

Ana Isabel Pereira Plácido

ANTICOAGULANTES ORAIS: TERAPÊUTICA CLÁSSICA VERSUS NOVOS  
ANTICOAGULANTES

Universidade Fernando Pessoa  
Faculdade de Ciências da Saúde  
Porto, 2016



Ana Isabel Pereira Plácido

ANTICOAGULANTES ORAIS: TERAPÊUTICA CLÁSSICA VERSUS NOVOS  
ANTICOAGULANTES

Universidade Fernando Pessoa  
Faculdade de Ciências da Saúde  
Porto, 2016

ANTICOAGULANTES ORAIS: TERAPÊUTICA CLÁSSICA VERSUS NOVOS  
ANTICOAGULANTES

---

*Ana Isabel Pereira Plácido*

Projeto Pós Graduação apresentado à Universidade  
Fernando Pessoa como parte dos requisitos para obtenção  
do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

**Orientador:** Prof. Doutor Sérgio Gonçalves



## RESUMO

Os novos anticoagulantes orais representam uma inovação terapêutica anticoagulante, tendo obtido recentemente aprovação para várias indicações clínicas. A varfarina foi um dos primeiros anticoagulantes orais a ser desenvolvido, no entanto acarreta inúmeras inconveniências tais como, interações medicamentosas e alimentares, margem terapêutica reduzida, monitorização frequente e variações de resposta entre indivíduos, que comprometem a eficácia do tratamento. Consequentemente, foi necessário investigar outras alternativas surgindo assim os novos anticoagulantes orais, dabigatrano, apixabano e rivaroxabano que detêm menos limitações e a mesma eficácia que os AVK. Estes anticoagulantes são eficientes na profilaxia e tratamento tromboembolismo venoso e na prevenção de AVC em pacientes com fibrilação auricular, contudo também apresentam as suas desvantagens como custo elevado e ausência de antídoto específico.

Nesta revisão bibliográfica serão abordadas as propriedades farmacológicas, mecanismos de ação, vantagens e desvantagens, custos terapêuticos dos anticoagulantes clássicos e novos anticoagulantes, sendo feita uma comparação entre estes de modo a perceber qual será a melhor opção terapêutica.

**Palavras-chave:** novos anticoagulantes; antagonistas da vitamina K; varfarina; fibrilação auricular; anticoagulantes orais; tromboembolismo venoso; dabigatrano; rivaroxabano; apixabano.

## **ABSTRACT**

The new oral anticoagulants represent an innovation in anticoagulant therapy, which has been recently approved for various clinical indications. Warfarin was the first oral anticoagulants to be developed, however entails numerous drawbacks such as drug and food interactions, narrow therapeutic index, frequent monitoring and interindividual response variations that compromise the effectiveness of treatment. Consequently, it was necessary to investigate other alternatives that lead to the discover of new oral anticoagulants, dabigatran, rivaroxaban and apixaban who hold fewer limitations and the same efficacy as the AVK. These anticoagulants are effective in the treatment and prevention of venous thromboembolism and for the prevention of stroke in patients with atrial fibrillation, but also have their disadvantages such as high cost and lack of specific antidote.

In this literature review the pharmacological properties will be addressed as well as mechanisms of action, advantages and disadvantages, therapeutic costs of classic and new anticoagulants and a comparison between them in order to understand what the best treatment option is.

**Keywords:** new anticoagulants; vitamin K antagonists; warfarin; atrial fibrillation; oral anticoagulants; venous thromboembolism; dabigatran; rivaroxaban; apixaban.

## **AGRADECIMENTOS**

Um agradecimento especial aos meus pais por todo o apoio e carinho dado ao longo destes últimos anos. Tenho de agradecer também por todo o esforço feito para que nada me faltasse e fosse possível frequentar o curso que sempre quis nesta instituição. À restante família tenho de agradecer por todo o carinho e amor que também foi importante para o meu sucesso.

Aos meus amigos que estiverem presentes em todos os momentos desta etapa e que nunca hesitaram em apoiar-me quando precisei. Por toda a amizade, companheirismo e por terem possibilitado que vivesse com eles os melhores anos das nossas vidas, um muito obrigada por tudo.

Ao meu orientador Professor Doutor Sérgio Gonçalves, agradeço por todo o apoio, orientação e disponibilidade ao longo da elaboração do projeto de dissertação.

## ÍNDICE

<b>ÍNDICE DE FIGURAS .....</b>	<b>V</b>
<b>ÍNDICE DE TABELAS .....</b>	<b>VI</b>
<b>LISTA DE ABREVIATURAS .....</b>	<b>VII</b>
1. Introdução .....	1
2. Coagulação sanguínea .....	3
3. Anticoagulantes orais .....	6
3.1. Anticoagulantes clássicos .....	6
3.2. Novos anticoagulantes .....	8
III.II.I Inibidores diretos da trombina .....	9
III.II.II Inibidores diretos do fator Xa .....	10
4. Utilização terapêutica .....	12
5. Complicações .....	16
6. Vantagens e desvantagens de cada grupo .....	17
7. Interação com alimentação .....	20
8. Interação com medicamentos .....	21
9. Custos terapêuticos .....	28
10. Evidências na utilização terapêutica dos novos anticoagulantes .....	30
11. Conclusão .....	32
12. Bibliografia .....	33

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1- Estrutura química do acenocumarol .....	7
Figura 2- Estrutura química da varfarina .....	7
Figura 3- Estrutura química do dabigatrano etexilato .....	9
Figura 4- Estrutura química do rivaroxabano .....	10
Figura 5- Estrutura química do apixabano .....	11
Figura 6- Estrutura química do edoxabano .....	11

**ÍNDICE DE TABELAS**

Tabela 1- Posologia e utilização terapêutica dos novos anticoagulantes .....15

## **LISTA DE ABREVIATURAS**

**AAS-** Ácido acetilsalicílico

**AINES-** Anti-inflamatório não esteroide

**AUC-** Área sob a curva de concentração

**AVAQ-** Anos de vida ajustados pela qualidade

**AVC-** Acidentes vascular cerebral

**AVK-** Antagonista da vitamina K

**C.máx-** Concentração máxima plasmática

**CYP-** Citocromo P450

**FA-** Fibrilação auricular

**FDA-** *Food and Drug Administration*

**gp-P-** Glicoproteína-P

**IP-** Inibidores protease

**ITRNNS-** Inibidores da transcriptase reversa não nucleótidos

**NOACs-** Novos anticoagulantes orais

**RNI-** Razão Normalizada Internacional

**SNC-** Sistema Nervoso Central

**TEP-** Tromboembolismo pulmonar

**TEV-** Tromboembolismo venoso

**TVP-** Trombose venosa profunda

**VIH-** Vírus imunodeficiência humana

## 1. INTRODUÇÃO

A coagulação sanguínea é uma sequência de reações que levam à formação de um coágulo de fibrina, o qual vai ser responsável por estagnar a hemorragia quando há lesão dos vasos sanguíneos. O objetivo desse mecanismo é assegurar que circulação sanguínea não seja afetada pela lesão e manter o equilíbrio da coagulação de modo a evitar hemorragias e complicações trombóticas. A criação de trombina é a base da coagulação uma vez que esta vai clivar o fibrinogénio em fibrina, o componente essencial do coágulo sanguíneo. A terapia anticoagulante demonstra ser bastante eficaz na redução do desenvolvimento do trombo, no entanto está associada a riscos de ocorrência de complicações hemorrágicas (Gailani e Renné, 2007).

Os antagonistas da vitamina K representam a terapia clássica anticoagulante oral, sendo usados há vários anos e conseqüentemente há um vasto conhecimento sobre os mesmos. São bastante eficientes na prevenção e tratamento de fenómenos tromboembólicos no entanto acarretam inúmeras desvantagens que têm levado ao desuso e substituição pelos novos anticoagulantes. O fato de terem um início de ação lento devido à inibição indireta de várias enzimas da cascata coagulação, de possuírem várias interações com medicamentos e alimentos, resposta farmacológica imprevisível, índice terapêutico estreito, obriga a que haja um ajuste de doses através de monitorização frequente, sendo desvantagens que limitam o seu uso. Assim, surgiu a necessidade de investigar outros fármacos que fossem igualmente eficazes mas com menos efeitos adversos, levando à descoberta do dabigatrano um inibidor direto da trombina e do rivaroxabano, apixabano e edoxabano, inibidores diretos do fator Xa. Estes NOACs revelam grande eficiência na prevenção e tratamento tromboembolismo venoso, na profilaxia TEV em pacientes sujeitos a artroplastia eletiva da anca e prótese no joelho e na prevenção de AVC em doentes com FA (Salem *et al.*, 2015).

Nos últimos anos os profissionais de saúde têm vindo a optar pela terapêutica com novos anticoagulantes, dado que estes não precisam de um controlo laboratorial regular, têm menos interações, uma resposta previsível e são eficientes na diminuição de possibilidade ocorrência de AVC e hemorragias. Apesar disso apresentam maiores custos, que serão atenuados a longo prazo caso os NOACs sejam administrados como

medida preventiva, evitando futuras complicações e assim mais despesa. É assim importante efetuar análises económicas de maneira a provar se realmente são a melhor hipótese custo-efetiva para os pacientes (Miguel *et al.*, 2013).

## 2. COAGULAÇÃO SANGUÍNEA

O nosso organismo tem um mecanismo hemostático denominado de coagulação sanguínea que tem a função de parar o sangramento quando há uma lesão de um vaso sanguíneo e de reparar o tecido do mesmo. Para que o sistema circulatório não seja afetado, é necessário que esse mecanismo seja rápido, de modo a que perda de sangue seja a menor possível e ao mesmo tempo que a sua fluidez seja preservada. No entanto, a coagulação tem de ser devidamente controlada, caso contrário pode levar ao aparecimento de trombose responsável por doenças tais como acidente vascular cerebral (AVC), embolia pulmonar ou enfarte do miocárdio. Doenças essas, que são as principais causas de morte nos dias de hoje e que tem sido uma constante preocupação para os profissionais de saúde. Assim, surge a terapia anticoagulante, que vai controlar a coagulação através de vários mecanismos de ação que evitam formação descontrolada de coágulos (Renné *et al.*, 2006).

A coagulação sanguínea é uma sequência de reações bioquímicas que envolvem proteases e cofatores do plasma, cujo objetivo é a formação de um coágulo. A trombina tem um papel importante nesse mecanismo, uma vez que vai ser responsável por ativar fatores que levam à produção do coágulo de fibrina e assim evitar hemorragias provenientes dos vasos sanguíneos lesados. Para além disso, é necessário que o sangue se mantenha fluído, para que o sistema circulatório funcione em pleno impedindo a ocorrência de hemorragias ou trombozes (Gailani e Renné, 2007).

