não esclarecido (estas alterações, ligeiras, são muito variáveis e pouco úteis para a eventual aferição do tratamento). Sem antídoto específico, na presença de uma complicação hemorrágica as medidas de avaliação e suporte são idênticas às referidas para o rivaroxabano. Desconhece-se o efeito do concentrado de complexo de protrombina nos efeitos anticoagulantes do apixabano, pelo que, em casos mais graves, pode ser considerado a administração do fator recombinante VIIa (apesar da falta de experiência fundamentada para o seu uso em indivíduos tratados com apixabano) (RCM Eliquis, 2011; Silva, 2012).

8. Eficácia e segurança dos novos anticoagulantes orais

A eficácia dos novos anticoagulantes orais foi testada em diversos ensaios clínicos com o intuito de demonstrar a sua não-inferioridade e, possivelmente, a sua superioridade em relação à varfarina no que diz respeito à prevenção da ocorrência de eventos tromboembólicos.

Depois do primeiro IDT, o ximelgatrano, não ter sido aprovado pela FDA por problemas de toxicidade (Keisu & Andersson, 2010), estão atualmente disponíveis os resultados dos estudos que comparam o dabigatrano com a varfarina na anticoagulação de doentes com TEV e com FA. No que diz respeito aos inibidores do fator Xa, foram também publicados os resultados do rivaroxabano no TEV e na FA, assim como do apixabano nesta última patologia.

8.1. Tromboembolismo Venoso

8.1.1. **Dabigatrano versus Varfarina** (Estudo RE-COVER)

No estudo RE-COVER, um estudo randomizado, com dupla ocultação, foi comparada a eficácia do dabigatrano na dose de 150 mg duas vezes por dia com a varfarina, ajustada a um INR alvo entre 2,0 e 3,0 após um período inicial de anticoagulação parentérica. O estudo incluiu 2564 doentes, de 29 países, com TVP ou EP, e teve a duração de seis meses.

O indicador primário, que correspondia à incidência de TEV recorrente sintomático objetivamente confirmado ou morte relacionada, ocorreu em 2,4% dos doentes no grupo do dabigatrano e 2,1% no grupo da varfarina, o que traduz a não-inferioridade do dabigatrano relativamente à varfarina ($P < 0,001$). A incidência de episódios hemorrágicos *major* foi semelhante nos dois grupos, 1,6% no grupo do dabigatrano e 1,9% no grupo da varfarina, enquanto o aparecimento de qualquer hemorragia foi ligeiramente superior no grupo da varfarina (21,9% *versus* 16,9%).

À exceção da dispepsia, que foi mais frequente no grupo do dabigatrano (2,9% *versus* 0,6%), não se observaram diferenças significativas na frequência dos eventos adversos entre os dois grupos. Os autores concluíram que no tratamento do TEV agudo o dabigatrano é tão eficaz quanto a varfarina, apresentando um perfil de segurança semelhante (Schulman, et al., 2009).

8.1.2. **Rivaroxabano versus Varfarina** (Estudo EINSTEIN)

O estudo EINSTEIN incluiu um conjunto de estudos randomizados nos quais o rivaroxabano (15 mg duas vezes por dia durante 3 semanas, seguido de 20 mg uma vez por dia) foi comparado com a terapêutica padrão, ou seja, enoxaparina seguido por um antagonista da vitamina K (varfarina ou acenocumarol), por 3, 6 ou 12 meses em pacientes com TVP aguda sintomática, incluindo um total de 3449 pacientes. Paralelamente, foi realizado um estudo com dupla ocultação, randomizado, que comparou rivaroxabano (20 mg uma vez por dia) com um placebo por um período adicional de 6 ou 12 meses em pacientes com TVP ou tromboembolismo pulmonar (TEP) tratados previamente com antagonistas da vitamina K ou rivaroxabano por pelo menos 12 meses.

O indicador primário, que consistiu na recorrência do TEV, ocorreu em 2,1% dos doentes no grupo do rivaroxabano e 3% no grupo da terapêutica padrão, o que traduz uma eficácia semelhante para os dois esquemas anticoagulantes. O principal indicador de segurança, a ocorrência de hemorragia *major* ou clinicamente relevante, foi idêntica nos dois grupos, 8,1%. Não se verificaram diferenças entre os grupos em termos de efeitos adversos, nomeadamente hepáticos. Os autores concluíram que, na dose utilizada, o rivaroxabano em monoterapia tem a mesma eficácia e segurança que o esquema anticoagulante padrão (Buller et al., 2010).

8.2. Fibrilação Auricular

8.2.1. **Dabigatrano versus Varfarina** (Estudo RE-LY)

O RE-LY (“*Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy*”), é um ensaio clínico de fase III, randomizado, multicêntrico, no qual foram incluídos 18.113 pacientes com FA com o objetivo de comparar o dabigatrano nas doses de 110 mg e 150 mg, duas vezes por dia, com a varfarina (INR- alvo entre 2,0 e 3,0) no que diz respeito à prevenção de eventos tromboembólicos e complicações hemorrágicas.

