

Universidade do Algarve
Faculdade de Ciências e Tecnologias

**BIOMARCADORES FARMACOGENÓMICOS COMO FONTE
DE EVIDÊNCIA PARA A EFETIVIDADE E SEGURANÇA
DOS ANTICOAGULANTES ORAIS DIRETOS**

Filipa Isabel Coelho da Luz Barradas

Dissertação para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Trabalho efetuado sobre a orientação de:
Professora Doutora Ana Margarida Molhinho Advinha
Professora Doutora Vera Linda Ribeiro Marques

Universidade do Algarve
Faculdade de Ciências e Tecnologias

**BIOMARCADORES FARMACOGENÓMICOS COMO FONTE
DE EVIDÊNCIA PARA A EFETIVIDADE E SEGURANÇA
DOS ANTICOAGULANTES ORAIS DIRETOS**

Filipa Isabel Coelho da Luz Barradas

Dissertação para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Trabalho efetuado sobre a orientação de:

Professora Doutora Ana Margarida Molhinho Advinha

Professora Doutora Vera Linda Ribeiro Marques

Biomarcadores farmacogenómicos como fonte de evidência para a efetividade e segurança dos anticoagulantes orais diretos

Declaração de Autoria de Trabalho

Declaro ser a autora deste trabalho, que é original e inédito. Autores e trabalhos consultados estão devidamente citados no texto e constam da listagem de referências incluída.

Universidade do Algarve, setembro de 2024

(Filipa Isabel Coelho da Luz Barradas)

Copyright © Filipa Isabel Coelho da Luz Barradas

A Universidade do Algarve reserva para si o direito, em conformidade com o disposto no Código do Direito de Autor e dos Direitos Conexos, de arquivar, reproduzir e publicar a obra, independentemente do meio utilizado, bem como de a divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição para fins meramente educacionais ou de investigação e não comerciais, conquanto seja dado o devido crédito ao autor e editor respetivos.

“Per fer les coses bé cal: primer, l'amor a elles; segon, la técnica.”

“Para fazer as coisas bem é necessário, primeiro o amor por elas, segundo a técnica.”

- Antoni Gaudí

Agradecimentos

Chego ao fim deste percurso com a certeza de que três elementos são necessários para termos sucesso naquilo que nos propusermos a fazer – muito trabalho, determinação e as pessoas certas ao nosso lado. Dedico esta página a todos os que me ajudaram a tornar a pessoa que sou hoje tanto a nível pessoal como profissional, quando segurar esta dissertação no dia em que me tornar mestre sei que estarão a segurá-la comigo.

Não podia deixar de agradecer em primeiro lugar aos meus pais e passarei o resto da minha vida a fazê-lo. Sem o seu apoio, esta conquista não seria possível. À minha mãe, por me ter ajudado sempre a seguir o caminho certo, pela imensa paciência e pelo amor incondicional que me moldou na pessoa que sou hoje. Ao meu pai, por me ensinar o verdadeiro significado das palavras "dedicação" e "determinação". Incentivou-me sempre a percorrer o meu próprio caminho, mas esteve sempre a caminhar ao meu lado, desde os meus primeiros dias de escola, quando me levava com uma mochila cor-de-rosa às costas. A ambos, o meu profundo agradecimento pela paciência, pela dedicação e pelo esforço financeiro – esta conquista é tanto vossa como minha.

À minha orientadora, Professora Doutora Ana Margarida Advinha, expresso a minha mais profunda estima e gratidão, sabendo que as palavras nunca serão suficientes para traduzir o reconhecimento que lhe devo. Agradeço-lhe não só pelos conhecimentos transmitidos ao longo de todo o processo de orientação científica, mas também pela paciência, dedicação, preocupação e disponibilidade constantes.

À minha orientadora, Professora Doutora Vera Ribeiro Marques, expresso a minha sincera gratidão por ter aceite ser minha orientadora e por todos os ensinamentos, paciência e dedicação ao longo deste percurso. Foram as suas aulas e a sua paixão pela farmacogenómica que me inspiraram a escolher este tema para a minha tese.

À minha irmã, Madalena, que sem precisar de muitas palavras me ajudou a lutar determinadamente pelos meus objetivos. Espero que ela saiba o exemplo que é para mim.

Aos meus pais “com açúcar”, tios e primos, por cuidarem de mim, por me incentivarem sempre a ser a melhor versão de mim mesma e por acreditarem nas minhas capacidades. O seu apoio incondicional nestes cinco anos foi inestimável. Que privilégio é tê-los na minha vida!

Ao Vasco, que sempre me incentivou a seguir os meus objetivos e a ser a pessoa que eu queria ser, por compreender os momentos em que estive ausente, por acreditar sempre em mim e pelo

carinho, cumplicidade e apoio incondicional. A sua presença constante tornou esta caminhada mais fácil e leve, dando-me forças para a concluir. Que continue sempre assim!

Aos melhores amigos que o Algarve me deu e à família que escolhi ao longo destes cinco anos, levo um pouco de cada um de vocês comigo. Nunca esquecerei os momentos que partilhámos. À Laura, Cheila, Jéssica, Andreea e João por terem sido os meus companheiros de todos os momentos. Ao meu afilhado, Diogo, e às minhas madrinhas, Margarida e Catarina, por se terem tornado amigos tão preciosos na minha vida. À minha família de praxe emprestada – David, Afonso, Izabela e Beatriz – guardo com carinho as histórias dos momentos felizes que vivemos juntos. Todos vocês deram significado ao lema “estudar onde é bom viver”.

Aos meus amigos da minha terra natal, em especial à Rita, à Marta e à Inês, que, apesar da distância, não deixaram que esta amizade se desmoronasse. Não podia ter pedido melhores amigas para crescer comigo ao longo dos anos.

Ao meu orientador do estágio em Farmácia Hospitalar Dr. Pedro Almeida, pela pronta disponibilidade em esclarecer todas as minhas dúvidas e pelos ensinamentos transmitidos. Aos restantes farmacêuticos, pela oportunidade de desenvolver competências em diversas áreas dos Serviços Farmacêuticos.

À minha orientadora do estágio em Farmácia Comunitária Dra. Bárbara Sousa, pela confiança, dedicação e pelos conhecimentos partilhados. Aos demais membros da equipa da Farmácia Crespo Santos, por me terem proporcionado uma experiência enriquecedora, que contribuiu significativamente para o meu crescimento pessoal e profissional.

Ao corpo docente do Mestrado Integrado de Ciências Farmacêuticas da Universidade do Algarve, pela qualidade do ensino prestado.

A cidade de Faro, onde *“um dia fui feliz”* e que agora considero a minha segunda casa.

A todos que, de alguma forma, marcaram esta etapa que agora termina,

O meu muito obrigada!

“Capa negra de saudade

No momento da partida

Segredos desta cidade

Levo comigo pra vida”.

Resumo

Introdução: A trombose é uma condição frequentemente evitável, subjacente a várias doenças cardiovasculares graves, como o enfarte agudo do miocárdio, o acidente vascular cerebral tromboembólico e o tromboembolismo venoso (TEV). Assim, a prevenção efetiva e o tratamento adequado da trombose são essenciais para reduzir a mortalidade e a morbidade cardiovascular. Nos últimos anos, os anticoagulantes orais diretos (DOAC) surgiram como uma alternativa promissora aos anticoagulantes convencionais, como os antagonistas da vitamina K e as heparinas, apresentando uma eficácia comparável e um perfil de segurança mais favorável. No entanto, o uso desses medicamentos não está isento de riscos. De facto, estudos recentes têm documentado uma variabilidade interindividual significativa nos níveis plasmáticos dos DOAC, o que pode levar a efeitos adversos graves, como hemorragias, ou à redução da efetividade terapêutica. A farmacogenómica desempenha um papel crucial na compreensão dessa variabilidade, constituindo uma ferramenta essencial na personalização da terapêutica com DOAC. **Método:** O estudo desenvolveu-se em duas fases: i) pesquisa dos biomarcadores farmacogenómicos presentes nos resumos das características dos medicamentos (RCM) dos DOAC com autorização de introdução no mercado (AIM) em Portugal; e ii) revisão sistemática da literatura (RSL), com o objetivo de descrever e caracterizar os biomarcadores farmacogenómicos encontrados tanto nos RCM, como na literatura internacional. No final, os estudos incluídos na RSL foram classificados de acordo com o seu nível de evidência e grau de recomendação. **Resultados:** Dos 5 DOAC com RCM em Portugal, 4 continham informação farmacogenómica. O biomarcador farmacogenómico mais frequentemente identificado foi o ABCB1/P-gp (glicoproteína-P), seguido do CYP3A4. A RSL confirmou parcialmente esses resultados, destacando também o ABCB1/P-gp como o biomarcador mais comum, seguido do CYP3A5. Além disso, a RSL identificou outros biomarcadores relevantes, especialmente para o dabigatrano e o apixabano. Relativamente, à base de dados criada com a informação farmacogenómica extraída dos RCM, os resultados foram meramente informativos e não geraram recomendações específicas. A maioria dos estudos incluídos foi classificada com um elevado nível de evidência, assegurando a confiabilidade dos resultados e um bom grau de recomendação. **Conclusão:** As variantes farmacogenómicas estudadas ainda não foram validadas nem incorporadas nos testes genéticos de rotina. Assim, são necessários estudos adicionais, incluindo estudos de coortes independentes, para confirmar a validade e a utilidade clínica dessas variantes. Além disso, é fundamental considerar as diferenças interpopulacionais na distribuição das variantes genéticas de modo a garantir a aplicabilidade e a efetividade dos