Trata-se de um processo que se inicia através da estimulação dos fatores de coagulação pelas células sanguíneas, designadas de plaquetas. Quando há uma hemorragia, as plaquetas incorporam-se nos tecidos subendoteliais do vaso lesado e vai haver a junção destas com as macromoléculas desses tecidos dando origem a um tamponamento. Após ativação dos fatores coagulação por estímulo das plaquetas, vai ser gerado um coágulo de fibrina que vai contribuir para a agregação plaquetária (Schoenmakers *et al.*, 2005).

O modelo da cascata coagulação é uma teoria antiga que sofreu algumas alterações ao longo dos anos. Teorias mais antigas diziam que a coagulação consistia pela via intrínseca, extrínseca e via comum, sendo estas vias relacionadas umas com as outras e

não independentes como se achava. Era dito que a via intrínseca era desencadeada pela ativação de vários fatores tais como, fatores de contacto, calciceína, fator XII, fator XI, fator IX, sendo o objetivo a ativação do fator X. O fator tecidual era responsável pela iniciação da via extrínseca e que juntamente com o fator VII dariam origem a um complexo que ativava o fator X. Por fim, na via comum, o fator X previamente ativado, iria estimular ativação da protrombina e por sua vez esta desencadearia a criação de fibrina (Schoenmakers *et al.*, 2005).

Atualmente pressupõe-se que a coagulação sanguínea inicia quando há um dano no vaso sanguíneo, que faz com que o fator tecidual presente nas membranas subendoteliais, seja exposto ao fator VII no sangue e formam um complexo que irá dar origem á ativação do fator X. As vias extrínseca e intrínseca encontra-se tornando-se numa só via (via comum) que leva á ativação do fator X em fator Xa, que por sua vez converte a protrombina em trombina na presença do cofator Va. Posteriormente, esta contribui para a fragmentação do fibrinogénio em fibrina, sendo assim formado o coágulo (Gailani e Renné, 2007). Para além de contribuir para a formação de fibrina, a trombina também ativa certos fatores (FXI, FVIII e FV) que originam uma maior produção dos fatores IXa e fator Xa levando a uma geração acrescida desta proteína. O excesso de produção de fibrina pode levar a problemas trombóticos e portanto os mecanismos de regulação que envolvem as proteínas anticoagulantes, são bastante importantes (Schoenmakers *et al.*, 2005).

Os anticoagulantes constitucionais estão presentes no sangue e aquando do começo da coagulação também iniciam a sua ação, de modo a limitar formação do coágulo na zona lesada, que caso não aconteça pode levar a uma obstrução na circulação da corrente sanguínea. A proteína C, proteína S e antitrombina são exemplos de anticoagulantes naturais responsáveis pelo equilíbrio ao longo da cascata de coagulação e quando em falta podem levar a um distúrbio na sua sequência (Lipe e Ornstein, 2011). A deficiência dos anticoagulantes naturais são um fator de risco para o desenvolvimento de trombose venosa profunda ou embolia pulmonar. Apesar de rara essa deficiência, pode ser adquirida á nascença ou num certo momento da vida como por exemplo a gravidez ou em casos de doença hepática, deficiência vitamina K, entre outros. É possível fazer um diagnóstico através da realização de um exame ao sangue, em que se mede os níveis e atividade dos anticoagulantes naturais, o qual deve ser feito algumas

semanas após um incidente agudo de coagulação. No entanto, é preciso ter em conta que pode haver resultados designados de falsos-positivos e portanto deve-se proceder á repetição do teste (Lipe e Ornstein, 2011).

Como já foi dito anteriormente, uma coagulação não adequada pode induzir o desenvolvimento de tromboembolismo venoso (TEV). Este termo engloba as patologias trombose venosa profunda (TVP) e tromboembolismo pulmonar (TEP), as quais são respetivamente causadas, por formação de coágulos nas veias do corpo e nas artérias dos pulmões. Não há um grupo específico que possa desenvolver essas doenças, todas as faixas etárias, raças, idades e género podem ser afetadas. Os fatores de risco mais comuns são a idade avançada, obesidade, cirurgia, imobilidade, já a hospitalização, trauma, infeção e cirurgia, têm uma menor influência mas não devem ser desprezados. Os fatores genéticos também têm de ser tido em conta, pois a história familiar e deficiências genéticas como por exemplo, deficiências dos anticoagulantes naturais, embora pouco comuns são um coeficiente de risco (Beckman *et al.*, 2010). As mulheres são um grupo vulnerável dado que a gravidez, o pós parto e toma de contraceção hormonal, contribuem para o desenvolvimento de tromboembolismo venoso. A gestação está associada a alterações fisiológicas tais como hipercoagulabilidade, obstrução mecânica pelo útero, reduzida mobilidade e lesão vascular, que influenciam a ocorrência de complicações tromboembólicas (James, 2009).

É importante as pessoas saberem que a obesidade, tabaco, doenças crónicas, cirurgia, sedentarismo entre outros, são situações que aumentam a probabilidade de ocorrência de complicações. Torna-se assim necessário, ter consciência de que é preciso tomar certas atitudes de modo a reduzir os riscos como por exemplo, evitar o sedentarismo, fazer exercício físico, manter o peso ideal, não fumar, beber água, saber identificar os sintomas de trombose venosa profunda ou embolia pulmonar e em caso de cirurgia, falar com o médico para saber se há fatores genéticos ou outros elementos que possam influenciar (Lipe e Ornstein, 2011).

### **3. ANTICOAGULANTES ORAIS**

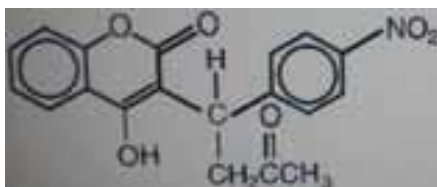
Os anticoagulantes orais são utilizados como profilaxia no aparecimento perturbações tromboembólicas bem como para o seu tratamento após primeiras complicações. Os antagonistas da vitamina K são anticoagulantes clássicos, sendo uma das indicações o tratamento de trombose. Estes apresentam vários efeitos secundários como, interações com alimentos e medicamentos, margem terapêutica reduzida, variabilidade da dose-resposta entre pacientes. Assim, surgiu a necessidade de investigar outros fármacos com diferentes princípios ativos que tivessem menos complicações e fossem igualmente eficazes. Os NOACs tais como apixabano, dabigatran e rivaroxabano, são prescritos para a profilaxia e tratamento trombose, terapia síndrome coronária aguda e prevenção acidente vascular cerebral em pacientes com fibrilação auricular (Garcia *et al.*, 2010).

#### **3.1 ANTICOAGULANTES CLÁSSICOS**

O acenocumarol e varfarina são anticoagulantes orais clássicos inseridos no grupo dos antagonistas da vitamina K. Estes desempenham a função de intervir na ação da enzima vitamina K epóxido redutase, responsável pela renovação da vitamina K a partir da vitamina K epóxido, no ciclo vitamínico. A forma reduzida da vitamina K é o cofator que leva á ativação das proteínas dependentes da vitamina K através da carboxilação. Havendo uma inibição da sua regeneração, há inibição da carboxilação dos resíduos de glutamato existentes nos fatores de coagulação II, VII, IX e X e proteínas anticoagulantes C e S que por sua vez levam á desativação desses fatores. No ciclo da vitamina K é necessário haver a sua oxidação, que origina a forma oxidada, vitamina K 2,3- epóxido, a qual depois tem de sofrer redução para que seja reativada. Como as reações de carboxilação e oxidação estão relacionadas, ambas são inibidas pelos anticoagulantes que vão impedir a formação de vitamina K, que é necessária para que a coagulação ocorra na normalidade (Fareed *et al.*, 2012).

A vitamina K é adquirida através da alimentação, sendo os vegetais de folha verde os alimentos onde se encontram em maior quantidade. É metabolizada pelo fígado e em casos de carência alimentar desses vegetais, a vitamina é armazenada no nosso corpo e rapidamente gasta (Sconce *et al.*, 2007). Os anticoagulantes derivados da cumarina, são inibidores competitivos da vitamina K, pois têm uma estrutura semelhante que lhes

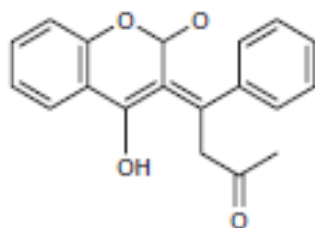
permite inibir a ação da enzima vitamina K epóxido redutase e exercer a sua ação anticoagulante (Trailokya, 2015).



**Figura 1-** Estrutura química do acenocumarol

O acenocumarol apresenta uma estrutura diferente da varfarina, sendo essa diferença localizada no grupo nitro na posição para do anel fenilo. Tem como mecanismo de ação a inibição da redução de vitamina K, que por sua vez impede a carboxilação de resíduos do ácido glutâmico dos fatores de coagulação, dependentes dessa vitamina. Esse bloqueio vai fazer com que os fatores de coagulação não sejam funcionais e assim a coagulação é comprometida (Trailokya *et al.*, 2016).

É administrado por via oral sendo rapidamente absorvido no trato gastrointestinal. Tem uma biodisponibilidade de aproximadamente 60% e atinge a máxima concentração plasmática ao fim de 1 a 3 horas após administração. Apresenta um tempo de semi-vida de 8 a 11 horas e é excretado principalmente por via urinária. Quanto á metabolização, o acenocumarol é largamente metabolizado, no entanto os metabolitos não apresentam ação farmacológica (Trailokya, 2015).



**Figura 2-** Estrutura química da varfarina

A varfarina é resultante de uma mistura racémica de dois enantiómeros, a S-varfarina e R-varfarina que se apresentam em igual quantidade, no entanto o enantiómero S tem uma força 3 vezes maior que o enantiómero R. É usualmente administrada na forma de um sal, o sal de sódio (Fareed *et al.*, 2012). Tal como o acenocumarol inibe ação da enzima vitamina K epóxido redutase que vai impedir a regeneração da vitamina K pela vitamina K epóxido (Wadelius e Pirmohamed, 2007). Apresenta uma absorção rápida e completa e tal como o acenocumarol também é administrado oralmente. Tem uma semi-vida longa que pode ir desde as 30 a 80 horas e ao fim de 4 horas, após ser administrada, atinge o pico máximo de concentração no plasma. A sua ação pode durar entre 2 a 5 dias e sua excreção é 92% por via renal (Trailokya *et al.*, 2016).