O indicador primário do estudo em causa era a ocorrência de AVC ou embolismo sistémico e verificou-se que este ocorreu em 182 pacientes do grupo do dabigatrano 110 mg (1,53% por ano), em 134 pacientes do grupo do dabigatrano 150 mg (1,11% por ano) e em 199 pacientes do grupo da varfarina (1,69% por ano), o que traduz a superioridade do dabigatrano relativamente à varfarina na dose de 150 mg (Risco Relativo (RR) 0,66;

P<0,001) e a não inferioridade na dose de 110 mg (RR 0,91; P<0,001). Estes resultados devem-se em grande parte à menor taxa de AVC hemorrágico nos grupos do dabigatrano (0,12% por ano na dose 110 mg e 0,10% por ano na dose 150 mg) comparativamente com a varfarina (0,38% por ano) o que equivale a uma redução do RR desta complicação para menos de um terço com o dabigatrano.

Relativamente à prevenção do AVC isquémico, comparativamente com a varfarina em cujo grupo a incidência foi 1,20% por ano, o dabigatrano mostrou uma eficácia semelhante na dose de 110 mg (1,34% por ano, P=0,34) e foi mais eficaz na dose de 150 mg (0,92% por ano, P=0,03). Já em relação ao indicador primário de segurança, a ocorrência de hemorragia *major*, quando comparada com o grupo da varfarina (3,36% por ano) foi mais baixa no grupo do dabigatrano 110 mg (2,71% por ano, P=0,003) e semelhante no grupo do dabigatrano 150 mg (3,11%, P=0,31).

A dispepsia foi o único efeito adverso que ocorreu com maior frequência nos doentes medicados com o dabigatrano (11,8% na dose de 150 mg, 11,3% na dose de 110 mg e 5,8% no grupo da varfarina). Além disso, a incidência de hemorragia digestiva também foi significativamente mais elevada no grupo do dabigatrano 150 mg (1,51 % por ano *versus* 1.02% por ano, P<0,001). Tais efeitos podem ser explicados pela presença de ácido tartárico na composição dos comprimidos, cujo objetivo é a criação de um pH baixo, indispensável à correta absorção as moléculas de dabigatrano.

Os investigadores concluíram que a dose de 110 mg de dabigatrano teve uma taxa de AVC e embolismo sistémico semelhante ao da varfarina, com uma incidência mais baixa de hemorragia *major*. Pelo contrário, na dose de 150 mg o dabigatrano mostrou uma taxa de AVC e embolismo sistémico mais baixa que a varfarina com uma incidência de hemorragia *major* semelhante (Connolly et al., 2010; Larsen et al., 2014).

8.2.2. Rivaroxabano *versus* Varfarina (Estudo ROCKET AF)

O ROCKET AF (“*Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation*”) é um estudo multicêntrico randomizado, de fase III, com dupla ocultação, designado para comparar a eficácia do rivaroxabano com a varfarina na prevenção de AVC e embolismo sistémico em pacientes com FA não valvular e com risco moderado a

elevado de ocorrência de AVC. Este estudo envolveu 14.264 doentes que foram randomizados em dois grupos distintos: num dos grupos os doentes receberam uma dose de 20 mg por dia de rivaroxabano (15 mg em doentes com depuração da creatinina entre 30 e 49 ml/minuto) e os restantes receberam uma dose ajustada de varfarina de acordo com um INR alvo entre 2,0 e 3,0.

O indicador primário, que consistiu na ocorrência de AVC ou embolismo sistémico, verificou-se em 1,7% por ano no grupo do rivaroxabano (188 doentes) e 2,2% por ano no grupo da varfarina (241 doentes) ($P < 0,001$ para a não inferioridade do rivaroxabano). No que diz respeito ao indicador de segurança, constatou-se que a ocorrência de hemorragia *major* e *não-major* clinicamente relevante foi semelhante nos dois grupos: 14,9% por ano no grupo tratado com rivaroxabano e 14,5% por ano no grupo tratado com varfarina. No entanto, no grupo do rivaroxabano constatou-se uma redução significativa quer na taxa de hemorragia intracraniana (0,5% *versus* 0,7%, $P = 0,02$), quer na taxa de hemorragia fatal (0,2% *versus* 0,5%, $P = 0,003$). Pelo contrário, a taxa de hemorragia digestiva *major* foi mais frequente com o rivaroxabano (3,2% *versus* 2,2%, $P < 0,001$).

Os autores concluíram com estes estudo que o rivaroxabano mostrou-se não-inferior à varfarina na prevenção do AVC e embolismo sistémico nos doentes com FA. O risco global de hemorragia é semelhante mas a incidência de hemorragias intracraniana e fatal são mais baixas com o novo anticoagulante oral (Patel et al., 2011).