testes genéticos e das recomendações farmacogenómicas em diferentes populações. A integração da farmacogenómica na prática clínica é essencial para otimizar a terapêutica com DOAC e reduzir os riscos de hemorragia e de eventos tromboembólicos.

Palavras-chave: biomarcadores, farmacogenómica, anticoagulantes orais diretos, efetividade, segurança

Abstract

Introduction: Thrombosis is an often preventable condition that underlies several major cardiovascular diseases, including acute myocardial infarction (AMI), thromboembolic stroke and venous thromboembolism (VTE). Effective prevention and appropriate treatment of thrombosis are therefore essential to reduce cardiovascular mortality and morbidity. In recent years, direct oral anticoagulants (DOAC) have emerged as a promising alternative to conventional anticoagulants, such as vitamin K antagonists and heparins, with comparable efficacy and a more favorable safety profile. However, the use of these drugs is not without risk. In fact, recent studies have documented significant inter-individual variability in plasma levels of these drugs, which can lead to serious adverse effects such as bleeding or reduced therapeutic efficacy. Pharmacogenomics plays a crucial role in understanding this variability and is an essential tool for personalizing DOAC therapy. **Methods:** The study was performed in two phases: i) a search for pharmacogenomic biomarkers in the summary of product characteristics (SmPC) of direct oral anticoagulants with marketing authorization in Portugal; and ii) a systematic literature review (SLR), with the aim of describing and characterizing the pharmacogenomic biomarkers found both in the SmPC and in the international literature. Finally, the studies included in the SLR were classified according to their level of evidence and level of recommendation. **Results:** Of the 5 direct oral anticoagulants with RCMs in Portugal, 4 contained pharmacogenomic information. The most frequently identified pharmacogenomic biomarker was ABCB1/P-gp, followed by CYP3A4. RSL partially confirmed these results, also highlighting ABCB1/P-gp as the most common biomarker, followed by CYP3A5. In addition, the RSL identified other relevant biomarkers, especially for dabigatran and apixaban. Regarding the database created with the pharmacogenomic information extracted from the RCMs, the results were only informative and did not generate specific recommendations. Most of the included studies were classified as having a high level of evidence, which ensures the reliability of the results and a good level of recommendation. **Conclusions:** The pharmacogenomic variants studied have not yet been validated or incorporated into routine genetic testing. Therefore, additional studies, including independent cohort studies, are needed to confirm the validity and clinical utility of these variants. In addition, interpopulation differences in the distribution of genetic variants must be considered to ensure the applicability and effectiveness of genetic testing and pharmacogenomic recommendations in different

populations. The integration of pharmacogenomics into clinical practice is essential to optimize DOAC therapy and reduce the risk of bleeding and thromboembolic events.

Keywords: biomarkers, pharmacogenomics, direct oral anticoagulants, effectiveness, safety

Índice Geral

Introdução.....	1
1. Objetivos.....	2
1.1. Objetivo Geral	2
1.2. Objetivos Específicos	2
2. Estrutura da Dissertação	2
Capítulo 1.....	5
A. Hemostasia e a Doença Trombótica	6
1. Sistema Hemostático	6
1.1. Cascata da Coagulação	8
1.1.1. Via Intrínseca.....	9
1.1.2. Via Extrínseca.....	10
1.1.3. Via Comum	10
1.2. Regulação da Cascata de Coagulação.....	11
1.2.1. Vitamina K	11
1.2.2. Anticoagulantes Naturais.....	13
2. Trombose.....	15
2.1. Etiologia	17
2.2. Fisiopatologia	19
2.3. Fatores de Risco.....	20
2.4. Sinais e Sintomas.....	27
2.5. Diagnóstico.....	28
2.5.1. Diagnóstico da Trombose Venosa.....	28
2.5.2. Diagnóstico da Trombose Arterial.....	31
2.6. Prevenção	32
2.6.1. Prevenção da Trombose Venosa.....	32
2.6.2. Prevenção da Trombose Arterial	33
B. Tratamento Farmacológico.....	35
1. Anticoagulantes	35
1.1. Heparinas.....	36
1.1.1. Características Químicas, Origem e Síntese	36
1.1.2. Mecanismo de Ação	36
1.1.3. Uso Terapêutico.....	37
1.2. Antagonistas da Vitamina K.....	40
1.2.1. Evolução e Estrutura Química	40
1.2.2. Mecanismo de Ação	41

1.2.3.	Monitorização Laboratorial e Gestão do Risco Tromboembólico.....	41
1.3.	Anticoagulantes Orais Diretos.....	42
1.3.1	Inibidores Diretos da Trombina.....	44
1.3.1.1.	Dabigatrano Etxilato.....	45
1.3.2.	Inibidores Diretos do Fator Xa.....	50
1.3.2.1.	Rivaroxabano.....	51
1.3.2.2.	Apixabano.....	54
1.3.2.3.	Edoxabano.....	57
1.3.3.	Classificação ATC.....	60
1.3.4.	Monitorização Laboratorial.....	61
1.3.5.	DOAC na Doença Renal Crónica.....	63
1.3.6.	DOAC na Doença Hepática.....	66
1.3.7.	Influência da Massa Corporal na Efetividade e Segurança dos DOAC.....	67
C.	Biomarcadores Farmacogenómicos.....	70
1.	Farmacogenética, Farmacogenómica e Medicina Personalizada.....	70
2.	Biomarcadores.....	71
2.3.	Biomarcadores Farmacogenómicos.....	75
2.3.1.	Biomarcadores Farmacogenómicos no Tratamento com DOAC.....	76
Capítulo 2.....	83	
A.	Construção e Pertinência da Base de Dados.....	84
B.	Método.....	85
1.	Objetivos.....	85
2.	Unidade de Análise.....	85
3.	Recolha de Dados.....	85
3.1.	Primeira Fase.....	86
3.2.	Segunda Fase.....	87
4.	Variáveis do estudo.....	88
5.	Tratamento de Dados.....	88
5.1.	Recomendação para Testes Farmacogenómicos.....	89
5.2.	Classificação dos Resultados.....	89
6.	Declarações Éticas e Legais.....	90
C.	Apresentação dos Resultados.....	91
Capítulo 3.....	94	
A.	Revisão Sistemática da Literatura.....	95
B.	Método.....	98
1.	Questão de Investigação.....	98
2.	Critérios de Seleção.....	98

3.	Pesquisa	99
3.1.	Palavras-Chave	99
3.2.	Fontes de Informação	99
3.3.	Expressão de Pesquisa	100
4.	Seleção dos Estudos.....	100
5.	Processo de Recolha de Dados	101
C.	Apresentação de Resultados	104
Capítulo 4	134
A.	Discussão Integrada dos Resultados.....	135
1.	Inibidores Diretos da Trombina.....	135
1.1.	Dabigatrano	135
2.	Inibidores Diretos da Trombina.....	143
2.1.	Rivaroxabano.....	143
2.2.	Apixabano.....	153
2.3.	Edoxabano	159
B.	Limitações	161
C.	Considerações Finais	162
1.	Recomendações	167
Capítulo 5	169
A.	Conclusões.....	170
B.	Perspetivas Futuras	172

Índice de Apêndices

Apêndice I – Exemplo da matriz.....	191
-------------------------------------	-----