A varfarina e acenocumarol apresentam algumas diferenças quanto á estrutura química e propriedades farmacológicas. A varfarina tem um tempo semi-vida maior que o acenocumarol, aproximadamente 36 horas, o que poderia levar a pensar que esta proporciona-se níveis de coagulação mais estáveis que o acenocumarol. Acontece que este último, tem uma estabilidade anticoagulante maior que a varfarina, ou seja apresenta maior capacidade em manter a coagulação nos níveis considerados normais (Trailokya *et al.*, 2016).

### **3.2 NOVOS ANTICOAGULANTES**

Devido aos inúmeros efeitos adversos que os anticoagulantes clássicos apresentam, procedeu-se á investigação de novas moléculas que tivessem menos complicações e que fossem eficientes. Novos estudos centraram-se nos principais alvos da coagulação, trombina e fator Xa, devido ao seu importante papel na formação de fibrina. O fator Xa revelou ser um importante fator devido á sua posição no ponto comum das vias intrínseca e extrínseca, que quando inibido há uma queda da formação de fibrina (Samama, 2011).

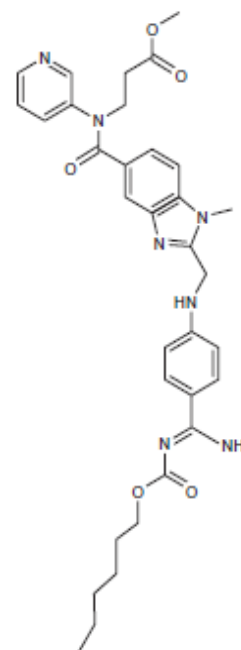
A trombina tal como o fator Xa tem a sua importância na coagulação e portanto é também um alvo que deve ser impedido de exercer a sua ação. É o precursor final da cascata da coagulação, sendo responsável pela conversão da fibrina a partir do fibrinogénio e também torna esta capaz de resistir ao processo de fibrinólise. Aquando

da inibição da trombina, vai haver menor quantidade de fibrina formada e para além disso a produção de mais trombina através do feedback da coagulação, é também minimizada (Weitz, 2007).

Os anticoagulantes responsáveis pela inibição direta do fator Xa são o rivaroxabano, apixabano e edoxabano e o inibidor direto da trombina é o dabigatrano etexilato (Samama, 2011).

### III.II.I INIBIDORES DIRETOS DA TROMBINA

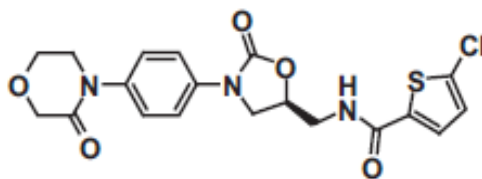
O dabigatrano etexilato é um pró-fármaco que apenas apresenta ação farmacológica após a transformação para a sua forma ativa, o dabigatrano, logo depois da sua administração por via oral. Inibe diretamente de um modo reversível a ação da trombina através da ligação no seu local ativo, sendo assim um inibidor competitivo. Com o bloqueio da ação da trombina pelo dabigatrano, não vai haver a conversão do fibrinogénio em fibrina, nem amplificação do feedback positivo da coagulação e ativação plaquetária (Hankey e Eikelboom, 2011).



**Figura 3-** Estrutura química do dabigatrano etexilato

O dabigatrano etexilato tem uma biodisponibilidade de 6% e após a sua administração, com ajuda das enzimas esterases é transformado em dabigatrano. Exibe uma semi-vida de 14 a 17 horas permitindo que seja aplicado uma ou duas vezes por dia e os seus níveis plasmáticos atingem o pico ao fim de 2 horas depois de administrado (Weitz, 2011). Tem uma duração de ação de 24 h e é excretado predominantemente por via renal. Pacientes com complicações renais, vão ter maiores concentrações de dabigatrano no plasma e o tempo de semi-vida deste fármaco vai ser alongado. O metabolismo não é feito pelas enzimas do citocromo P450, apesar de grande parte da transformação do dabigatrano etexilato em dabigatrano ser feita no fígado (Hankey e Eikelboom, 2011).

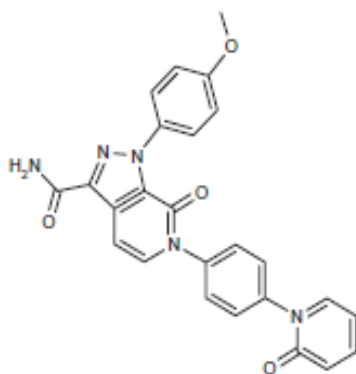
### III.II.II INIBIDORES DIRETOS DO FATOR Xa



**Figura 4-** Estrutura química do rivaroxabano

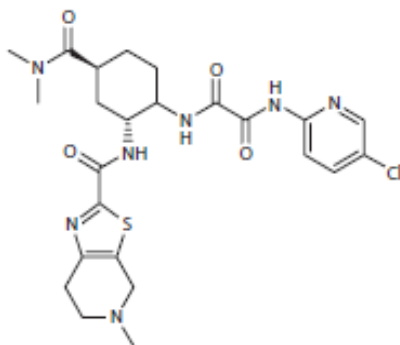
O rivaroxabano vai inibir diretamente e de um modo seletivo a ação do fator Xa, não sendo necessário a intervenção de cofatores (Kubitza *et al.*, 2006). Tem como propriedades farmacológicas, uma biodisponibilidade de cerca de 80%, depois de administrado, o pico dos níveis plasmáticos é atingido ao fim de 2 a 3 horas e tem uma meia-vida de 7 a 11 horas. É caracterizado por ter dois modos de eliminação, em que um terço do fármaco aplicado é eliminado inalterado pelos rins, outro terço sofre metabolismo no fígado pela via CYP3A4 que depois irá ser excretado nas fezes e por fim, um terço desse anticoagulante é convertido em metabolitos inativos, que serão excretados pelos rins (Weitz, 2010).

Apresenta uma resposta esperada e o seu efeito farmacológico é notado ao fim de pouco tempo, sendo os níveis máximos de concentração no plasma atingidos poucas horas depois da administração. Possui uma farmacodinâmica que não apresenta grande variabilidade entre os pacientes, ou seja, independentemente das características individuais tais como gênero, idade ou peso corporal, não vai haver grande variação na dose-resposta de cada um. Foi demonstrado que o rivaroxabano não possui interações com alimentos e tem poucas interações medicamentosas, fazendo com que a monitorização da anticoagulação não seja necessária em pacientes que estejam a tomar este fármaco (Patel, 2010).



**Figura 5-** Estrutura química do apixabano

O apixabano liga-se ao sítio ativo do fator Xa e inibe a sua ação de maneira seletiva e reversível. Tal como o rivaroxabano, este fármaco, impede a ligação do fator Xa ao complexo protrombinase (Gross e Weitz, 2008). Á semelhança dos outros anticoagulantes descritos, é também administrado por via oral e possui uma biodisponibilidade superior a 50%. Ao fim de 3 a 4 horas da sua toma é alcançado o pico da concentração no plasma e o tempo semi-vida varia entre as 10 e 14 horas. Sofre metabolização por parte do CYP3A4 e a sua excreção é feita em parte pelos rins. O facto de não ter qualquer influência nas enzimas do citocromo é esperado que interaja pouco com outros medicamentos (Garcia *et al.*, 2010).



**Figura 6-** Estrutura química do edoxabano

O edoxabano é incorporado no nosso organismo pelo trato gastrointestinal e tem uma biodisponibilidade de aproximadamente 50%. Ao fim de 1-2 horas após administração é alcançado o pico de concentração plasmática e o tempo semi-vida é cerca de 8 a 10 horas. No que diz respeito á sua eliminação, este dispõe de dois mecanismos, em que uma grande parte do fármaco administrado é eliminada por via renal e outra parte pelas fezes (Weitz, 2011).

#### **4. UTILIZAÇÃO TERAPÊUTICA**

Os fenómenos tromboembólicos são a principal causa de morte e morbidade da população, havendo uma maior incidência sobre a faixa etária mais idosa. A fibrilação auricular é um dos fatores de risco para o desenvolvimento desses eventos, caracterizando-se por ser uma doença que não exhibe sintomas e de permanecer no indivíduo se não houver um correto diagnóstico. Trata-se de uma patologia que afeta a aurícula, em que esta não é capaz de funcionar na normalidade levando a perturbações no ritmo cardíaco, que posteriormente elevam a possibilidade ocorrência de complicações tais como AVC. Indivíduos portadores desta doença são grupo de risco em que há maior probabilidade de serem vítimas de AVC do que pacientes que não possuam FA. É essencial haver um diagnóstico pertinente através da caracterização do pulso e eletrocardiograma e instrução por parte do doente acerca do mesmo. A terapia passa pela administração de anticoagulantes orais, sendo os antagonistas da vitamina K os mais conhecidos mas devido às suas desvantagens, têm vindo a ser substituídos pelos novos anticoagulantes (Miguel *et al.*, 2013).

O uso de anticoagulantes tem como finalidade a prevenção e tratamento de complicações tromboembólicas e está disponível para uso num período curto ou longo, dependendo do tratamento em causa. Para precaução de trombose venosa profunda e embolia pulmonar em pacientes submetidos a cirurgias, o tratamento com anticoagulantes é feito num curto período, já no caso de prevenção de acidente vascular cerebral em pessoas com fibrilação auricular ou com síndrome coronária aguda, a terapia é feita num maior espaço de tempo (Kubitza *et al.*, 2006). O tratamento com anticoagulantes orais pode ser realizado com o objetivo de obter um efeito imediato que

apenas pode ser feito com anticoagulantes administrados por via parentérica tais como a heparina ou heparina de baixo peso molecular, para prevenir o desenvolvimento de trombose e embolia pulmonar. Por outro lado, se a finalidade é prolongar o efeito anticoagulante de modo a evitar fenômenos tromboembólicos que possam surgir regularmente, são usados os antagonistas da vitamina K ou os novos anticoagulantes (Gross e Weitz, 2008).

Os AVK são anticoagulantes usados há mais de 50 anos, sendo a varfarina a mais aplicada na prática clínica em vários países como Canadá e Estados Unidos da América, enquanto o acenocumarol é mais utilizado na Europa. A sua administração é indicada em várias circunstâncias tais como, tratamento trombose venosa profunda e embolia pulmonar, prevenção AVC em pacientes que tenham sofrido enfarte agudo do miocárdio e com fibrilação auricular. Em caso de indivíduos que possuam válvulas cardíacas constituídas por tecidos ou válvulas protéticas mecânicas, os AVK são indicados e por último, na prevenção de TEV em pessoas submetidas a cirurgia ortopédica (Mekaj *et al.*, 2015).