8.2.3. Apixabano *versus* Varfarina (Estudo ARISTOTLE)

No estudo ARISTOTLE (*Apixaban Reduction in Stroke and other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation*), um estudo randomizado com dupla ocultação, foi comparado o apixabano na dose de 5 mg, administrado duas vezes por dia, com a varfarina (INR-alvo entre 2,0 e 3,0) em 18.201 doentes com FA e um fator de risco adicional para AVC.

O indicador primário de eficácia correspondeu à ocorrência de AVC sistémico ou hemorrágico ou embolismo sistémico e foi de 1,27% por ano no grupo do apixabano e de 1,60% por ano no grupo da varfarina, demonstrando a superioridade do apixabano ($P = 0,01$). Quanto ao indicador primário de segurança, ou seja, a taxa de hemorragia *major* e de AVC hemorrágico foi significativamente mais baixa no grupo do apixabano, 2,13%

versus 3,09 % por ano e 0,24% *versus* 0,48% respetivamente ($P < 0,001$). A taxa de mortalidade por qualquer causa foi menor no grupo do apixabano (3,52% *versus* 3,94%) e a ocorrência de outros efeitos adversos foi semelhante nos dois grupos.

Concluiu-se que em doentes cm FA e risco de AVC, o apixabano é superior à varfarina no tratamento anticoagulante, tendo menos complicações hemorrágicas, resultando numa morbilidade mais baixa (Granger et al., 2011).

9. As limitações dos novos anticoagulantes orais

Os três fármacos anteriormente referidos mostraram-se superiores, ou pelo menos, não-inferiores à varfarina no que respeita aos indicadores primários de eficácia e segurança. No entanto, permanecem ainda por esclarecer algumas questões quanto ao seu uso na prática clínica, que por vezes limitam a sua utilização (Riva & Lip, 2012).

Neste momento não é possível afirmar que um dos novos fármacos é mais seguro ou eficaz que os outros, uma vez que ainda não existem estudos que os comparem diretamente entre si, apenas estão disponíveis ensaios que os comparam com a varfarina. Apesar de algumas análises indiretas entre estes agentes estarem encaminhadas, os seus resultados devem ser interpretados com precaução, uma vez que esses ensaios clínicos realizados não foram concebidos com o objetivo de comparar diretamente os novos anticoagulantes orais entre si (Ruff et al., 2014; Martha & Ansell, 2012).

Um problema transversal a todos os novos anticoagulantes orais é, ao contrário dos AVK, o facto de não existir um antídoto, tanto ao nível dos IDT com dos inibidores do fator Xa, causando uma limitação importante ao uso destes agentes especialmente em casos de sobredosagem, hemorragia, trauma ou cirurgia urgente.

Falta ainda experiência clínica quanto ao uso de novos anticoagulantes orais em doentes com enfartes cerebrais prévios, síndromes coronárias agudas, trombozes associadas a gravidez e em doentes que necessitam de cardioconversão e/ou ablação. Alguns autores advogam, ainda, que estes fármacos vão mais facilmente substituir os anticoagulantes injetáveis do que os anticoagulantes orais clássicos (Cruz & Campos, 2012).

A adesão à terapêutica com os novos anticoagulantes orais não é ainda bem conhecida, principalmente porque estes não obrigam a uma monitorização como a varfarina. Constitui assim outra desvantagem uma vez que, há uma menor supervisão por parte do profissional de saúde, sendo necessário que o doente ou a sua família sejam educados no sentido de perceber a importância do cumprimento da terapêutica. A não adesão à medicação é um problema frequente em várias áreas terapêuticas, incluindo no tratamento e prevenção do tromboembolismo.

Outro importante fator que está a limitar o uso dos novos anticoagulantes orais é seguramente o elevado custo para os doentes que iniciam agora a anticoagulação, mas

que se torna ainda mais elevado se se comparar com o preço bastante baixo dos anticoagulantes orais clássicos, no caso de doentes em que seja feita a substituição. Sendo estes novos agentes mais caros e face a um sistema de saúde cada vez mais exigente na contenção de custos aliada à otimização da terapêutica, a análise do custo-efetividade torna-se uma ferramenta essencial na avaliação dos mesmos. Foi neste contexto que se realizaram vários estudos nesta área, em vários países, e que estimaram os rácios custo-efetividade e custo-utilidade associados à utilização dos novos anticoagulantes orais na prevenção de AVC e embolias sistémicas em doentes com FA, mostrando que os custos destes anticoagulantes são parcialmente compensados por uma diminuição dos custos devidos à ocorrência de eventos, bem como, por poupanças com a ausência de monitorização de INR.

Esta avaliação económica permitiu concluir que para além de ser uma terapêutica eficaz e segura, conforme ficou demonstrado nos ensaios clínicos relatados anteriormente, estes fármacos são também uma opção terapêutica custo-efetiva para doentes com FA, ou seja, a longo prazo, os ganhos em saúde superam o custo das novas terapêuticas (Ferreira & Mirco, 2015; Lanitis et al., 2014; Verhoef et al., 2014; Morais et al., 2014; Lip et al., 2014).