Índice de Anexos

Anexo I – DOAC com AIM em Portugal	193
--	-----

Índice de Figuras

Figura 0.1 – Estrutura Global da Dissertação.....	3
Figura 1.1 – Fibrinólise. Adaptado de Gigler et al., 2010 (11)	8
Figura 1.2 – Cascata da coagulação. Adaptado de Adams et al., 2009 (15).....	9
Figura 1.3 – Esquema simplificado da cascata da coagulação, com foco na via comum. Adaptado de Gigler et al., 2010 (11)	11
Figura 1.4 – Ciclo da vitamina K e mecanismo de ação da varfarina. Adaptado de Brunton et al., 2011 (22)	12
Figura 1.5 – Representação esquemática da inibição do fator Xa e da trombina pela antitrombina e da sua ativação mediada por heparinas. Adaptado de Brunton et al., 2011 (22).....	15
Figura 1.6 – Tríade de Virchow, constituída pelos três fatores etiológicos da trombose, a lesão vascular endotelial, as alterações hemodinâmicas/estase e a hipercoagulabilidade sanguínea. Adaptado de Koda-Klimbe et al., 2013 (43).....	17
Figura 1.7 – Fatores de risco para trombose, de acordo com a Tríade de Virchow. Adaptado de Koda-Klimbe et al., 2013 (43).....	19
Figura 1.8 – Proteases da coagulação alvos das heparinas. Adaptado de Adams et al., 2009 (15).....	37
Figura 1.9 – Mecanismo de ação da heparina (A), da heparina de baixo peso molecular (B) e do fondaparinux, um pentassacarídeo sintético (C). Adaptado de Brunton et al., 2011 (22).....	39
Figura 1.10 – Fórmulas estruturais dos antagonistas da vitamina K. Adaptado de Brunton et al., 2011 (22)	40
Figura 1.11 - Proteases da coagulação alvos dos antagonistas da vitamina K. Adaptado de Adams et al., 2009 (15)	41
Figura 1.12 - Enzimas da coagulação que constituem alvos para os DOAC. Adaptado de Adam et al., 2012 (87)	42
Figura 1.13 - Mecanismo de ação dos inibidores diretos da trombina em comparação com a heparina. Adaptado de Di Nisio et al., 2005 (93).....	45
Figura 1.14 – Estrutura do dabigatrano etexilato, um pró-fármaco oral sintético que é convertido no seu metabolito ativo, dabigatrano, por uma esterase sérica. Adaptado de Jadhav et al., 2013 (94)	45
Figura 1.15 – Perfil farmacocinético do dabigatrano. Adaptado de Steffel et al., 2021 (101).....	47
Figura 1.16 - Estruturas químicas do rivaroxabano, apixabano e edoxabano. Adaptado de Yeh et al., 2012 (20)	51
Figura 1.17 – Perfil farmacocinético do rivaroxabano. Adaptado de Steffel et al., 2021 (101).....	52
Figura 1.18 – Perfil farmacocinético do apixabano. Adaptado de Steffel et al., 2021 (101)	55
Figura 1.19 – Perfil farmacocinético do edoxabano. Adaptado de Steffel et al., 2021 (101)	58
Figura 1.20 – Subgrupos do grupo B. Adaptado de WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, 2024 (129).....	61

Figura 1.21 – Subgrupos do grupo B01A. Adaptado de WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, 2024 (129).....	61
Figura 1.22 – Recomendações de utilização dos DOAC na doença renal crónica, segundo a EMA. Adaptado de Ioannou et al., 2024 (137).	65
Figura 1.23 – Recomendações para o uso de DOAC em doentes com excesso ou défice de massa corporal. Adaptado de Chen et al., 2020 (135).....	69
Figura 1.24 – Medicina personalizada baseada na informação genética. Adaptado de Kim et al., 2020 (150)	71
Figura 1.25 – Classificação dos biomarcadores segundo o recurso BEST.....	73
Figura 1.26 – Genes que codificam as principais enzimas e transportadores envolvidos na farmacocinética dos DOAC.....	77
Figura 2.1 – Fluxograma PRISMA da RSL	105

Índice de Tabelas

Tabela 1.1 - Classificação dos fatores de risco para a doença cardiovascular. Adaptado de Previtali et al., 2011 (46)	21
Tabela 1.2 - Classificação dos fatores de risco para o tromboembolismo venoso. Adaptado de Previtali et al., 2011 (46)	21
Tabela 1.3 – Trombofilias hereditárias, adquiridas ou mistas. Adaptado de Previtali et al., 2011 (46)	25
Tabela 1.4 - Estratificação de risco de Wells para a Trombose Venosa Profunda. Adaptado de Pomp et al., 2008 (61)	29
Tabela 1.5 - Critérios de exclusão de embolia pulmonar. Adaptado de Hugli et al., 2011 (62)	30
Tabela 1.6 – Resumo das principais características farmacológicas dos DOAC. Adaptado de Caterina et al., 2012, e Udomnilobol et al., 2024 (89,90).....	43
Tabela 1.7 - Impacto esperado dos DOAC nos parâmetros de coagulação de rotina. Adaptado de Steffel et al., 2021 (101)	62
Tabela 1.8 - Recomendações para o uso de DOAC com base no grau de comprometimento hepático. Adaptado de de Steffel et al., 2018 (133).....	67
Tabela 1.9 – Exemplos de biomarcadores e a sua aplicabilidade. Adaptado de Aronson et al., 2017 (152)	72
Tabela 2.1 - Inibidores Diretos da Trombina. Adaptado de WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, 2024 (129)	87
Tabela 2.2 - Inibidores Diretos do Fator Xa. Adaptado de WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, 2024 (129).....	87
Tabela 2.3 - Descrição das recomendações para testes farmacogenômicos	89
Tabela 2.4 - Biomarcadores farmacogenômicos encontrados nos RCM.....	91
Tabela 2.5 - DOAC, biomarcadores encontrados nos RCM e níveis de evidência da informação	92
Tabela 3.1 – Expressões de pesquisa definidas para a presente RSL.....	100
Tabela 3.2 – Frequência absoluta dos artigos encontrados para cada fármaco	106
Tabela 3.3 – Frequência absoluta dos artigos encontrados por biomarcador farmacogenômico	106
Tabela 3.4 - Identificação dos estudos incluídos na RSL.....	108
Tabela 3.5 – Caracterização dos estudos incluídos na RSL	116
Tabela 3.6 – Associação biomarcador/fármaco encontrada na RSL parte 1 de 2	121
Tabela 3.7 – Associação biomarcador/fármaco encontrada na RSL parte 2 de 2	125
Tabela 3.8 – Números de artigos encontrados para cada par fármaco/biomarcador e respectivos resultados	127
Tabela 3.9 - Classificação dos níveis de evidência e graus de recomendação dos estudos incluídos na RSL.....	129
Tabela 4.1 - Resumo dos resultados significativos dos estudos farmacogenômicos do dabigatrano ..	142

Tabela 4.2 - Resumo dos resultados significativos dos estudos farmacogenômicos do rivaroxabano 152

Tabela 4.3 - Resumo dos resultados significativos dos estudos farmacogenômicos do apixabano 158

Lista de Abreviaturas e Convenções

AAS – Ácido acetilsalicílico	DPWG – <i>Dutch Pharmacogenetics Working Group</i>
AIM – Autorização de introdução no mercado	DOAC – Anticoagulante oral direto
AINE – Anti-inflamatório não esteroides	DOI – <i>Digital Object Identifier</i>
ATC – <i>Anatomical Therapeutic Chemical</i>	DRC – Doença renal crónica
AUC – <i>Area Under the Curve</i>	EMA – <i>European Medicines Agency</i>
AUC^{ss} – Área sob a curva no estado estacionário	EP – Embolia pulmonar
AVC – Acidente vascular cerebral	<i>et al.</i> – <i>et alia</i> , e outros
AVK – Antagonistas da vitamina K	F – Biodisponibilidade
BCRP – Proteína de resistência do cancro da mama	FAP – Fator ativador de plaquetas
CES1 – Carboxilesterase 1	FDA – <i>Food and Drug Administration</i>
CES2 – Carboxilesterase 2	fIX – Fator IX
C_{min}^{ss} – Concentração mínima do fármaco no estado estacionário	fIXa – Fator IX ativado
C_{máx}^{ss} – Concentração máxima do fármaco no estado estacionário	FT – Fator tecidual
CL – <i>Clearance</i> , depuração	fVIIa – Fator VII ativado
CrCL – Depuração da creatinina	FvW – Fator de von Willebrand
CPIC – <i>Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium</i>	fX – Fator X
CRNM – Clinicamente relevante não-major	fXa – Fator X ativado
DCI – Denominação comum internacional	fXI – Fator XI
DCV – Doenças cardiovasculares	fXII – Fator XII
DNA - Ácido desoxirribonucleico	fXIIa – Fator XII ativado
	P-gp – <i>P-glycoprotein</i> , Glicoproteína-P
	<i>i.e.</i> – <i>id est</i> , isto é
	IMC – Índice de massa corporal
	Infarmed – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.