O uso de acenocumarol é indicado para tratamento a longo prazo de várias complicações cardíacas. Após incidente de enfarte do miocárdio, este anticoagulante é recomendado uma vez que diminui a probabilidade de ocorrência de novos episódios e por sua vez a morte. Pacientes que sejam sujeitos a cirurgias ou sofram de fibrilação auricular, são um fator de risco para o desenvolvimento de fenômenos tromboembólicos, sendo assim importante a adesão à terapia anticoagulante de maneira a diminuir o risco de novas complicações no futuro. Vários estudos provam que este antagonista da vitamina K vai minimizar risco de enfarte recorrente, insuficiência cardíaca, acidente vascular cerebral, hemorragias internas, trombose venose profunda, embolia pulmonar, bem como a mortalidade de pacientes que sofram destes problemas de saúde (Trailokya *et al.*, 2016).

A varfarina tal como o acenocumarol também apresenta eficácia na diminuição de eventos tromboembólicos e em casos de fibrilação auricular que podem conduzir ao aparecimento de acidente vascular cerebral. Apesar de demonstrarem uma grande eficácia, desvantagens tais como margem terapêutica reduzida, interações

medicamentosas e alimentares, necessidade de uma monitorização constante, ocorrência de hemorragias, tornam a varfarina num fármaco inconveniente. As grávidas não devem tomar este medicamento pois este consegue passar a barreira placentária e provocar danos no feto, portanto é contraindicado o seu uso na gravidez (Fareed *et al.*,2012).

O acenocumarol tal como todos os outros anticoagulantes apresenta as suas contraindicações e limitações de uso. Em pacientes que tenham insuficiência renal, hepática, cardíaca e deficiência nas proteínas C e S, a sua utilização não é recomendada. Em casos de pessoas que apresentem reações alérgicas a este fármaco ou aos seus excipientes, problemas psíquicos, hemorragias do trato gastrointestinal e hipertensão grave, a sua utilização deve ser o mais cautelosa possível e o risco de hemorragia não pode ser superior ao benefício (Trailokya, 2015).

Os novos anticoagulantes orais tais como dabigatrano etexilato e rivaroxabano, foram recentemente introduzidos no mercado, para utilização a longo prazo em pacientes com risco de desenvolver AVC e tromboembolismo venoso. Investigações clínicas provaram que estes são tão capazes como os anticoagulantes clássicos de diminuir o risco de desenvolvimento de trombose venosa profunda após cirurgia, hemorragias e AVC em doentes com fibrilação auricular. Uma vez que apresentam menos limitações que os antagonistas da vitamina K, têm vindo cada vez mais a ser recomendados pelos profissionais de saúde (Schulman e Crowther, 2012).

O dabigatrano foi um dos primeiros novos anticoagulantes a ser aprovado na profilaxia de AVC e embolismo sistémico em doentes com FA. A autorização pela União Europeia foi concedida no ano de 2008 e no ano de 2010 pela FDA (*Food and Drug Administration*), sendo o seu nome comercial Pradaxa®. O rivaroxabano denominado de Xarelto®, recebeu validação pela FDA e *European Medicine Agency* para as mesmas indicações que dabigatrano e o apixabano, foi dos últimos a ser aceite pelas mesmas entidades em 2011 sob nome comercial Eliquis®. Os NOACs são maioritariamente utilizados em tratamento e prevenção de trombose venosa profunda e embolia pulmonar mas também são bastante usados, em situações que os pacientes são sujeitos a

artroplastia eletiva da anca ou cirurgia substituição do joelho, sendo um grupo de risco para desenvolvimento de tromboembolismo venoso (Mekaj *et al.*, 2015).

Este é maioritariamente excretado pelos rins, o que torna o seu uso contra prudente em pacientes com insuficiência renal, sendo o rivaroxabano e apixabano a melhor hipótese nestes casos. Um dos efeitos adversos do dabigatrano é a dispepsia e hemorragia gastrointestinal, portanto o seu uso não é indicado em pessoas que sofram destes problemas. Em casos de má adesão por parte do doente também não é indicado o uso de novos anticoagulantes orais uma vez que estes devem ser administrados duas vezes por dia (Salem *et al.*, 2015).

Tabela 1- **Posologia e utilização terapêutica dos novos anticoagulantes orais**

(adaptado de Salem *et al.*, 2015 e Infarmed)

Utilização terapêutica	Posologia		
	Rivaroxabano (Xarelto®)	Dabigatrano etexilato (Pradaxa®)	Apixabano (Eliquis®)
➤ <b>Tratamento trombose venosa profunda e embolismo pulmonar</b>	Inicialmente administrar um comprimido de 15 mg 2 vezes por dia durante as 3 primeiras semanas, seguido de 20 mg por dia	Administração de um comprimido de 150 mg 2 vezes por dia	Tratamento deve ter a duração mínima de 3 meses, sendo administrado nos primeiros 7 dias, 10 mg 2 vezes por dia e depois 5 mg 2 vezes por dia
➤ <b>Prevenção TVP e EP recorrente</b>			Administração de um comprimido de 2,5 mg 2 vezes por dia após completar 6 meses tratamento

<p>➤ <b>Prevenção AVC e embolismo sistêmico em pacientes com FA</b></p>	<p>Administração de um comprimido de 20 mg por dia</p>	<p>Administração de um comprimido de 150 mg 2 vezes por dia</p>	<p>Administração de um comprimido de 5 mg 2 vezes por dia</p>
<p>➤ <b>Prevenção fenômenos tromboembólicos venosos em pacientes sujeitos a artroplastia eletiva da anca ou cirurgia substituição do joelho</b></p>	<p>Administração de um comprimido de 10 mg por dia</p>	<p>Pradaxa deve ser interrompido pelo menos 24 horas antes dos procedimentos cirúrgicos</p>	<p>Dose inicial deve ser tomada 12 a 24 horas após cirurgia. A dose administrar é de um comprimido de 2,5 mg 2 vezes por dia</p> <p>A duração recomendada do tratamento no caso de artroplastia eletiva da anca é de 32 a 38 dias e na cirurgia substituição do joelho é de 10 a 14 dias</p>

## 5. COMPLICAÇÕES

O uso de anticoagulantes orais está associado ao risco de aparecimento de hemorragias internas em vários locais do nosso corpo tais como, cérebro, trato-gastrointestinal, fígado, vesícula biliar, entre outros. Apesar do seu uso ter uma grande influência no desenvolvimento de complicações, outros fatores tais como dose administrada, idade do paciente, origem da doença em causa, têm de ter sido em conta pois contribuem de igual modo (Trailokya, 2015). Por outro lado, pacientes que possuam próteses mecânicas, tenham tido algum problema saúde recentemente, que não tenham aderido á medicação, uso de medicamentos que possam interferir com os anticoagulantes, são também situações que aumentam a probabilidade de existência de hemorragias. Para além disso, também foram registados casos de hematúria na terapêutica com acenocumarol, sendo o

problema revertido com administração de vitamina K que contrariou o seu efeito (Trailokya *et al.*, 2016).

A monitorização da coagulação sanguínea é uma das formas mais eficazes na prevenção de complicações derivadas de um tratamento com anticoagulantes, no entanto mesmo assim são regulares casos de pacientes que tenham hemorragias devido ao seu uso. Em situações que possam surgir problemas devido á utilização de antagonistas da vitamina K, deve-se proceder á administração de antídotos, tais como plasma fresco congelado, vitamina K e concentrados de complexo protrombínicos que são antagonistas dessa classe de anticoagulantes (Kazmi e Lwaleed, 2011).

No caso de hemorragias resultantes do uso de novos anticoagulantes orais, não existe antídoto específico para reverter a situação, no entanto há varias estratégias a adotar. Nas situações em que há uma ligeira perda de sangue, em virtude do curto tempo semi-vida da nova classe de anticoagulantes, a sua descontinuação deve ser suficiente para parar a o sangramento. Em caso de hemorragia grave, deve-se proceder á suspensão da medicação e prosseguir com uma transfusão e/ou administração de um anti-hemorrágico. A toma de carvão ativado ou lavagem gástrica, são métodos utilizados em casos de intoxicação ou ingestão recente do fármaco. Para além disso, é necessário ter em conta outros aspetos tais como, características individuais do paciente, o medicamento que está a usar para controlo da coagulação bem como a sua dose, tempo última toma e outros fármacos que o paciente possa estar a tomar e que podem interagir com terapia anticoagulante (Majeed e Schulman, 2013).

## **6. VANTAGENS E DESVANTAGENS**

O acenocumarol e varfarina pertencem ao grupo dos antagonistas da vitamina K que estão disponíveis para administração por via oral. Esse fato torna-se numa vantagem uma vez que faz com que haja uma maior adesão da terapêutica por parte do paciente, já que no caso dos fármacos administrados por via parentérica, pode haver uma rejeição do tratamento e por sua vez complicações no futuro (Kubitza *et al.*, 2006).

A varfarina possui uma semi-vida extensa, de aproximadamente 40h, sendo benéfico para pacientes que se esqueçam de tomar a dose estipulada. Para além disso, trata-se de um anticoagulante que existe há muitos anos, havendo vários estudos realizados e um vasto conhecimento a seu respeito, ao contrário dos novos anticoagulantes que foram recentemente aceites no mercado (Bauer, 2013). As restantes vantagens desta cumarina são, existência de antídoto capaz de neutralizar o seu efeito em casos de hemorragia, poder ser utilizado em vários grupos de pacientes, possuir uma biodisponibilidade elevada e ter um custo baixo (Mekaj *et al.*, 2015).

No caso do acenocumarol, este apresenta várias propriedades que tornam a sua toma vantajosa em relação á varfarina. Apresenta um rápido início de ação, sendo o seu efeito conservado por um longo período de tempo e possui uma estabilidade anticoagulante superior. Na hipótese de surgirem algumas complicações em que seja preciso administrar o antídoto, o acenocumarol por ter uma meia vida curta, vai possibilitar que a sua ação anticoagulante seja revertida depressa com quantidades pequenas de vitamina K. Em consequência de ser menos dependente da enzima CYP2C9 no processo de metabolização, vai deter menos interações tornando assim mais eficaz e seguro o seu uso. Por último, os custos são menores levando a uma maior preferência na sua utilização na terapia anticoagulante (Trailokya, 2015).