10. Perspetivas futuras

Estão, neste momento, em fase de desenvolvimento outros inibidores diretos do fator Xa. O edoxabano, em fase mais avançada do seu desenvolvimento, é um outro inibidor direto, oral, competitivo do fator Xa, com elevada seletividade e sem efeitos inibitórios sobre o fator VIIa, plasmina, tripsina ou quimotripsina. Com efeitos farmacodinâmicos similares, este fármaco inibe o fator Xa ligado ao complexo de protrombinase, atenuando a formação de trombina, não afetando a agregação plaquetária induzida pelo colagénio ou ADP, só inibe, aparentemente, os efeitos da trombina nas plaquetas em concentrações muito elevadas. Após uma rápida absorção oral, a $C_{máx}$ é alcançada precocemente (cerca de 60 a 90 minutos após a administração) e tem uma biodisponibilidade de 45%. Com uma eliminação predominantemente renal, apresenta uma semi-vida plasmática entre 9 a 11 horas (Camm & Bounameaux, 2011; Eriksson et al., 2009).

Outro novo fármaco com potencial, é o betrixabano que apresenta uma biodisponibilidade oral de 47%, é predominantemente excretado pelo trato biliar (e só minimamente eliminado pelo rim) e tem uma semi-vida de eliminação longa, de 19 a 20 horas. O eribaxabano é um outro inibidor direto, reversível e competitivo do fator Xa, com atividade antitrombótica demonstrada em diversos modelos animais. O letaxabano, já com estudos pré-clínicos e clínicos iniciais, ostenta também uma boa biodisponibilidade oral, com um pico de concentração máxima plasmática nas primeiras 1 a 2 horas e uma semi-vida de eliminação de 9 a 12 horas (após a administração durante 6 dias) (Eriksson et al., 2009).

Conforme se poderá verificar pelo texto acima, muitos inibidores do fator Xa estão em desenvolvimento e mais existem além dos descritos. Por curiosidade, o otamixabano é um inibidor seletivo, direto, não competitivo do fator Xa, com administração intravenosa, que aparentemente proporciona um rápido início e fim de ação e uma semi-vida inicial de 30 minutos. É excretado essencialmente pela bÍlis de forma não alterada (só 25% é eliminado pelo rim). Dada a sua farmacocinética, torna-se aparente a sua potencial utilidade em diferentes contextos clínicos e em populações particulares (com disfunção renal ou hepática). Só os resultados subsequentes dos estudos clínicos vão afirmar as expectativas farmacológicas iniciais (Silva, 2012).

III. CONCLUSÃO

Durante mais de 50 anos os AVK, e em particular a varfarina, foram os únicos fármacos disponíveis para a terapêutica anticoagulante oral de longo prazo dos doentes com FA e TEV. No entanto, apesar de serem amplamente utilizados e eficazes, apresentam várias consideráveis desvantagens. A varfarina apresenta uma estreita margem terapêutica, uma imprevisível dose-resposta causada por fatores genéticos e inúmeras interações alimentares e medicamentosas.

A busca pelo anticoagulante ideal levou à descoberta de novas moléculas inibidoras do sistema da coagulação (trombina e fator Xa), fármacos que possuem um padrão farmacodinâmico e farmacocinético previsível, com a vantagem de poderem ser administradas por via oral. Destes compostos, três (dabigatran, rivaroxabano e apixabano) têm já indicações terapêuticas definidas, assentes em largos estudos de fase III de intervenção. Novos fármacos encontram-se em fase de ensaios clínicos, em particular os que atuam como inibidores diretos do fator Xa.

Na profilaxia do TEV tanto o dabigatran como o rivaroxabano mostraram um perfil de eficácia e segurança não-inferior ao da varfarina. Na FA, em comparação com a varfarina, todos os novos anticoagulantes orais reduzem significativamente quer o risco de AVC e eventos tromboembólicos, quer a ocorrência de hemorragias graves.

Os dados dos ensaios clínicos publicados até à atualidade sugerem que os novos anticoagulantes orais demonstraram serem eficazes e seguros a curto e longo prazo, não necessitando de monitorização laboratorial frequente. Embora estes novos fármacos sejam alternativas atrativas aos AVK, o seu elevado custo constitui ainda um entrave à sua utilização generalizada. Permanece por demonstrar qual dos vários agentes será o melhor para as mais variadas doenças e circunstâncias, faltando ainda muitos estudos comparativos entre eles.

Apesar de ser evidente que os paradigmas da anticoagulação oral estão em mudança, o desenvolvimento da investigação nesta área é fundamental para que novas indicações e novos conceitos terapêuticos sejam introduzidos, e possam vir a contribuir para melhorar a segurança e prognóstico dos doentes.

IV. BIBLIOGRAFIA

Aguiar, C., 2012. Prevenção do tromboembolismo na fibrilhação auricular. *Rev Port Cardiol*, Volume 31, pp. 17-26.

Albers, G. et al., 2005. Ximelagatran vs warfarin for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA*, 9 Feb, Volume 293, pp. 690-8.