INR – *International Normalised Ratio*, Razão Normalizada Internacional

ISMP – *Institute for Safe Medication Practices*

ISRS – Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina

IRSN – Inibidores da Recaptação da Serotonina e Noradrenalina

HNF – Heparina não fracionada

HBPM – Heparinas de baixo peso molecular

MDR1 – *Multidrug resistance 1*

N/A - *Not Available* ou *Not Applicable*

OCEBM – *Oxford Centre for Evidence Based Medicine*

OMS – Organização Mundial de Saúde

aPC – Proteína C ativada

PERC – *Pulmonary Embolism Rule-out Criteria*

PhG – Farmacogenómica

PIR – Taxa de inibição plaquetária

PMID – *PubMed Identifier*

PRISMA – *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*

PRU – Unidade de reatividade plaquetária

RAM – Reação adversa ao medicamento

RCM – Resumo das Características dos Medicamentos

RE-LY – *Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulant Therapy*

RM – Ressonância magnética

RNA – Ácido ribonucleico

RSL – Revisão sistemática da literatura

SNP – *Single nucleotide polymorphism*, Polimorfismos de nucleótido único

$t_{1/2}$ – Tempo de semivida

$T_{máx}$ – Tempo necessário para atingir a concentração máxima

TC - Tomografia computadorizada

TEV – Tromboembolismo venoso

TFPI – Inibidor da via do fator tecidual

THS – Terapêutica Hormonal de Substituição

TVP – Trombose venosa profunda

TP – Tempo de protrombina

TT – Tempo de trombina

TTPa – Tempo de tromboplastina parcial ativada

TTd – tempo de trombina diluído

VKORC1 – Subunidade C1 do complexo vitamina K epóxido redutase

Introdução

A trombose caracteriza-se pela formação de coágulos nos vasos sanguíneos, venosos e arteriais, obstruindo o fluxo normal do sangue. Esta doença é a causa subjacente à maioria dos ataques cardíacos, acidentes vasculares cerebrais e tromboembolismos venosos (TEV). As doenças relacionadas com a trombose são responsáveis por uma em cada quatro mortes em todo o mundo (1,2).

Os anticoagulantes orais diretos (DOAC) são medicamentos utilizados no tratamento e prevenção de eventos tromboembólicos e subdividem-se em duas classes terapêuticas, os inibidores diretos da trombina e os inibidores diretos do fator Xa. Inicialmente, estes medicamentos foram comercializados como uma opção terapêutica mais segura do que os antagonistas da vitamina K (AVK), por não necessitarem de uma monitorização tão regular e por apresentarem uma variabilidade interindividual pouco significativa e menos interações medicamentosas e alimentares. Hoje sabe-se que, apesar dos DOAC apresentarem um perfil de segurança mais favorável e uma eficácia comparável ou superior aos AVK, não estão isentos de riscos.

A farmacogenómica combina a farmacologia com a genómica e constitui uma ferramenta essencial na medicina personalizada, permitindo a adaptação da terapêutica farmacológica às características genéticas individuais de cada doente. O interesse nesta área e nos biomarcadores farmacogenómicos relevantes para os DOAC foi impulsionado não só pelos avanços na genotipagem e pela maior compreensão da influência dos genes na variabilidade interindividual da resposta aos fármacos, mas também pelo risco de reações adversas graves associadas ao seu uso (3).

Por serem moléculas mais recentes, a informação farmacogenómica referente aos DOAC ainda apresenta uma evidência científica limitada. No entanto, nos últimos anos, vários estudos documentaram uma variabilidade interindividual significativa na resposta a estes fármacos, que pode afetar tanto a efetividade como a segurança do tratamento. Esta variabilidade destaca a necessidade de uma investigação contínua para identificar e validar biomarcadores farmacogenómicos específicos que possam ser utilizados na personalização da terapêutica com DOAC. Além de melhorar a qualidade de vida do doente, a implementação da farmacogenómica no tratamento com DOAC também contribuirá para uma redução dos gastos em saúde.

1. Objetivos

1.1. Objetivo Geral

O objetivo geral deste trabalho consistiu em identificar, descrever e classificar a evidência científica atualmente disponível associada à utilização de biomarcadores farmacogenómicos no tratamento com DOAC.

1.2. Objetivos Específicos

De modo a cumprir o objetivo geral enunciado, definiram-se os seguintes objetivos específicos:

- i)* Reunir a informação farmacogenómica constante nos resumos das características dos medicamentos (RCM) dos DOAC com autorização de introdução no mercado (AIM) em Portugal;
- ii)* Aplicar essa informação numa revisão sistemática da literatura (RSL), de modo a obter a melhor evidência científica disponível na literatura internacional referente aos biomarcadores farmacogenómicos de interesse no contexto do tratamento com DOAC;
- iii)* Comparar a informação inicialmente obtida na análise dos RCM com a reunida na RSL, efetuando uma análise crítica;
- iv)* Reunir a melhor evidência científica relativa aos biomarcadores farmacogenómicos no tratamento com DOAC;
- v)* Elaborar um conjunto de recomendações com base nos resultados obtidos.

O presente estudo foi desenvolvido no âmbito do Projeto de Organização e Cooperação Transfronteiriça Espanha Portugal (POCTEP), mais precisamente na plataforma 4iE+ – Instituto Internacional de Investigação e Inovação do Envelhecimento Plus. Este projeto resultou de uma parceria entre Universidade de Évora e a Universidade da Extremadura, tendo resultado na elaboração da presente dissertação conducente à obtenção do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas na Universidade do Algarve.

2. Estrutura da Dissertação

Esta dissertação divide-se em cinco capítulos principais, os quais se subdividem em tópicos específicos. A estrutura global da dissertação encontra-se apresentada na **Figura 0.1**.

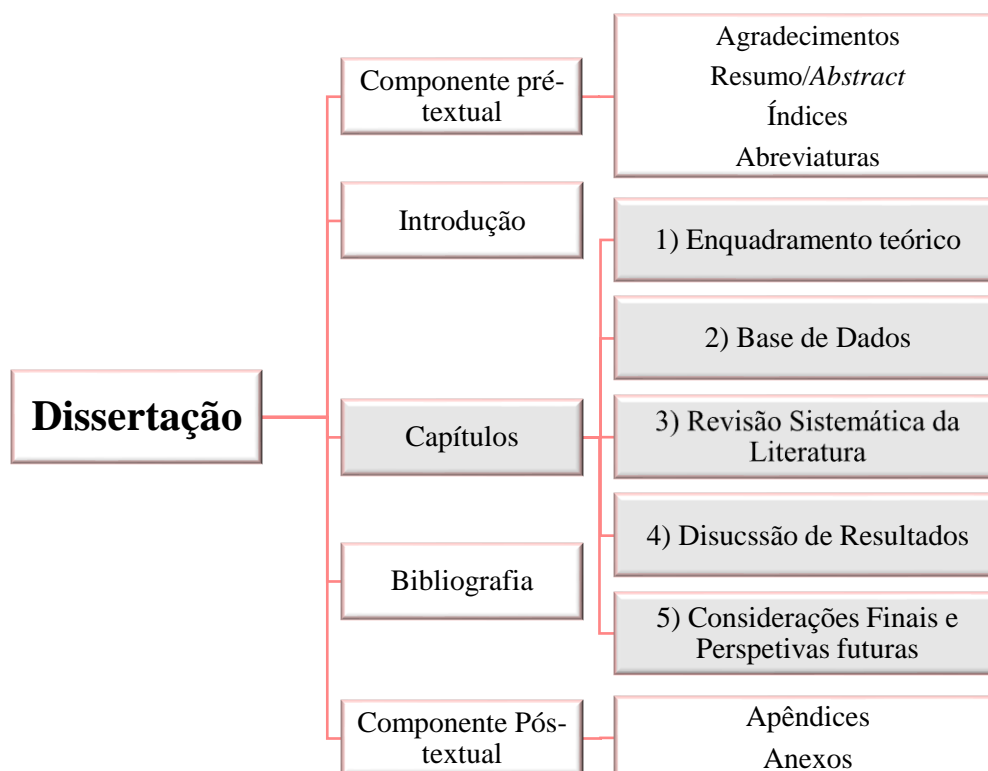


Figura 0.1 – Estrutura Global da Dissertação

i) **Capítulo 1 – Enquadramento Teórico**

O enquadramento teórico está dividido em três tópicos: **A** - Hemostasia e a Doença Trombótica; **B** – Tratamento Farmacológico; e **C** – Biomarcadores Farmacogenómicos.