Na consequência da varfarina ser metabolizada por várias enzimas do citocromo P450, faz com que esta seja vulnerável a interações, uma vez que vários fármacos e alimentos também sofrem metabolismo por parte dessas enzimas. Outra razão é a existência de variações genéticas por parte dessas enzimas bem com da enzima vitamina K epóxido reductase, que conduzem a uma resposta imprevisível por parte dos pacientes, levando á necessidade de ajustar a dose do fármaco frequentemente (Ellis *et al.*, 2009). Apesar de serem utilizados há bastante tempo, os antagonistas da vitamina K exibem várias limitações, que tornam o seu uso desvantajoso. Essas limitações são a necessidade de uma monitorização regular, possuir várias interações medicamentosas e alimentares, um reduzido intervalo terapêutico e o fato de existirem polimorfismos genéticos das enzimas responsáveis pelo metabolismo, leva a que haja uma variabilidade da dose-resposta entre os pacientes (Mahan e Fanikos, 2011).

Os novos anticoagulantes têm sido alvo de vários estudos cujos resultados demonstram que estes são tão ou mais eficazes e seguros que os anticoagulantes clássicos. Apresentam várias propriedades úteis tais como, início de ação imediato que exclui a necessidade de administrar por via parentérica um anticoagulante numa fase inicial do tratamento, o fato do metabolismo desses anticoagulantes ser restrito faz com que não seja tão sujeito a interações com alimentos e medicamentos, ter uma margem de segurança grande que permite facilmente ajustar a dose sem recorrente monitorização e possuir custos baixos devido á menor ocorrência de hemorragias e outras complicações que exigem hospitalização (Bauer, 2013). Outras vantagens são a resposta por parte do paciente em relação ao fármaco ser previsível e dispor de uma meia-vida curta que traduz na inutilidade de administrar antídoto caso surja alguma hemorragia, visto que a suspensão do anticoagulante é suficiente para a coagulação sanguínea voltar á normalidade (Fareed *et al.*, 2012).

Apesar de não ser necessário recorrer á monitorização com regularidade, há pacientes em que é preciso um maior cuidado e conseqüentemente, é importante o controlo dos níveis de fármaco no organismo. Os que sofrem de insuficiência renal ou hepática, tenham uma idade avançada, que haja hipótese de ter havido uma sobredosagem ou que sejam submetidos a uma cirurgia, deve-se assegurar que as concentrações de fármaco no plasma estejam nos limites considerados aceitáveis (Samama, 2011).

As desvantagens que os inibidores diretos da trombina e do fator Xa dispõem são, o seu uso ser restrito em determinados pacientes como por exemplo os que têm insuficiência renal, o fato de poder ser usado a longo prazo em certos tratamentos possibilita um uso excessivo que resulta em futuras complicações e apesar de ter uma semi-vida curta que pode ser uma vantagem em certas situações, no caso de o paciente falhar a dose pode levar á diminuição da eficácia da terapia em consequência do efeito anticoagulante durar pouco tempo. Outras inconveniências são na hipótese de uma hemorragia grave, pode ser mais difícil contornar a situação devido á inexistência de um antídoto específico, a falha da toma ou não adesão á medicação é resultado da administração ter de ser feita duas vezes ao dia e custos serem superiores, apesar dos antagonistas da vitamina K também deterem custos elevados devido á frequente monitorização e hospitalização caso haja complicações (Bauer, 2013).

## 7. INTERAÇÃO COM ALIMENTAÇÃO

A varfarina é um dos anticoagulantes mais conhecidos e usado a nível mundial, no entanto acarreta inúmeras interações com alimentos e medicamentos, o que faz com que seja necessário monitorização e acompanhamento frequente do paciente. Os novos fármacos foram desenvolvidos com o objetivo de possuírem a mesma eficácia que varfarina e apresentar menos falhas, nomeadamente menos interações. Com o aparecimento de mais alimentos que interagem com a varfarina e o conhecimento sobre os NOACs ainda não ser muito por serem recentes, torna-se importante que no ato da prescrição de um destes, os profissionais de saúde estejam cientes das complicações que podem ocorrer e manterem-se atentos a quaisquer alterações no paciente (Nutescu *et al.*, 2011).

Os medicamentos à base de plantas têm vindo a ser cada vez mais utilizados e vários estudos feitos demonstraram que estes podem interferir com a ação dos fármacos anticoagulantes, sendo a hemorragia o efeito adverso mais comum dessa interação. O arando que apesar de ser benéfico para tratamento de infeções urinárias, verificou-se que este tem influência sobre as isoenzimas do citocromo P450, em especial do CYP2C9, interferindo no metabolismo da varfarina. O chá verde é útil para tratamento de perturbações gastrointestinais e ajuda a fortalecer o desenvolvimento cognitivo e, sabe-se que é constituído por pequenas quantidades de vitamina K que podem ser a causa da interação. Ainda que não esteja esclarecido, pressupõe-se que a vitamina K interfere no metabolismo da varfarina devido à competição pelo citocromo P450. É aconselhado a ingestão moderada de chá verde de modo a prevenir problemas (Nutescu *et al.*, 2011).

Há uma vasta lista de alimentos a ser evitados ou consumidos de um modo controlado, pois interferem no metabolismo pelo citocromo P450, sendo estes constituídos por derivados de varfarina e que influenciam a função plaquetária ou efeito anticoagulante. A equinácea e valeriana inibem a enzima CYP3A4, responsável por metabolizar o enantiómero R da varfarina; eucalipto e hortelã-pimenta são plantas que inibem a enzima CYP1A2, CYP2C9 e CYP3A4, também responsáveis pelo metabolismo dos dois enantiómeros da varfarina e o ginseng que vai induzir essas mesmas enzimas. Já a

camomila, anis, pimento, semente aipo, salsa, entre outros, têm na sua constituição derivados da cumarina varfarina. Por fim, alguns dos alimentos que afetam função plaquetária e efeito anticoagulante são a cafeína, óleo fígado de bacalhau, cebola, ginkgo e gengibre (Nutescu *et al.*, 2011).

Os novos anticoagulantes foram alvo de vários estudos para concluir se os alimentos tinham alguma influência nas suas propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas. Uma alimentação com elevado teor de gordura e rica em hidratos carbono e tomar pequeno-almoço com bastantes calorias, demonstrou ter algum efeito sobre a absorção do fármaco. Foi apurado que a sua assimilação foi retardada mas em comparação com ingestão do fármaco em jejum, não houve alteração quanto á absorção nem modificação da biodisponibilidade, levando á conclusão que este pode ser administrado em jejum ou após refeições. No caso do rivaroxabano e dabigatran há uma maior demora na obtenção da concentração máxima plasmática mas apenas no rivaroxabano, há um aumento dessa concentração bem como da área sob a curva da concentração em função do tempo. Nos dois fármacos a meia-vida manteve-se inalterável e houve redução variabilidade interindividual, sendo assim possível deduzir que a reposta do medicamento não foi afetada (Walenga e Adiguzel, 2010).

## **8. INTERAÇÃO COM MEDICAÇÃO**

É sabido que a varfarina está no topo da lista dos anticoagulantes com mais interações medicamentosas e alimentares, sendo o seu metabolismo pelo citocromo P450 e a sua forte ligação á albumina plasmática, as principais razões dessas interferências. O CYP450 é o principal responsável pelo metabolismo e eliminação de inúmeros medicamentos, no entanto as suas enzimas são facilmente inibidas, resultando numa redução do metabolismo e efeito farmacológico. As consequências são, aumento da toxicidade em resultado da redução do metabolismo e diminuição da ação farmacológica pois haverá produção de menos metabolitos reativos de pró-fármacos (Walenga e Adiguzel, 2010).

As interações medicamentosas relacionadas com a varfarina podem ser designadas de interações farmacocinéticas ou farmacodinâmicas. Como o próprio nome indica, essas

interações influenciam a farmacocinética do antagonista da vitamina K, que envolve os processos de absorção, distribuição, metabolização e eliminação, levando a alterações da sua concentração no sangue comprometendo a eficácia. Já as interações farmacodinâmicas não afetam os níveis séricos de varfarina, no entanto são responsáveis por modificações na sua ação farmacológica, em que a ação pode ser antagonizada ou potenciada, condicionando a hemostasia e função plaquetária (Liu e Stumpo, 2007).

Como foi dito previamente, o metabolismo pelo CYP450 é uma das causas de existirem interações entre a varfarina e outros fármacos, sendo de todos os processos farmacocinéticos o mais afetado. As enzimas do citocromo P450 são responsáveis pelo metabolismo da varfarina mas uma vez que esta é uma mistura racêmica de dois enantiómeros, cada um será metabolizado por diferentes isoenzimas desse citocromo. O isómero-S é metabolizado pela isoenzima CYP2C9, enquanto o CYP1A2 e CYP3A4 metabolizam o isómero-R. Existem vários fármacos capazes de inibir a isoenzima CYP2C9, interferindo no metabolismo da S-varfarina que por ser mais potente, as consequências serão clinicamente mais relevantes. Quando esse tipo de medicação é administrado juntamente com a varfarina há um aumento do risco de ocorrência de hemorragia e um efeito sobre os valores do RNI (Razão Normalizada Internacional). A duração da interação depende das características do fármaco que interatua com a varfarina, se este tiver um tempo semi-vida grande, mesmo após a sua suspensão a interação irá permanecer devido ao alongamento da sua eliminação (Liu e Stumpo, 2007).

As interações farmacodinâmicas embora não sejam tão comuns como as interações farmacocinéticas, afetam de igual modo a terapia anticoagulante com varfarina. Os agentes antiplaquetários, anti-inflamatórios não esteroides (AINES) e o ácido acetilsalicílico, quando administrados em conjunto com a varfarina aumentam o risco de hemorragia e promovem alterações no mecanismo antiplaquetário, não havendo influência nos valores de RNI. Por outro lado, há interações cujo RNI pode ser afetado, como por exemplo na toma de tramadol em que este aumenta o valor de RNI ou ingestão de alimentos que contêm vitamina K que levam a uma diminuição do RNI. Mais uma vez, a duração da interação tal como nas interações farmacocinéticas, está

dependente das características do agente que se relaciona com a varfarina (Liu e Stumpo, 2007).

São vários os agentes que comprometem a eficácia e segurança da varfarina em pacientes submetidos à terapêutica com esse anticoagulante oral. Os agentes anti-infecciosos são bastante prescritos tornando as interações também mais vulgares, é assim necessário um maior cuidado no ato da prescrição e atenção caso hajam mudanças no perfil do paciente. A interação entre varfarina e anti-infecciosos surge não só por causa do metabolismo desta mas também por outras razões tais como, interferência no clearance da varfarina, por parte de determinada infecção e pelo fármaco prescrito para o seu tratamento; a toma de antibióticos leva a modificações na dieta do paciente que origina numa diminuição do consumo de vitamina K e uma instabilidade da flora bacteriana que leva a uma menor produção de vitamina K por parte das bactérias intestinais.