Ansell, J. et al., 2008. Pharmacology and Management of the Vitamin K Antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*, Volume 133, pp. 160s-198s.

Aristizábal, J. et al., 2012. Consideraciones prácticas para el uso de los nuevos anticoagulantes orales. *Rev Colomb Cardiol*, Volume 19, pp. 135-141.

Augoustides, J., 2011. Advances in anticoagulation: focus on dabigatran, and oral direct thrombin inhibitor. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, December, Volume 25, pp. 1208-12.

Barreira, R. et al., 2004. Monitorização da terapêutica com anticoagulantes orais. Consulta de anticoagulação vs médico assistente. *Acta Med Port*, Volume 17, pp. 413-416.

Bayer, 2015. *Thrombosis Adviser: A Venous & Arterial Thrombosis Resource For Physicians*. [Em linha]. Disponível em: <http://www.thrombosisadviser.com/en/understanding-thrombosis/thrombus-formation/> [Consultado em 20 Abril 2015].

Beest, F., Meegen, E, Resendaal, F & Stricker, B, 2001. Characteristics of Anticoagulant Therapy and Comorbidity Related to Overanticoagulation. *Thromb Haemost*, Volume 86, pp. 569-574.

Beyth, R., Quinn, L. & Landefeld, C., 1998. Prospective Evaluation of an Index for Predicting the Risk of Major Bleeding in Outpatients Treated with Warfarin. *Am J Med*, Volume 105, pp. 91-99.

Bonhorst, D., 2007. Fibrilhação auricular. Clínica e terapêutica. *Revista Factores de Risco*, pp. 54-62.

Bonhorst, D., 2010. Regras práticas no doente hipocoagulado. *Revista Factores de Risco*, Janeiro-Março, pp. 20-26.

Bonhorst, D., 2012. Riscos tromboembólicos e hemorrágicos da terapêutica profilática da trombose em doentes com fibrilhação auricular. *Revista Factores de Risco*, Abril-Junho, pp. 52-55.

Bonhorst, D. et al., 2010. Epidemiologia da fibrilhação auricular. *Rev Port Cardiol*, Volume 29, pp. 1207-17.

Bounameaux, H., 2009. The novel anticoagulants: entering a new era. *Swiss Med Wkly*, Volume 139, pp. 60-64.

Buller, H. et al., 2010. Oral Rivaroxaban for Symptomatic Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*, Volume 363, pp. 2499-510.

Camm, A. & Bounameaux, H., 2011. Edoxaban: a new oral direct factor xa inhibitor. *Drugs*, Volume 71, pp. 1503-26.

Campos, A. & Cirenza, C., 2011. Prevenção de eventos tromboembólicos em portadores de fibrilhação atrial - novos anticoagulantes. *Einstein*, Volume 9, pp. 409-411.

Campos, N., Andrade, R. & Silva, M., 2010. Anticoagulação oral em portadores de próteses valvares cardíacas mecânicas. Experiência de dez anos. *Rev Bras Cir Cardiovasc*, Volume 25, pp. 457-465.

Coelho, T. & Moreira, A., 2001. *Função hemostática e a sua avaliação*. Porto: Faculdade de Medicina da Universidade do Porto-Serviço de Fisiologia.

Cohen, A. et al., 2008. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study. *The Lancet*, Volume 371, pp. 387-94.

Connolly, S. et al., 2010. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 28 January, Volume 361, pp. 1139-51.

Correia-da-Silva, M., Sousa, E., Marques, F. & Pinto, M., 2013. Estado da arte na terapêutica anticoagulante: Novas abordagens. *Acta Farmacêutica Portuguesa*, Volume 2, pp. 5-18.

Craig, T. et al., 2014. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: Executive Summary. *JAAC*, Volume 64, pp. 2246-2280.

Cruz, E. & Campos, M., 2012. Clínicas de anticoagulação, situação actual e prespectivas futuras. *Rev Port Cardiol*, Volume 31, pp. 51-57.

Dahlbäck, B., 2008. Advances in understanding pathogenic mechanisms of thrombophilic disorders. *Blood*, 1 July, Volume 112, pp. 19-27.

Demirkan, K., Stephens, M. & Newman, K., 2000. Response to Warfarin and Other Oral Anticoagulants: Effects of Disease States. *South Med J*, Volume 93, pp. 448-454.

Duggan, S., Scott, L. & Plosker, G., 2009. Rivaroxaban: a review of its use for the prevention of venous thromboembolism after total hip or knee replacement surgery. *Drugs*, Volume 69, pp. 1829-51.

Eikelboom, J. & Weitz, J., 2010. New anticoagulants. *Circulation*, Volume 121, pp. 1523-32.

European Medicines Agency, 2015. Eliquis®. *Resumo das Características do Medicamento*.

European Medicines Agency, 2015. Pradaxa®. *Resumo das Características do Medicamento*.

European Medicines Agency, 2015. Xarelto®. *Resumo das Características do Medicamento*.