- **No tópico A:** é desenvolvida uma breve revisão do sistema hemostático e dos mecanismos envolvidos na perturbação do seu equilíbrio. Além disso, aborda-se a trombose e as suas manifestações, descrevendo a sua etiologia e fisiopatologia, sinais e sintomas, fatores de risco, principais meios de diagnóstico e medidas de prevenção.
- **No tópico B:** são apresentadas de forma sucinta as principais terapêuticas farmacológicas anticoagulantes, com ênfase nos DOAC. A descrição dos DOAC aborda não só a sua farmacocinética e farmacodinâmica, mas também a sua aplicação na prática clínica.
- **O tópico C:** é dedicado aos biomarcadores farmacogenómicos, iniciando-se com uma breve descrição da farmacogenómica e da sua relevância. Em seguida, apresenta-se uma introdução e caracterização dos principais biomarcadores associados aos DOAC.

ii) ***Capítulo 2 – Base de Dados***

Neste capítulo, apresenta-se a informação farmacogenómica presente nos RCM dos DOAC com AIM em Portugal, a qual foi sistematizada através da criação de uma base de dados. Este capítulo está dividido em três tópicos: **A** – Construção e Pertinência da Base de Dados; **B** – Método; e **C** – Apresentação de Resultados.

iii) ***Capítulo 3 - Revisão Sistemática da Literatura***

Este capítulo é dedicado à realização da RSL, utilizando a informação farmacogenómica obtida no Capítulo 2 para criar expressões de pesquisa. Nele, são descritas as metodologias utilizadas e os resultados obtidos, com recurso a tabelas para uma melhor organização e clareza. Está dividido em três tópicos: **A** - Revisão Sistemática da Literatura; **B** – Método; e **C** - Apresentação dos Resultados.

iv) ***Capítulo 4 – Discussão de Resultados***

A informação obtida na construção da base de dados e na RSL é discutida neste capítulo. No final, tece-se uma conclusão e procede-se à estruturação de algumas recomendações com base na informação descrita. Divide-se em três tópicos: **A** – Discussão de Resultados; **B** – Limitações; e **C** - Considerações Finais.

v) ***Capítulo 5 – Conclusões e Perspetivas Futuras***

Por fim, este capítulo apresenta uma conclusão global da dissertação, elencando as considerações finais e perspetivas futuras. Divide-se em: **A** – Conclusões; e **B** – Perspetivas Futuras.

Capítulo 1

Enquadramento Teórico

A. Hemostasia e a Doença Trombótica

1. Sistema Hemostático

A hemostasia é um processo fisiológico complexo e delicado que resulta num equilíbrio dinâmico entre as vias de coagulação e fibrinólise, de modo a controlar a fluidez do sangue e induzir a formação de um tampão hemostático, após ocorrer lesão vascular. O distúrbio deste equilíbrio, tanto por fatores genéticos como adquiridos, pode ter como consequência a formação inadequada de coágulos ou a ocorrência de eventos hemorrágicos (4).

Este processo é constituído por três fases distintas: a hemostasia primária, a secundária (coagulação) e a terciária (fibrinólise). Estas fases estão intimamente ligadas e têm uma natureza dinâmica, ocorrendo em simultâneo, de modo a promover a cicatrização do tecido lesado e a manter a permeabilidade vascular (4).

Geralmente, o processo hemostático origina-se após lesão vascular e é caracterizado pela constrição da musculatura lisa da parede do vaso, pela formação de um rolhão plaquetário e, sucessivamente, pela formação de um coágulo (5).

A lesão da parede do vaso é considerada o maior estímulo para a coagulação e pode ser mecânica, química ou elétrica. Quando há lesão endotelial, há uma estimulação das plaquetas e células endoteliais, que libertam tromboxanos e endotelina, responsáveis pela constrição imediata e temporária da musculatura lisa da parede do vaso sanguíneo, de modo a reduzir a perda de sangue (5).

A ativação das células endoteliais e sanguíneas, após lesão vascular, também resulta na síntese e libertação de mediadores químicos, tais como: aminas vasodiladoras (histamina e serotonina), citocinas e quimiocinas, eicosanoides, proteases plasmáticas, fator ativador de plaquetas (FAP) e óxido nítrico. Esses mediadores desempenham um papel crucial na resposta inflamatória e nos processos de coagulação e fibrinólise. Além disso, as células ativadas exibem glicoproteínas essenciais nas interações célula-célula, promovendo a sinalização e atração de células inflamatórias até ao local lesado (6).

A P-selectina é uma glicoproteína pertencente a família das selectinas, que são moléculas de adesão celular. Esta glicoproteína é armazenada nos grânulos alfa das plaquetas e nos corpos Weibel-Palade, que são pequenos grânulos de armazenamento presentes nas células endoteliais.

Após ativação das células endoteliais e plaquetas, há translocação da P-selectina até à superfície de ambas as células. A ligação da P-selectina ao seu recetor (PSGL-1) promove a mobilização dos leucócitos até ao local da lesão e a formação de agregados de plaquetas e leucócitos no sangue circulante. Além disso, esta interação ligando-recetor também estimula a produção de fibrina e o crescimento de trombos através da concentração de micropartículas derivadas de monócitos, que expressam fator tecidual e PSGL-1, na superfície das plaquetas ativadas (5,7,8).

Uma segunda proteína é libertada dos corpos Weibel-Palade e dos grânulos alfa das plaquetas, o fator de von Willebrand (FvW). Este fator liga-se à glicoproteína Ib da membrana plaquetária e ao subendotélio vascular exposto (colagénio), promovendo a adesão de plaquetas no local da lesão. As plaquetas, por sua vez, libertam mediadores químicos como o ADP e o tromboxano A₂, que se ligam à superfície de outras plaquetas, atraindo-as e ativando-as (5,9).

Além disso, a ligação do FvW à glicoproteína Ib promove um fluxo transmembranar de iões de cálcio, ativando um segundo recetor de ligação às plaquetas, a glicoproteína IIb/IIIa. A ligação deste recetor ao seu substrato, o fibrinogénio, promove a acumulação e agregação plaquetária, originando-se um “tampão plaquetário” (10).

Seguidamente, dá-se o processo de coagulação propriamente dito, no qual há estabilização do aglomerado de plaquetas e leucócitos, redução do fluxo sanguíneo a nível local e ativação dos fatores de coagulação, com formação de uma rede de fibrina. Esta rede reforça o aglomerado de plaquetas e aprisiona outras células sanguíneas, formando-se, assim, um coágulo. Adiante irá ser abordado mais aprofundadamente o processo da coagulação sanguínea, através do modelo da cascata da coagulação (4)

Alguns minutos após a formação do coágulo, a actina e a miosina das plaquetas incorporadas no coágulo começam a contrair-se. Os fios de fibrina no coágulo são puxados em direção às plaquetas, fazendo-o reduzir em tamanho (11).

O coágulo começa a ser lisado após a sua formação, através de um processo designado de fibrinólise (**Figura 1.1**). A fibrinólise é definida como um conjunto de processos fisiológicos que levam à dissolução gradual de um trombo de fibrina pela ação da plasmina (12).

Uma grande quantidade de plasminogénio fica retida no coágulo recém-formado. No entanto, a sua conversão em plasmina ocorre gradualmente, à medida que o ativador do plasminogénio tecidual é libertado pelas células endoteliais lesadas na corrente sanguínea. Após ativada, a

plasmina quebra as ligações peptídicas das moléculas de fibrina, levando à sua degradação em pequenos fragmentos, os produtos de degradação da fibrina (como o D-dímero) (11).