O cotrimoxazol, fluconazol, metronidazol, miconazol e voriconazol são exemplos de medicamentos que afetam metabolismo da varfarina, uma vez que inibem CYP1A2 ou CYP2C9, assim como as fluoroquinolonas igualmente bloqueiam o CYP1A2. A azitromicina foi identificada em vários casos como sendo a responsável por aumentar o efeito dos anticoagulantes pela inibição do CYP450 da varfarina e competição pela ligação as proteínas, mas por outro lado, essa interação é fruto da mudança na flora gastrointestinal causada por uma infecção. Outros exemplos que contribuem para a potenciação são a ciprofloxacina, eritromicina, isoniazida que vão contribuir para o aumento do RNI e em contraste, a griseofulvina, rifampicina e ribavirina, vão inibir ação anticoagulante, diminuindo valores de RNI (Nutescu *et al.*, 2011).

Os antirretrovirais são um grupo de fármacos cuja prescrição tem aumentado ao longo dos anos em virtude do aparecimento de diversos casos de pacientes com VIH, por conseguinte o registo de eventos de interações com varfarina também se expandiu. Este grupo é constituído por várias classes, no entanto verificou-se que com os inibidores da transcriptase reversa não nucleótidos (ITRNNs) e inibidores da protease (IP), há uma maior interação devido ao seu metabolismo pelo CYP450. Na classe dos ITRNNs destaca-se a nevirapina que é um substrato e indutor seletivo do CYP3A4 e CYP2B6 e a etravirina, que é um forte inibidor do CYP2C9 e CYP2C19 e ao mesmo tempo tem a

capacidade de inibir e induzir o CYP3A4. No caso dos inibidores da protease, estes ligam-se fortemente ao CYP3A4, inibindo ou induzindo a sua ação. O ritonavir vai bloquear ação CYP3A4, enquanto que o nelfinavir e saquinavir tanto inibem ou induzem essa mesma isoenzima (Nutescu *et al.*, 2011).

Os agentes antihiperlipidêmicos tais como fibratos e estatinas interferem no metabolismo da varfarina e o seu uso aumenta a possibilidade de ocorrência de hemorragias gastrointestinais. A sinvastatina, lovastatina, atorvastatina, pravastatina e rosuvastatina são estatinas que sofrem metabolização pela enzima CYP3A4 e a fluvastatina, que também pertence a esse grupo é metabolizada pelo CYP2C9. Todas estas estatinas têm capacidade de impedir que a varfarina seja metabolizada e de aumentar o RNI, sendo que a sua administração deve ser cuidada e usada a molécula que apresentar menos interações, como por exemplo pravastatina e deve haver uma monitorização frequente dos níveis RNI.

Outro grupo de fármacos a ter em atenção são os utilizados para o aparelho cardiovascular, tais como amiodarona, fenofibrato, propranolol que aumentam RNI e colestiramina que vai diminuir RNI. O escitalopram e entacapona são substâncias que atuam a nível do SNC que contribuem para o acréscimo dos valores RNI ao contrário dos barbitúricos e carbamazepina que vão reduzir. Por fim, o omeprazol e cimetidina que são usados no tratamento de patologias gastrointestinais, a sua aplicação devem ser cautelosa de modo a evitar complicações (Nutescu *et al.*, 2011).

As interações medicamentosas podem ser evitadas mas para tal é necessário que os profissionais de saúde conheçam quais os medicamentos ou suplementos alimentares que o paciente está a tomar e se houve suspensão de algum tratamento, dado que qualquer tipo de mudança na dose de determinado fármaco em uso pode alterar a eficácia da varfarina. O conhecimento do metabolismo da varfarina torna-se útil no reconhecimento das interações farmacocinéticas, sendo que há uma base de dados que disponibiliza várias informações acerca dos inibidores do CYP450. Já no caso das interações farmacodinâmicas é importante ter a noção que há um risco associado de hemorragias que não é dependente das alterações que possa haver no RNI. Para além dos conhecimentos científicos, as ações adotadas pelos especialistas bem como do próprio paciente impedem complicações futuras. Essas ações passam pela

alteração da medicação responsável pela interação sempre que possível, caso não seja, a dose da varfarina deve ser diminuída durante o tratamento e alguns dias após descontinuação do fármaco. Na hipótese de ser um tratamento a longo prazo, deve ser estabelecida uma nova dose de varfarina tendo em conta os valores de RNI medidos, nunca esquecendo que uma monitorização regular do RNI é importante sempre que haja alterações na quantidade de varfarina administrada. O paciente deve possuir instrução quanto aos medicamentos que interagem e das suas consequências caso sejam utilizados juntamente com a varfarina. Os profissionais de saúde devem reconhecer os sintomas de hemorragia, motivar a adesão á terapêutica e alertar para a importância da monitorização frequente (Liu e Stumpo, 2007).

Os novos anticoagulantes possuem uma vantagem face aos antagonistas da vitamina K de possuírem menos interações medicamentosas, concedendo a possibilidade de administrar outros fármacos em simultâneo com os anticoagulantes. Os NOACs são metabolizados por enzimas do CYP450, nomeadamente pela enzima CYP3A4 e são transportados pela glicoproteína P (gp-P) após a sua absorção no intestino. Apesar de deterem poucas interações, há determinados fármacos que vão inibir ou induzir o CYP3A4 e que são substratos da gp-P e portanto originam alterações nas concentrações plasmáticas (Mekaj *et al.*, 2015).

Um dos NOACs cujo metabolismo é feito pelo CYP450, é o dabigatrano etexilato que é também um substrato da glicoproteína-P, um transportador de efluxo de várias substâncias. O fato dessa glicoproteína estar abrangida no transporte de vários fármacos, faz com que seja um fator importante nas interações medicamentosas (Walenga e Adiguzel, 2010).

Quando há administração de antiácidos juntamente com o dabigatrano é expectável que haja diminuição do seu efeito farmacológico, pois o antiácido vai contribuir para o aumento do pH gástrico, que pode influenciar na absorção do anticoagulante. Os inibidores da bomba de prótons como por exemplo, pantoprazol, diminuem a concentração máxima plasmática (C<sub>máx.</sub>) e a área sob a curva de concentração (AUC), todavia essas interações não mostraram ter grande impacto clínico. O clopidogrel e aspirina são antiplaquetários cuja administração deve ser cautelosa pois aumentam o

efeito anticoagulante e o risco de sangramento. Aumentam também a AUC e  $C_{máx}$ , sendo que o tratamento com estes agentes deve ter mínima duração possível. Os anti-inflamatórios não esteroides estão associados a um aumento do efeito antiplaquetário e risco de hemorragia, incluindo no trato gastrointestinal. Mais uma vez a monitorização é importante para controlo dos efeitos adversos.

O verapamil, amiodarona e quinidina pertencem ao grupo dos antiarrítmicos que inibem a glicoproteína-P e que conseqüentemente desencadeiam um acréscimo da concentração de dabigatrano. O uso desses fármacos deve ser cuidado não sendo preciso acertar a dose do anticoagulante, mas para prevenir interações, o dabigatrano deve ser administrado duas horas antes da toma dos antiarrítmicos.

Outros fármacos cuja utilização deve ser prudente, são o cetoconazol e claritromicina que são inibidores da gp-P e da enzima CYP3A4, que elevam a concentração plasmática do dabigatrano. Por fim, a rifampicina vai induzir ação da glicoproteína-P, levando a um decréscimo da concentração de dabigatrano no plasma. A sua administração em conjunto com o anticoagulante deve ser evitada se possível e caso seja necessário a sua toma, deve haver uma monitorização frequente para minimizar a interação (Nutescu *et al.*, 2011).

O rivaroxabano é um outro NOAC que é metabolizado pelas enzimas do CYP450, CYP3A4 e CYP2J2 mas também por outros mecanismos não dependentes do CYP450. Apesar do seu metabolismo ser feito por essas enzimas o rivaroxabano não tem qualquer ação sobre elas, ou seja não inibe nem induz a sua ação, no entanto trata-se de um substrato da glicoproteína-P que vai possibilitar interferências de outros fármacos (Walenga e Adiguzel, 2010).

Administração simultânea de agentes antiplaquetários (clopidogrel e aspirina) com o inibidor do fator Xa deve ser cuidada, visto que se observou um aumento da duração do sangramento e do efeito antitrombótico. Apesar disso não se verificou transformações na farmacocinética e farmacodinâmica do anticoagulante sendo que o ajuste da dose não será preciso neste caso. Outro caso em que não foi constatado interferências relevantes foi na administração de anti-inflamatórios não esteroides, como por exemplo naproxeno, mas há a possibilidade de haver um aumento do efeito antiplaquetário pelo que o seu uso deve ser ponderado. No que diz respeito ao uso de cetoconazol e ritonavir,

respetivamente um antimicótico e antirretroviral, é contraproducente a sua aplicação em pacientes que estejam a tomar NOAC. Trata-se de fortes inibidores do CYP3A4 e da glicoproteína-P que levam a uma subida significativa da concentração de rivaroxabano no plasma, estando também associado á ocorrência de hemorragias. Por último, a rifampicina, carbamazepina e fenobarbital, induzem o CYP3A4 e gp-P que consequentemente baixam a concentração plasmática de rivaroxabano. Se houver possibilidade, é aconselhado evitar o uso desses fármacos e uma monitorização frequente (Nutescu *et al.*, 2011).

Um outro inibidor do fator Xa é o apixabano que á semelhança do rivaroxabano, a administração deste com o cetoconazol deve ser ponderada uma vez que este pode aumentar a sua concentração plasmática ao inibir o CYP3A4 e a gp-P. Deve haver uma monitorização regular no caso de uso de agentes antiplaquetários como aspirina e clopidogrel, pois origina um aumento do efeito antitrombótico bem como durante administração de AINES devido ao efeito antiplaquetário que é potenciado e ao risco de sangramento associado. O uso concomitante de indutor do CYP3A4 e gp-P, como a rifampicina, deve ser evitado visto que pode levar á diminuição da concentração plasmática do anticoagulante (Nutescu *et al.*, 2011).