Eriksson, B., Quinlan, D. & Weintz, J., 2009. Comparative pharmacodynamics and pharmacokinetics of oral direct thrombin and factor xa inhibitors in development. *Clin Pharmacokinet*, Volume 48, pp. 1-22.

Ferreira, J. & Mirco, A., 2015. Revisão sistemática das análises custo-efectividade dos novos anticoagulantes orais na prevenção do acidente vascular cerebral na fibrilhação auricular. *Rev Port Cardiol*, Volume 34, pp. 179-191.

Fonseca, A. & Amaro, M., 2008. Trombofilias: importância do seu estudo na patologia tromboembólica. *Rev Soc Port Medicina Interna*, Volume 15, pp. 184-90.

Franchini, M. & Mannucci, P., 2012. Association between venous and arterial thrombosis: Clinical implications. *European Journal of Internal Medicine*, Volume 23, pp. 333-337.

Garcia, D., Libby, E. & Crowther, M., 2010. The new anticoagulants. *Blood*, 7 January, Volume 115, pp. 15-20.

Granger, C. et al., 2011. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*, Volume 365, pp. 981-92.

Greenblatt, D. & von Moltke, L., 2005. Interaction of warfarin with drugs, natural substances, and food. *J Clin Pharmacol*, Volume 45, pp. 127-32.

Guimarães, J. & Zago, A., 2007. Anticoagulação laboratorial. *Rev HCPA*, Volume 27, pp. 30-38.

Hambleton, J. & O'Reilly, R., 2001. Drugs used in disorders of coagulation. Em: B. Katzung, ed. *Basic & Clinical Pharmacology*. 8ª ed. New York: McGraw-Hill, pp. 564-579.

Handin, R., 1998. Bleeding and Thombosis. Em: *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 14ª ed. s.l.:McGraw-Hill, pp. 339-345.

Hankey, G. & Eikelboom, J., 2011. Dabigatran Etexilate: A New Oral Thrombin Inhibitor. *Circulation*, Volume 123, pp. 1436-1450.

Harder, S., 2014. Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of rivaroxaban: considerations for the treatment of venous thromboembolism. *Thrombosis Journal*, Volume 12, pp. 5-13.

Hardman, J. & Limbird, E., 2011. Blood Coagulation and Anticoagulant, Fibrinolytic, and Antiplatelet Drugs. Em: Goodman & Gilman, edits. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 12 ed. New York: McGrawHill.

Harenberg, J., Marx, S., Krejczy, M. & Wehling, M., 2011. New anticoagulants - promising and failed developments. *Br J Pharmacol*, 8 July, pp. 363-372.

Hirsh, J. et al., 2001. Oral Anticoagulants: Mechanism of Action, Clinical Effectiveness, and Optimal Therapeutic Range. *Chest*, Volume 119, pp. 8s-21s.

Holbrook, A. et al., 2005. Systematic Overview of Warfarin and Its Drug and Food Interactions. *Arch Intern Med*, Volume 165, pp. 1095-1106.

Horn, J. & Hansten, P., 2013. *Apixaban: An Oral Anticoagulant*. [Em linha] Disponível em: <http://www.pharmacytimes.com/publications/issue/2013/October2013/Apixaban-An-Oral-Anticoagulant> [Consultado em 13 Maio 2015].

INFARMED, 2013. *Prontuário Terapêutico*. [Em linha] Disponível em: http://www.infarmed.pt/portal/pls/portal/!PORTAL.wwpob_page.show?_docname=8944263.PDF [Consultado em 8 Maio 2015].

Jiang, X. et al., 2004. Effect of St John's wort and ginseng on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*, Volume 57, pp. 592-9.

Jiménez, D., Yusen, R. & Ramacciotti, E., 2012. Apixaban: an Oral Direct Factor-Xa Inhibitor. *Adv Ther*, Volume 29, pp. 187-201.

Keisu, M. & Andersson, T., 2010. Drug-Induced liver injury in humans: The case of ximelagatran. *Handb Exp Pharmacol*, pp. 407-418.

Kreutz, R., 2012. Pharmacodynamic and pharmacokinetic basics of rivaroxaban. *Fundamental and Clinical Pharmacology*, Volume 26, pp. 27-32.

Kuruville, M. & Gurk-Turner, C., 2001. A review of warfarin dosing and monitoring. *Pharmacology Notes. BUMC*, Volume 14, p. 305–306.

Lane, D. & Grant, P., 2000. Role of hemostatic gene polymorphisms in venous and arterial thrombotic disease. *Blood*, 1 March, Volume 95, pp. 1517-32.

Lanitis, T., Kongnakorn, T., Jacobson, L. & Geer, A., 2014. Cost-effectiveness of apixaban versus warfarin and aspirin in sweden for stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *Thrombosis Research*, Volume 134, pp. 278-287.

Larini, L., 2008. *Fármacos e Medicamentos*. Porto Alegre: Artemed.

Larsen, T. et al., 2014. Bleeding events among new starters and switchers to dabigatran compared with warfarin in atrial fibrillation. *The American Journal of Medicine*, July, Volume 127, pp. 650-657.