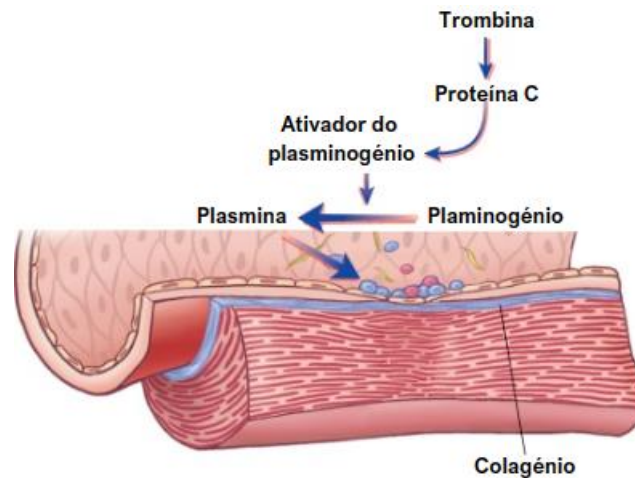


Figura 1.1 – Fibrinólise. Adaptado de Gigler et al., 2010 (11)

A fibrinólise também apresenta mecanismos regulatórios, através da inibição do ativador do plasminogênio tecidual e da plasmina pelos inibidores do ativador do plasminogênio e pela antiplasmina- α_2 , respectivamente (13).

1.1. Cascata da Coagulação

Primeiramente, é importante salientar que, embora a coagulação sanguínea seja apresentada didaticamente como uma sequência linear de eventos, o seu mecanismo *in vivo* é muito mais complexo e dinâmico do que uma simples cascata linear.

A cascata da coagulação tem sido classicamente dividida em três vias que envolvem uma série de reações de ativação de zimogénios¹, a via intrínseca, extrínseca e comum (**Figura 1.2**).

Em cada etapa estão envolvidos cofatores proteicos não enzimáticos (FT, VIIIa e Va), íons de cálcio, fosfolípidos das membranas das plaquetas e proteínas precursoras, que são convertidas numa protease ativa, pela clivagem de uma ou mais ligações peptídicas.

A ativação dos fatores de coagulação é essencial para que se formem as proteínas envolvidas na coagulação e fibrinólise e apresenta-se como um processo sequencial, na medida em que a ativação de um fator vai levar a ativação do seguinte.

¹ Zimogénios são formas inativas de enzimas que precisam de ser ativadas para desempenhar as suas funções biológicas.

Na coagulação, a presença de íons de cálcio é fundamental em vários aspetos. Por um lado, estes íons contribuem para a conformação proteica da maioria dos fatores de coagulação, por outro lado, atuam como cofatores em diversos processos enzimáticos envolvidos na coagulação (14).

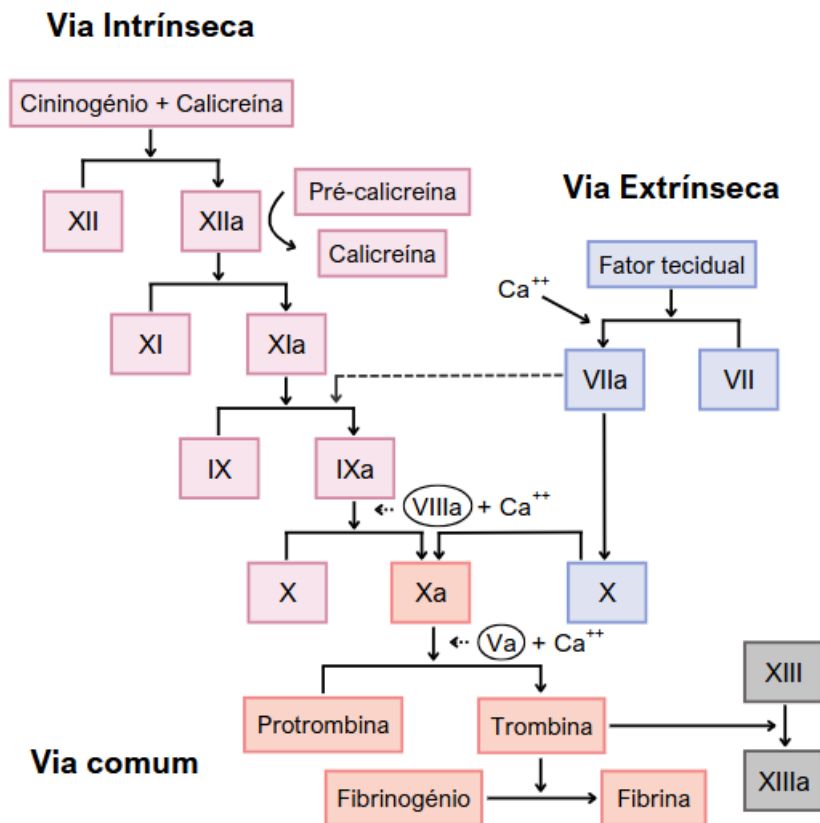


Figura 1.2 – Cascata da coagulação. Adaptado de Adams et al., 2009 (15)

1.1.1. Via Intrínseca

A via intrínseca é assim designada uma vez que todos os elementos necessários para a ativação desta via se encontram presentes na circulação sanguínea. Esta via, também denominada por via de contacto da coagulação, é iniciada pela ativação do fator XII (fXII) num processo que também envolve o cininogénio de elevado peso molecular (HK) e a pré-calicreína (16,17).

O fXII, ao entrar em contacto com uma superfície carregada negativamente (como o colagénio), vai ser convertido no fator XII ativado (fXIIa). O fXIIa, por sua vez, ativa a proteína pré-calicreína em calicreína e o fator XI (fXI) na sua forma ativa (16).

A extensão da ativação do fXII é garantida por um mecanismo de *feedback* positivo, que resulta da ativação recíproca adicional do fXII pela caliceína e da pré-caliceína pelo fXIIa, permitindo obter concentrações mais elevadas do fXIIa (18).

Por sua vez, o fXI ativado vai levar a conversão do fator IX (fIX) no fator IX ativado (fIXa). A ligação do fIXa ao cofator VIIIa, na presença de cálcio e fosfolípidos da membrana das plaquetas, leva à formação do complexo *tenase* intrínseca, que é responsável por ativar o fator X (16).

Outra função da via de contacto é a produção de bradicinina, através da clivagem do HK pela caliceína, mediada pelo sistema caliceína-cinina. A bradicinina é essencial no processo inflamatório, contribuindo significativamente para a vasodilatação e o aumento da permeabilidade vascular. Além disso, a bradicinina estimula as terminações nervosas sensoriais, intensificando a sensação de dor, e promove a quimiotaxia de neutrófilos (16).

1.1.2. Via Extrínseca

A via extrínseca conta com o envolvimento de elementos extrínsecos ao sangue. Quando ocorre uma lesão vascular, as células endoteliais libertam uma glicoproteína transmembranar conhecida como fator tecidual (FT). O FT é a proteína responsável pela ativação desta via, apresentando uma forte afinidade pelos fatores VII e VIIa (16).

Quando o fator VII, presente na corrente sanguínea, se liga ao FT, é rapidamente convertido no fator VII ativado (fVIIa) e a sua atividade catalítica é extensivamente aumentada. Posteriormente, o FT liga-se ao fVIIa na presença de cálcio, formando um complexo designado *tenase* extrínseca (19).

O fVIIa livre possui uma atividade catalítica limitada. No entanto, quando se associa ao FT no complexo *tenase* extrínseca, torna-se um ativador de coagulação extremamente potente. Este complexo é capaz de converter tanto o fIX no fIXa, como o fator X (fX) no fator Xa (fXa) (12).

1.1.3. Via Comum

Como representado na **Figura 1.2**, ambas as vias intrínseca e extrínseca convergem numa só via, a via comum, que culmina na produção de fibrina (16).

A via comum (**Figura 1.3**) é iniciada pela ativação do fX. O fXa em conjunto com o cofator Va, fosfolípidos da membrana das plaquetas e iões de cálcio, forma um complexo designado protrombinase, que catalisa a conversão da protrombina (fator II) em trombina (fator IIa).

A taxa de ativação da protrombina pelo fXa ligado à protrombinase é aproximadamente 300 000 vezes mais rápida que a do fXa isolado. Conseqüentemente, cada molécula de fXa pode levar à geração de mais de 1 000 moléculas de trombina (5,20).