Apesar de a varfarina ser dos anticoagulantes que apresenta mais interações com alimentos e medicamentos, os novos anticoagulantes orais, embora menos, também dispõe de algumas interações. A eficácia da terapêutica com anticoagulantes pode ser comprometida quando administração de outros fármacos conduz a alterações nos parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos, no pH gástrico e motilidade intestinal. Como foi referido anteriormente, deve haver uma especial precaução na toma de dabigatrano com inibidores ou indutores da gp-P e no caso de rivaroxabano e apixabano na administração simultânea com agentes que inibem a CYP3A4 e gp-P. Os grupos de fármacos a ter em atenção são os AINES, antiplaquetários, antirretrovirais, inibidores bomba protões, antiarrítmicos, antimicóticos e antibióticos, visto que são bastante usados no tratamento de várias patologias. É importante não esquecer que parte da população, nomeadamente as pessoas idosas, possuem vários problemas tais como doenças cardiovasculares, diabetes, artrite, entre outros, que tornam indispensável a

toma de vários fármacos a longo prazo, estando mais susceptíveis a sofrerem efeitos adversos (Walenga e Adiguzel, 2010).

## 9. CUSTOS TERAPÊUTICOS

Grande parte da população, principalmente a faixa etária mais idosa, sofre de fibrilação auricular (FA) estando associado ao risco de fenómenos tromboembólicos como o AVC. A prevenção desse tipo de eventos passa pela administração de anticoagulantes tais como antagonistas da vitamina K (varfarina) e antiagregantes plaquetários (aspirina). A varfarina é bastante eficaz na prevenção de AVC mas apresenta desvantagens tais como, inúmeras interações alimentares e medicamentosas, necessidade de monitorização frequente e risco de complicações hemorrágicas, que levaram á investigação de novos anticoagulantes com menos efeitos adversos. Dabigatrano, rivaroxabano e apixabano são NOACs que foram há pouco tempo atrás introduzidos no mercado e são também eficientes na prevenção de AVC em pacientes com FA. Com isto, surgiu a importância de apurar qual dos anticoagulantes apresenta melhor relação de custo-eficácia, sendo um auxílio para os profissionais de saúde na escolha da terapêutica mais adequada (Coyle *et al.*, 2013).

O dabigatrano e rivaroxabano são dos fármacos anticoagulantes mais utilizados em Portugal, tendo sido provado em estudos que apresentam maior eficácia que a varfarina com menor existência de hemorragias. Um dos estudos clínicos baseou-se num modelo que reproduz acontecimentos que apresentam maior relevância clínica associados á fibrilação auricular, nomeadamente AVC, embolismo sistémico, enfarte do miocárdio, acidente isquémico transitório, hemorragia intra e extracraniana e hemorragias menores. É realizado em períodos trimestrais ao longo da vida do doente, sendo que em cada trimestre é colocada a possibilidade de ocorrer um dos incidentes acima descritos. Esse mesmo modelo concede a possibilidade de calcular aproximadamente os custos, anos de vida e anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ) associados às opções em estudo (dabigatrano, rivaroxabano, aspirina e varfarina), o que permitiu estimar o custo por ano de vida e custo por ano de vida ajustado pela qualidade. A contagem dos AVAQ é baseada na qualidade de vida inicial do doente que integra o grupo em observação e no impacto que este mesmo sofre na sua qualidade de vida, a partir do

momento que é vítima de um dos episódios associados á fibrilação auricular. É preciso ter em conta que logicamente a qualidade de vida é reduzida caso a pessoa possua doença ou sofra com algum dos acontecimentos acima descritos (Miguel *et al.*, 2013).

Fez-se então uma estimativa dos custos em pacientes submetidos á terapêutica com anticoagulantes, sendo que os custos totais englobam custo diário do tratamento, custo por evento, custo trimestral de acompanhamento, custo trimestral de reabilitação após ocorrência de acidente vascular cerebral isquémico ou hemorrágico ou hemorragia intracraniana e por fim custos trimestrais de monitorização do RNI. O custo diário com dabigatrano é de aproximadamente 2,53€ (não esquecer que é feita a toma duas vezes por dia), com varfarina é de 0,08€ e ácido acetilsalicílico de 0,07€, sendo gasto em média no tratamento preventivo com dabigatrano 4558€. Verifica-se um aumento do custo total de 2978€ em comparação com varfarina e AAS, podendo a despesa chegar aos 10,000€ por ano.

É notório que a despesa é maior quando usado o dabigatrano, no entanto, este apresenta melhor eficácia na prevenção de eventos que levam por sua vez a uma diminuição dos custos totais, dado que não havendo ocorrência de complicações não haverá custos no seu tratamento e reabilitação (Miguel *et al.*, 2013).

Um outro ensaio clínico também baseado no mesmo modelo fez a comparação entre aspirina, rivaroxabano e dabigatrano. O preço da administração diária da aspirina e dabigatrano é semelhante ao que foi anteriormente dito e o rivaroxabano tem o custo de 2,47€. Conclui-se que a utilização de dabigatrano na prevenção de eventos tromboembólicos permite uma poupança ao paciente de 367€ e uma diminuição nos gastos de 518€ com o tratamento de eventuais incidentes e no seu acompanhamento. O dabigatrano é então a opção que demonstra maior eficiência na diminuição de futuros fenómenos tais como AVC ou hemorragia, que levam a menores despesas com custos necessários e aumenta os anos de vida bem como a sua qualidade (Miguel e Ferreira, 2016).

Com estes resultados pode-se deduzir que o dabigatrano em comparação com o rivaroxabano, apresenta maior efeito na diminuição de casos de AVC e hemorragia, em pacientes com fibrilação auricular bem como as repercussões que podem surgir ao final

de algum tempo. Apesar dos custos diários serem um pouco superiores, há redução dos gastos com o tratamento e acompanhamento em virtude da diminuição de ocorrência de eventos, o que faz com que seja a solução mais econômica e eficaz. Pode-se concluir então que o dabigatrano é a alternativa mais eficaz, segura e que apresenta melhor relação custo-efetividade para os pacientes com FA em Portugal (Miguel e Ferreira, 2016).

## **10. EVIDÊNCIAS NA UTILIZAÇÃO TERAPÊUTICA DOS NOVOS ANTICOAGULANTES**

Os novos anticoagulantes orais têm sido ao longo dos últimos anos cada vez mais usados em vez dos antagonistas da vitamina K, em casos de prevenção de AVC e embolia sistêmica em pacientes com fibrilação auricular e profilaxia de tromboembolismo venoso em pessoas sujeitas a operações ao joelho ou anca. A preferência pelos NOACs deve-se ao fato de vários ensaios clínicos terem demonstrado que estes são tão ou mais eficazes que o AVK e de reduzirem o risco de hemorragia intracerebral, uma das consequências da terapia com anticoagulantes por um grande período de tempo. Outras razões são existirem poucas interações com medicamentos e alimentos, não ser preciso uma monitorização frequente e possuírem características farmacológicas mais benéficas do que AVK (Ringwald *et al.*, 2014).

A varfarina apresenta uma resposta variável entre os pacientes devido á ingestão de vitamina K variada entre os mesmos, existência de polimorfismos genéticos e interações com vários fármacos, que leva a alterações na sua farmacocinética e farmacodinâmica, originando uma resposta farmacológica imprevisível. Para além disso possui uma janela terapêutica estreita que possibilita ocorrência de hemorragia e trombose caso não haja um controlo da coagulação e torna mais difícil o acerto das doses, sendo imprescindível uma monitorização frequente para auxiliar no ajuste e assegurar que os valores de INR estejam normais. Em oposição os NOACs não necessitam de monitorização regular devido á sua resposta ser a esperável, não havendo necessidade de ajustar as doses, o que faz com que o tratamento seja mais fácil. Por outro lado, os AVK têm uma ação indireta sobre a coagulação uma vez que há uma série de processos a realizar até ao objetivo final, que é impedir formação coágulo, o que torna o seu início e fim de ação

mais lento. Já os NOACs inibem fatores que vão ter influência direta sobre cascata coagulação, tornando a sua ação mais rápida, sendo que ao fim 1 a 4 horas após administração são atingidos os picos máximos de concentração plasmática. Possuem uma semi-vida de aproximadamente 12 horas, que se reflete numa rápida finalização de ação ao contrário dos antagonistas da vitamina K que detém uma meia vida próximo de 40 horas. Um outro aspeto importante são os custos que influenciam a adesão á terapêutica, sendo que os novos anticoagulantes ostentam preços mais elevados que os antagonistas da vitamina K. No entanto, se forem usados como medida preventiva de fenómenos tromboembólicos, vai compensar a longo prazo dado que se não ocorrer complicações não serão feitas despesas na reabilitação e acompanhamento e por outro lado, o fato de não ser preciso monitorização, acaba por ser uma opção mais económica (Yeh *et al.*, 2014).

Em suma, os anticoagulantes mais recentes apresentam fatos bastante convincentes que favorecem o seu uso em detrimento dos AVK. Os argumentos que sustentam a troca do tratamento pelos NOACs são vastos tais como, existirem menos interações durante administração do anticoagulante com alimentos e outros fármacos, que tornam a sua utilização mais segura e ausência de monitorização, exceto em pacientes que sejam sujeitos a uma cirurgia urgente, tenham disfunção renal ou hemorragia grave. Pacientes que dispõe de um RNI instável, são um grupo de risco para o desenvolvimento de problemas tromboembólicos e hemorragias, sendo benéfico a terapêutica com novos anticoagulantes em virtude de estes diminuírem o risco dessas mesmas complicações. Uma outra razão é que devido á curta meia-vida dos NOACs, caso o paciente precise de uma cirurgia, é possível a descontinuação do fármaco antes da intervenção e ser restabelecido o tratamento algumas horas depois. Na hipótese de ocorrer sobredosagem é possível reverter a situação com a suspensão do anticoagulante, visto que este é eliminado rapidamente do organismo. Pode-se apurar que a utilização de novos anticoagulantes é mais vantajoso visto tornar a terapêutica mais fácil, segura e eficaz em relação aos anticoagulantes clássicos (Verdecchia *et al.*, 2016).

## 11. CONCLUSÃO

Nos últimos anos tem-se verificado um avanço tecnológico na área da investigação científica que permitiu a descoberta de novos anticoagulantes. O fato dos AVK apresentarem várias desvantagens, levou á procura do anticoagulante ideal que colmatasse essas falhas, surgindo assim os NOACs, que apresentam grande eficácia e menos limitações. Vários estudos comprovaram a eficácia dos NOACs em várias indicações clínicas tais como, prevenção AVC em pacientes com fibrilação auricular, profilaxia e tratamento de TEV e na prevenção do mesmo em doentes sujeitos a cirurgias ortopédicas. Para além disso, dispõe de inúmeras vantagens face aos AVK como por exemplo, redução do risco de hemorragias, resposta previsível, menos interações com medicamentos e fármacos, margem terapêutica mais ampla, não haver necessidade de uma monitorização frequente, rápido início e fim de ação e meia vida curta, que levaram ao aumento da sua prescrição pelos profissionais de saúde. No entanto, é importante ter a consciência de que estes também têm as suas desvantagens sendo necessário uma análise da opção que demonstre um maior benefício tendo em conta o perfil do paciente.