Larsen, T. et al., 2013. Efficacy and safety of dabigatran etexilate and warfarin in "real-world" patients with atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*, 4 June, Volume 61, pp. 2264-73.

Lee, C. & Ansell, J., 2011. Direct thrombin inhibitors. *Br J Clin Pharmacol*, Volume 72, p. 581–592.

Lima, N., 2008. Varfarina: uma revisão baseada na evidência das interações alimentares e medicamentosas. *Rev Port Clin Geral*, Volume 24, pp. 475-482.

Limbi, N. et al., 2009. Influence of CYP2C9 and VKORC1 on Warfarin Response during Initiation of Therapy. *Blood Cells Mol Dis*, Volume 43, pp. 119-128.

Lip, G. et al., 2014. Cost-effectiveness of apixaban versus other new oral anticoagulants for strokes prevention in atrial fibrillation. *Clinical Therapeutics*, Volume 36, pp. 192-208.

Macedo, T., 2006. Modificadores da hemostase. Em: S. Guimarães, D. Moura & P. Silva, edits. *Terapêutica Medicamentosa e suas Bases Farmacológicas. Manual de Farmacologia e Farmacoterapia*. 5ª Edição ed. Porto: Porto Editora, pp. 444-452.

Madan, S., Shah, S., Partovi, S. & Parikh, S., 2014. Use of novel oral anticoagulant agent in atrial fibrillation: current evidence and future perspective. *Cardiovasc Diagn Ther*, Volume 4, pp. 314-323.

Majerus, P., Broze, G., Miletich, J. & Tollefsen, D., 1996. Fármacos anticoagulantes, trombolíticos e antiplaquetários. Em: Hardman, et al. edits. *As Bases Farmacológicas da Terapêutica*. 9ª ed. s.l.:McGraw-Hill, pp. 991-1005.

Man, M. & Bugalho, A., 2009. Atualização em doença pulmonar tromboembólica. *Revista Portuguesa de Pneumologia*, Maio-Junho, Volume XV, pp. 483-505.

Martha, S. & Ansell, J., 2012. An indirect comparison of dabigatran, rivaroxaban and apixaban for atrial fibrillation. *Thrombosis and haemostasis*, Volume 108, pp. 476-84.

Miguel, L., Rocha, E. & Ferreira, J., 2013. Avaliação económica do dabigatrano na prevenção de acidentes vasculares cerebrais isquémicos em doentes com fibrilhação auricular não valvular. *Rev Port Cardiol*, Volume 32, pp. 557-565.

Morais, J., 2012. Hemorragia, o calcanhar de Aquiles nos doentes tratados com anticoagulantes. Enfoque nos doentes em fibrilhação auricular. *Rev Port Cardiol*, Volume 31, pp. 32-37.

Morais, J., 2012. Terapêutica anticoagulante e dupla anti-agregação plaquetar combinadas, um desafio à inteligência. *Rev Port Cardiol*, Volume 31, pp. 38-44.

Morais, J. et al., 2014. Cost-effectiveness of rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation in the Portuguese setting. *Rev Port Cardiol*, Volume 33, pp. 535-544.

Mueck, W., Stampfuss, J., Kubitzka, D. & Becka, M., 2014. Clinical Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Profile of Rivaroxaban. *Clin Pharmacokinet*, Volume 53, pp. 1-16.

Nisio, M., Middeldorp, S. & Büller, H., 2005. Direct Thrombin Inhibitors. *N Engl J Med*, Volume 353, pp. 1028-40.

O'Reilly, R. 1998. Fármacos utilizados nos distúrbios da coagulação. Em: B. Katzung, ed. *Farmacologia Básica & Clínica*. 6ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, pp. 386-395.

Patel, M. et al., 2011. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*, Volume 365, pp. 883-91.

Pereira, E. et al., 2013. Cirurgia cardíaca na estenose aórtica severa: o que mudou com o advento do tratamento percutâneo?. *Rev Port Cardiol*, Volume 32, pp. 749-756.

Rang, H., Dale, M., Ritter, J. & Flower, R., 2008. *Farmacologia*. 6ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier.

Reis, A., 2012. Prevenção e tratamento do tromboembolismo venoso: o lugar dos novos anticoagulantes orais. *Rev Port Cardiol*, Volume 31, pp. 45-50.

Reis, A. et al., 2010. Normas para a prevenção, diagnóstico e tratamento do tromboembolismo venoso no doente médico. *Sociedade Portuguesa de Medicina Interna*, Jan/Mar, pp. 37-58.

Riva, N. & Lip, G., 2012. A new era for anticoagulation in atrial fibrillation. Which anticoagulant should we choose for long-term prevention of thromboembolic complications in patients with atrial fibrillation?. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*, Volume 122, pp. 45-53.

Rose, A., Sharman, J. & Ozonoff, A., 2007. Effectiveness of Warfarin among Patients with Cancer. *J Gen Intern Med*, Volume 22, pp. 997-1002.