A trombina desempenha um papel essencial na hemostase, atuando como uma protéase ativa que catalisa a conversão do fibrinogênio (fator I) em fibrina (fator Ia). As moléculas de fibrina agrupam-se para formar longos polímeros de fibrina, que envolvem o agregado de plaquetas, formando uma massa esponjosa que endurece gradualmente e se contrai para formar o coágulo sanguíneo (5,12).

Além disso, a trombina promove a ativação adicional de plaquetas e dos fatores V, XI e VIII, catalisando assim a sua própria formação através de um mecanismo de *feedback* positivo. A trombina ativa ainda o fator XIII, envolvido na reticulação da fibrina e na estabilização do coágulo, e tem a capacidade de se ligar à trombosmodulina, potenciando a ativação da proteína C, que, num ciclo de *feedback* negativo, reprime a sua produção (5,21).

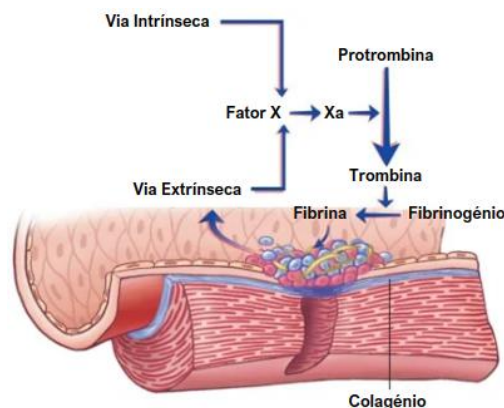


Figura 1.3 – Esquema simplificado da cascata da coagulação, com foco na via comum. Adaptado de Gigler et al., 2010 (11)

1.2. Regulação da Cascata de Coagulação

1.2.1. Vitamina K

O termo “vitamina K” foi atribuído para representar uma família de compostos que partilham uma estrutura química comum. Esta família de compostos inclui principalmente a vitamina K1, também designada filoquinona, e a vitamina K2, também conhecida como menaquinona (22,23).

A vitamina K é uma vitamina lipossolúvel que desempenha um papel essencial na hemostasia, uma vez que é responsável pela ativação de várias proteínas envolvidas na coagulação sanguínea, como os fatores da coagulação II, VII, IX e X, e as proteínas anticoagulantes C e S. Estas proteínas são sintetizadas maioritariamente no fígado e permanecem biologicamente inativas até que os resíduos de glutamato aminoterminais sejam carboxilados (22).

A γ -carboxilação destas proteínas requer a presença de CO_2 , O_2 e da vitamina K na sua forma reduzida, e é catalisada pela γ -glutamil carboxilase. A redução da vitamina K na sua forma ativa (hidroquinona) é catalisada pela subunidade C1 do complexo vitamina K epóxido redutase (VKORC1) (22).

A vitamina K também pode ser convertida na sua forma ativa por uma segunda enzima, a DT-diaforase. Esta enzima requer concentrações elevadas da vitamina K e é menos sensível aos agentes cumarínicos, o que torna a vitamina K um antagonista eficaz contra esses agentes (22). Assim, o papel da vitamina K é atuar como cofator da enzima γ -glutamil carboxilase, que, por sua vez, catalisa a conversão dos zimogénios a enzimas funcionais (**Figura 1.4**). Após a ativação destas proteínas, a vitamina K apresenta-se na sua forma oxidada, sendo necessário voltar a convertê-la na forma ativa. Através deste processo a vitamina K é reciclada, sendo as necessidades fisiológicas desta vitamina relativamente baixas (22,24).

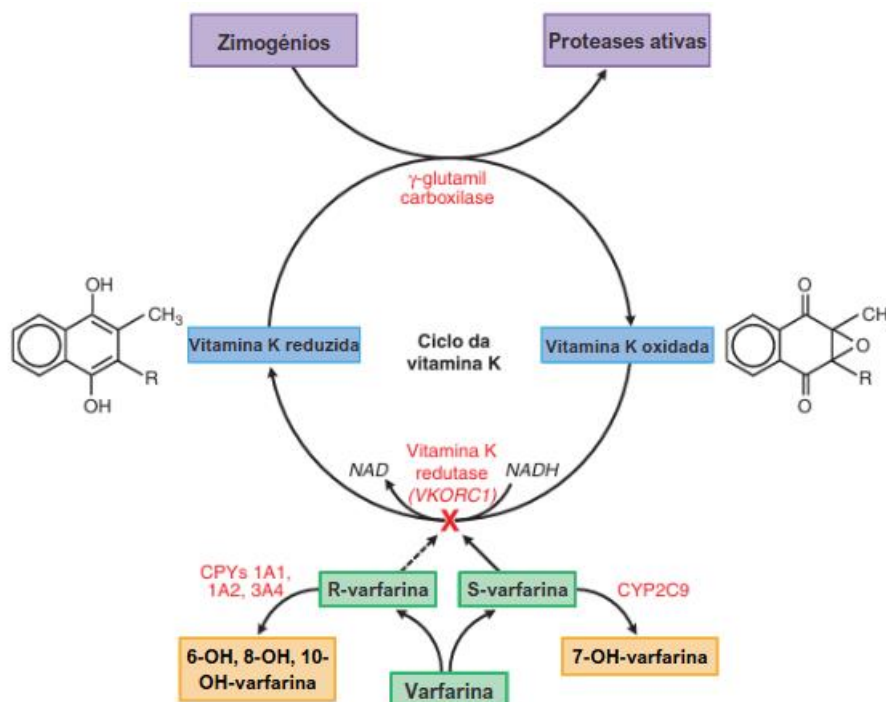


Figura 1.4 – Ciclo da vitamina K e mecanismo de ação da varfarina. Adaptado de Brunton et al., 2011 (22)

1.2.2. Anticoagulantes Naturais

A trombose é evitada por vários mecanismos reguladores, que asseguram o equilíbrio hemostático. Um desses mecanismos envolve a libertação de óxido nítrico e da prostaciclina (PGI₂) na corrente sanguínea. Estas substâncias são sintetizadas pelas células endoteliais, e atuam ao induzir a vasodilatação e ao inibir a ativação plaquetária, reduzindo, assim, o risco de eventos tromboembólicos (22).

Além disso, as reações bioquímicas envolvidas na coagulação sanguínea também devem ser estreitamente reguladas, de modo a evitar a excessiva ativação do sistema de coagulação. A atividade das proteases é altamente regulada por várias proteínas inibitórias que atuam como anticoagulantes naturais (25).

As proteínas com maior relevância biológica que atuam como inibidores fisiológicos da coagulação são o inibidor da via do fator tecidual, a antitrombina, a proteína C e a proteína S (25).

De modo a compreender os mecanismos reguladores da coagulação, procedeu-se em seguida, à descrição dos inibidores fisiológicos da coagulação e dos seus mecanismos de ação.

a) Proteína C

A proteína C é uma proteína anticoagulante dependente da vitamina K e é sintetizada no fígado. Esta proteína é convertida na sua forma ativa pelo complexo trombina-trombomodulina na superfície endotelial (26).

A proteína C, após ser ativada, exibe a sua atividade anticoagulante através da inativação proteolítica de dois cofatores da coagulação sanguínea, os fatores Va e VIIIa. Este processo ocorre na presença de fosfolípidos da membrana de plaquetas ou células endoteliais, após ligação da proteína C ativada (aPC, do inglês *activated protein C*) ao seu cofator não enzimático, a proteína S. A inativação proteolítica dos fatores Va e VIIIa leva a uma menor ativação da protrombina e do fator X, o que se traduz numa diminuição da geração de trombina (22).

Além disso, a aPC também demonstrou possuir efeitos profibrinolíticos, ao inativar o inibidor do ativador do plasminogénio tecidual (22).

b) Inibidor da Via do Fator Tecidual

O inibidor da via do fator tecidual (TFPI, do inglês *tissue factor pathway inhibitor*) é uma proteína anticoagulante que inibe as fases iniciais da resposta pró-coagulante. Existem várias isoformas da proteína TFPI, destacando-se as isoformas TFPI α e TFPI β por terem um maior efeito anticoagulante (27).

A isoforma TFPI β localiza-se nas células da membrana endotelial, onde atua ao inibir o complexo TF-fVIIa presente na via extrínseca da cascata de coagulação. O TFPI β é um inibidor fraco do complexo FT-fVIIa na ausência do fator Xa e, portanto, pode ser descrito como um inibidor do complexo FT-fVIIa dependente deste fator. O TFPI β atua ligando-se primeiramente ao fator Xa, e, seguidamente, ao complexo FT-fVIIa. Assim sendo, pode afirmar-se que o fator Xa regula a sua própria formação através deste mecanismo (22,27).