Os novos anticoagulantes apresentam limitações nomeadamente, falta de antídoto específico, custo elevado, pouca experiência devido á sua descoberta recente, algumas interações medicamentosas com fortes inibidores e indutores da glicoproteína-P e CYP3A4 e contraindicados em pacientes com insuficiência renal e hepática e com válvulas cardíacas mecânicas. Apesar dos custos mais elevados estes são atenuados com diminuição de incidentes tromboembólicos e ausência de monitorização que torna numa hipótese mais económica para os pacientes. É inquestionável que os NOACs apresentam mais vantagens que tornam a sua administração mais segura, todavia o doente deve estar ciente das possíveis interações e riscos caso não adira corretamente á terapia. Como não há um controlo laboratorial torna mais difícil controlo de hemorragias e se paciente toma medicação, sendo importante o acompanhamento constante por parte do médico. A prescrição destes anticoagulantes deve ter em conta várias condições como, risco- benefício, custo-efetividade, perfil do paciente e as suas preferências. Pode-se concluir com base nos vários estudos que os novos anticoagulantes orais são a opção mais segura, eficaz e económica.

## 12. BIBLIOGRAFIA

Bauer, K. A. (2013). Pros and cons of new oral anticoagulants. *ASH Education Program Book*, 2013(1), pp. 464-470.

Beckman, Michele G. *et al.* (2010). "Venous thromboembolism: a public health concern." *American journal of preventive medicine*, 38(4), pp. 495-501.

Coyle, D. *et al.* (2013). Cost-effectiveness of new oral anticoagulants compared with warfarin in preventing stroke and other cardiovascular events in patients with atrial fibrillation. *Value in health*, 16(4), pp. 498-506.

Ellis, D. J. *et al.* (2009). The first evaluation of a novel vitamin K antagonist, tecarfarin (ATI-5923), in patients with atrial fibrillation. *Circulation*, 120(12), pp. 1029-1035.

Fareed, J., Thethi, I. e Hoppensteadt, D. (2012). Old versus new oral anticoagulants: focus on pharmacology. *Annual review of pharmacology and toxicology*, 52, pp. 79-99.

Gailani, D. e Renné, T. (2007). Intrinsic pathway of coagulation and arterial thrombosis. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 27(12), pp. 2507-2513.

Garcia, D., Libby, E. e Crowther, M. A. (2010). The new oral anticoagulants. *Blood*, 115(1), pp. 15-20.

Gross, P. L. e Weitz, J. I. (2008). New anticoagulants for treatment of venous thromboembolism. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 28(3), pp. 380-386.

Hankey, G. J. e Eikelboom, J. W. (2011). Dabigatran etexilate a new oral thrombin inhibitor. *Circulation*, 123(13), pp. 1436-1450.

<sup>1</sup>Infarmed. [Em linha]. Disponível em <[http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS\\_USO\\_HUMANO/FARMACOVIGILANCIA/INFORMACAO\\_SEGURANCA/MATERIAIS\\_EDUCACIONAIS/U\\_Z/Guia\\_prescritor\\_Xarelto\\_2015\\_v3.pdf](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/FARMACOVIGILANCIA/INFORMACAO_SEGURANCA/MATERIAIS_EDUCACIONAIS/U_Z/Guia_prescritor_Xarelto_2015_v3.pdf)>. [Consultado em 10-08-2016].

<sup>2</sup>Infarmed. [Em linha]. Disponível em <[http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS\\_USO\\_H](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_H)

UMANO/FARMACOVIGILANCIA/INFORMACAO\_SEGURANCA/MATERIAIS\_EDUCACIONAIS/A\_E/Guia%20do%20Prescritor%20Eliquis%20v.4\_versaofinal\_05042016.pdf>. [Consultado em 10-08-2016].

<sup>3</sup>Infarmed. [Em linha]. Disponível em <[http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS\\_USO\\_HUMANO/FARMACOVIGILANCIA/INFORMACAO\\_SEGURANCA/MATERIAIS\\_EDUCACIONAIS/P\\_T/Guia%20de%20Prescri%E7%E3o-SPAF-DVT-PE\\_Digital\\_versaofinal\\_08062016.pdf](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/FARMACOVIGILANCIA/INFORMACAO_SEGURANCA/MATERIAIS_EDUCACIONAIS/P_T/Guia%20de%20Prescri%E7%E3o-SPAF-DVT-PE_Digital_versaofinal_08062016.pdf)>. [Consultado em 10-08-2016].

<sup>4</sup>Infarmed. [Em linha]. Disponível em <[http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS\\_USO\\_HUMANO/AVALIACAO\\_ECONOMICA\\_E\\_COMPARTICIPACAO/MEDICAMENTOS\\_USO\\_AMBULATORIO/MEDICAMENTOS\\_COMPARTICIPADOS/PDF/Pradaxa\\_dabigatrano.pdf](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/AVALIACAO_ECONOMICA_E_COMPARTICIPACAO/MEDICAMENTOS_USO_AMBULATORIO/MEDICAMENTOS_COMPARTICIPADOS/PDF/Pradaxa_dabigatrano.pdf)>. [Consultado em 10-08-2016].

James, A. H. (2009). Pregnancy-associated thrombosis. *ASH Education Program Book*, 2009(1), pp. 277-285.

Kazmi, R. S. e Lwaleed, B. A. (2011). New anticoagulants: how to deal with treatment failure and bleeding complications. *British journal of clinical pharmacology*, 72(4), pp. 593-603.

Kubitza, D. *et al.* (2006). Safety, tolerability, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of rivaroxaban—an oral, direct factor Xa inhibitor—are not affected by aspirin. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 46(9), pp. 981-990.

Lipe, B. e Ornstein, D. L. (2011). Deficiencies of natural anticoagulants, protein C, protein S, and antithrombin. *Circulation*, 124(14), pp. 365-368.

Liu, A. e Stumpo, C. (2007). Warfarin-drug interactions among older adults. *GERIATRICS AND AGING*, 10(10), pp. 643-646.

Mahan, C. E. e Fanikos, J. (2011). New antithrombotics: the impact on global health care. *Thrombosis research*, 127(6), pp. 518-524.

Majeed, A. e Schulman, S. (2013). Bleeding and antidotes in new oral anticoagulants. *Best Practice & Research Clinical Haematology*, 26(2), pp. 191-202.

- Mekaj, Y. H. *et al.* (2015). New oral anticoagulants: their advantages and disadvantages compared with vitamin K antagonists in the prevention and treatment of patients with thromboembolic events. *Therapeutics and clinical risk management*, 11, pp. 967-977.
- Miguel, L. S., Rocha, E. e Ferreira, J. (2013). Avaliação económica do dabigatrano na prevenção de acidentes vasculares cerebrais isquémicos em doentes com fibrilhação auricular não valvular. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, 32(7), pp. 557-565.
- Miguel, L. S. e Ferreira, J. (2016). Clinical and economic consequences of using dabigatran or rivaroxaban in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Revista Portuguesa de Cardiologia (English Edition)*, 35(3), pp. 141-148.
- Nutescu, E., Chuatrisorn, I. e Hellenbart, E. (2011). Drug and dietary interactions of warfarin and novel oral anticoagulants: an update. *Journal of thrombosis and thrombolysis*, 31(3), pp. 326-343.
- Patel, M. R. (2010). Rivaroxaban—once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation: Rationale and Design of the ROCKET AF study. *American heart journal*, 159(3), pp. 340-347.
- Renné, T., Nieswandt, B. e Gailani, D. (2006). The intrinsic pathway of coagulation is essential for thrombus stability in mice. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*, 36(2), pp. 148-151.
- Ringwald, J. *et al.* (2014). The place of new oral anticoagulants in travel medicine. *Travel medicine and infectious disease*, 12(1), pp. 7-19.
- Ruff, C. T. *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*, 383(9921), pp. 955-962.
- Salem, J. E. *et al.* (2015). Pharmacology and mechanisms of action of new oral anticoagulants. *Fundamental & clinical pharmacology*, 29(1), pp. 10-20.
- Samama, M. M. (2011). The mechanism of action of rivaroxaban— an oral, direct Factor Xa inhibitor— compared with other anticoagulants. *Thrombosis research*, 127(6), pp. 497-504.

- Schoenmakers, S. H., Reitsma, P. H. e Spek, C. A. (2005). Blood coagulation factors as inflammatory mediators. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*, 34(1), pp. 30-37.
- Schulman, S. e Crowther, M. A. (2012). How I treat with anticoagulants in 2012: new and old anticoagulants, and when and how to switch. *Blood*, 119(13), pp. 3016-3023.
- Sconce, E. *et al.* (2007). Vitamin K supplementation can improve stability of anticoagulation for patients with unexplained variability in response to warfarin. *Blood*, 109(6), pp. 2419-2423.
- Trailokya, A. (2015). Acenocoumarol in Thromboembolic Disorders. *Cardiovascular Pharmacology: Open Access*, 4(157). doi:10.4172/2329-6607.1000157.
- Trailokya, A. *et al.* (2016). Acenocoumarol: A Review of Anticoagulant Efficacy and Safety. *Journal of The Association of Physicians of India*, 64, pp. 88-93.
- Verdecchia, P. *et al.* (2016). Why switch from warfarin to NOACs?. *Internal and emergency medicine*, 11(3), pp. 289-293.
- Wadelius, M. e Pirmohamed, M. (2007). Pharmacogenetics of warfarin: current status and future challenges. *The pharmacogenomics journal*, 7(2), pp. 99-111.
- Walenga, J. M. e Adiguzel, C. (2010). Drug and dietary interactions of the new and emerging oral anticoagulants. *International journal of clinical practice*, 64(7), pp. 956-967.
- Weitz, J. I. (2007). Factor Xa or thrombin: is thrombin a better target? *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 5(s1), pp. 65-67.
- Weitz, J. I. (2010). New oral anticoagulants in development. *Thrombosis & Haemostasis*, 19(1), pp. 62-70.
- Weitz, J. I. (2011). Factor Xa and thrombin as targets for new oral anticoagulants. *Thrombosis research*, 127, pp. 5-12.
- Yeh, C. H., Gross, P. L. e Weitz, J. I. (2014). Evolving use of new oral anticoagulants for treatment of venous thromboembolism. *Blood*, 124(7), pp. 1020-1028.