Ruff, C. et al., 2014. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *The Lancet*, 15 March, Volume 383, pp. 955-961.

Salem, J., Sabouret, P., Funck-Brentano, C. & Hulot, J., 2014. Pharmacology and mechanisms of action of new oral anticoagulants. *Fundamental and clinical pharmacology*, Volume 29, pp. 10-20.

Salinas, P. et al., 2012. Implantação percutânea de próteses valvulares aórticas: resultados de uma nova opção terapêutica na estenose aórtica com alto risco cirúrgico. *Rev Port Cardiol*, Volume 31, pp. 143-149.

Schulman, S. et al., 2009. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*, 10 December, Volume 361, pp. 2342-52.

Sconce, E. et al., 2005. The impact of CYP2C9 and VKORC1 genetic polymorphism and patient characteristics upon warfarin dose requirements: proposal for a new dosing regimen. *Blood*, Volume 106, pp. 2329-2333.

Seeley, R., Stephens, T. & Tate, P., 2003. *Anatomia e Fisiologia*. 6ª ed. Loures: Lusociência.

Silva, P., 2010. Características farmacodinâmicas e farmacocinéticas dos inibidores directos do Factor Xa: foco no rivaroxabano. *Rev Port Cardiol*, Volume 29: Supl II, pp. 15-21.

Silva, P., 2012. Velhos e novos anticoagulantes orais. Perspetiva farmacológica. *Rev Port Cardiol*, Volume 31, pp. 6-16.

Silva, R. et al., 2007. Terapêutica Hipocoagulante Oral. Fundamentos, Orientação Clínica e Recomendações. *Rev Port Cardiol*, Volume 26, pp. 769-788.

Sintrom[®], 2014. *Resumo das características do medicamento*.

Stampfuss, J., Kubitzka, D., Becka, M. & Mueck, W., 2013. The effect of food on the absorption and pharmacokinetics of rivaroxaban. *Int J Clin Pharmacol*, Volume 51, pp. 549-61.

Stangier, J., 2008. Clinical Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate. *Clin Pharmacokinet*, Volume 47, pp. 285-295.

Stangier, J. & Clemens, A., 2009. Pharmacology, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of dabigatran etexilate, an oral direct thrombin inhibitor. *Clin Appl Thromb Hemost*, Volume 15 Suppl 1, pp. 9S-16S.

Staton, C. & Lewis, C., 2005. Angiogenesis inhibitors found within the haemostasis. *J Cell Mol Med*, pp. 286-302.

Thomas, T., Ganetsky, V. & Spinler, S., 2013. Rivaroxaban: an oral factor Xa inhibitor. *Clinical Therapeutics*, Volume 35, pp. 4-27.

Vahanian, A. et al., 2012. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *European Heart Journal*, Volume 33, p. 2451–96.

Varfine[®], 2006. *Resumo das características do medicamento*.

Verhoef, T. et al., 2014. Cost effectiveness of new oral anticoagulants for stroke prevention in patients with atrial fibrillation in two different european healthcare settings. *Am J Cardiovasc Drugs*, Volume 14, pp. 451-462.

Versteeg, H., Heemskerk, J, Levi, M & Reitsma, P, 2013. New Fundamentals in Hemostasis. *Physiological Reviews*, 1 January, Volume 93, pp. 327-358.

Viterbo, J. & Tavares, M., 2005. Profilaxia e tratamento da trombo-embolia pulmonar pré-operatória. *Acta Med Port*, Volume 18, pp. 209-220.

Walenga, J. & Adiguzel, C., 2010. Drug and dietary interactions of the new and emerging oral anticoagulants. *Int J Clin Pract*, Volume 64, pp. :956-67.

Weitz, J., 2010. New oral anticoagulants in development.. *Thromb Haemost*, Volume 103, pp. 62-70.

Weitz, J., Eikelboom, J. & Samama, M., 2012. New Antithrombotic Drugs: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, Volume 141, pp. 120S-151S.

Weitz, J., Middeldorp, S., Geerts, W. & Heit, J., 2004. Thrombophilia and New Anticoagulant Drugs. *Hematology*, pp. 424-438.

White, P., 2010. Patient Factors that Influence Warfarin Dose Response. *J Pharm Pract*, Volume 23, pp. 194-204.

Widmaier, E., Raff, H. & Strang, K., 2014. *Vander's Human Physiology: The Mechanisms of Body Function*. 13 ed. New York: McGrawHill.

Wolf, P., Abbott, R. & Kannel, W., 1991. Atrial Fibrillation as an Independent Risk Factor for Stroke: The Framingham Study. *Stroke*, Volume 22, pp. 983-988.

Wong, P. et al., 2008. Apixaban, an oral, direct and highly selective factor Xa inhibitor: in vitro, antithrombotic and antihemostatic studies. *J Thromb Haemost*, Volume 6, pp. 820-9.

Wu, K. & Thiagarajan, P., 1996. Role of Endothelium in Thrombosis and Hemostasis. *Annu Rev Med*, Volume 47, pp. 315-31.