Já a isoforma TFPI α , além de ser secretada por células endoteliais e de estar presente no plasma, também está presente nas plaquetas. Esta proteína contém um segmento de aminoácidos idêntico ao encontrado no domínio B do fator V, o que permite estabelecer uma ligação ao fator V ativado, inibindo assim a protrombinase e a sua ação na cascata de coagulação (27).

c) Proteína S

A proteína S é uma proteína plasmática dependente da vitamina K, que é sintetizada no fígado e nas células endoteliais. Esta proteína circula no plasma na sua forma livre e em complexo com a proteína C4b (um componente do sistema complemento) (28).

Como descrito anteriormente, a proteína S forma um complexo com a aPC, apresentando um papel fundamental na inativação proteolítica dos fatores de coagulação sanguínea Va e VIIIa. A formação deste complexo origina um mecanismo de *feedback* negativo sobre a coagulação, essencial para a manutenção de uma hemostasia normal (29).

Além disso, foi demonstrado que a proteína S pode inibir a produção de trombina mesmo sem a presença de aPC, atuando como cofator do TFPI. Quando a proteína S se liga ao TFPI, a velocidade de inibição do fator Xa aumenta em cerca dez vezes (30).

d) Antitrombina III e Heparina

A antitrombina III é uma das principais glicoproteínas plasmáticas pertencentes à superfamília das serpinas, e é responsável por regular a atividade proteolítica das proteases pró-coagulantes da cascata da coagulação (31).

Duas características estruturais da antitrombina inerentes à sua função regulatória incluem uma alça do centro reativo (*reactive center loop*), que se liga ao sítio ativo das proteases da coagulação retendo-as na forma de complexos covalentes inativos, e uma hélice D, que se liga aos proteoglicanos de sulfato de heparano e às heparinas terapêuticas. Essa interação entre a antitrombina e as heparinas aumenta significativamente a capacidade da antitrombina de inibir as proteases da coagulação (31).

A ativação conformacional da antitrombina, por si só, é insuficiente para inibir a trombina de forma eficiente. Desta forma, para que antitrombina iniba eficientemente a trombina, é necessário que uma heparina de alto peso molecular se ligue à antitrombina, promovendo assim a reação com a trombina por um mecanismo de ponte (**Figura 1.5**), no qual há formação de um complexo ternário (31).

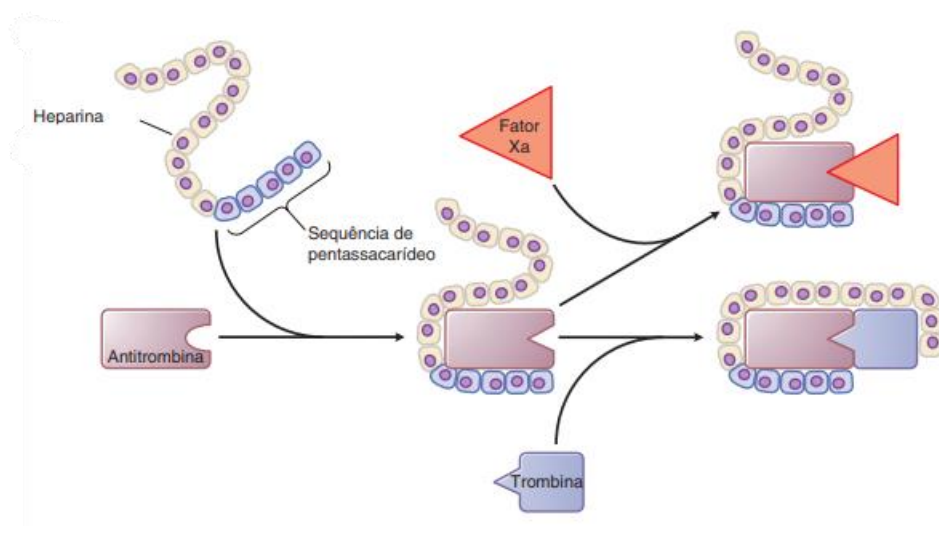


Figura 1.5 – Representação esquemática da inibição do fator Xa e da trombina pela antitrombina e da sua ativação mediada por heparinas. Adaptado de Brunton et al., 2011 (22)

2. Trombose

Atualmente, compreende-se por trombose a formação de um coágulo dentro dos vasos sanguíneos, venosos ou arteriais, limitando o fluxo natural do sangue (2).

Como aprofundado anteriormente, a circulação sanguínea é regulada por um processo homeostático complexo que envolve células sanguíneas, proteínas plasmáticas, fatores inflamatórios e de coagulação, citocinas e o revestimento endotelial no lúmen das artérias e veias. Quando ocorre um desequilíbrio nesse processo fisiológico, o risco de trombose aumenta (2).

Para compreender a fisiopatologia da trombose, é necessário diferenciar a trombose arterial da trombose venosa. A trombose arterial geralmente ocorre após a erosão ou ruptura de uma placa aterosclerótica, resultando na formação de trombos mediados por plaquetas num processo denominado aterotrombose. Dessa forma, a aterotrombose pode manifestar-se como uma complicação da aterosclerose (2,32).

A formação de trombos na circulação arterial pode causar lesões isquêmicas, sendo o enfarte agudo do miocárdio e o acidente vascular cerebral (AVC) as manifestações clínicas mais prevalentes associadas à trombose arterial (2).

Por outro lado, o tromboembolismo venoso (TEV) é uma condição comum e potencialmente fatal, caracterizada pela formação inadequada de trombos nas veias. O TEV manifesta-se através de dois eventos clínicos principais: a trombose venosa profunda (TVP) e a embolia pulmonar (EP). A TVP caracteriza-se pela formação de coágulos sanguíneos nas veias profundas, principalmente nos membros inferiores. Por vezes, o trombo que se formou nas veias profundas desprende-se do seu local de origem e desloca-se, através do sistema circulatório, até aos pulmões, onde ocorre embolização. Uma embolização maciça na artéria pulmonar ou nas artérias lobares pode resultar em *cor pulmonale*², cujas complicações podem ser fatais (33,34).

A trombose é a complicação mais temida das doenças cardiovasculares (DCV) e representa uma das principais causas de morte em todo o mundo. Globalmente, as DCV representaram 33% de todas as mortes globais em 2019, com a doença cardíaca isquémica (9,1 milhões de mortes) e o AVC (6,6 milhões de mortes) a contribuírem para 85% das mortes relacionadas com as DCV. Segundo o estudo *Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risks, 1990-2022*, a doença cardíaca isquémica apresentou o maior DALY³ padronizado pela idade entre

² *Cor pulmonale* pode ser definida como uma alteração na estrutura e função do ventrículo direito do coração causada por um distúrbio primário do sistema respiratório, que resulta em hipertensão pulmonar.

³ Os DALYs (*disability-adjusted life years*) para uma doença ou condição de saúde são a soma dos anos de vida perdidos devido à mortalidade prematura e dos anos de vida saudável perdidos devido à incapacidade associada aos casos prevalentes dessa doença/condição numa população. Um DALY representa a perda de um ano de saúde plena.

todas as doenças, enquanto o AVC isquêmico ocupou a terceira posição. Deste modo, é imperativo reconhecer a importância do tratamento e da prevenção da trombose como estratégias fundamentais para reduzir a carga das DCV e das suas complicações (35–37).

O TEV é uma doença frequente que afeta 1 em cada 12 pessoas, e está associado a uma carga de doença substancial devido a complicações a longo prazo, como a recorrência e a síndrome pós-trombótica. O risco de TEV em doentes hospitalizados é particularmente elevado, estimando-se que 1 em cada 20 possam sofrer uma EP fatal, caso não recebam tromboprolaxia adequada (38,39).

As doenças mais prevalentes associadas à trombose são o enfarte agudo do miocárdio, o AVC e o TEV (40).

2.1. Etiologia

As descobertas científicas do investigador Rudolph Virchow, reconhecido como o pai da patologia moderna, marcaram um avanço crucial na compreensão da trombose e da sua etiologia. Em 1856, Virchow publicou uma coletânea de estudos detalhados sobre a trombose e a embolia, que mais tarde deram origem à designada *Tríade de Virchow*. Esta tríade, ainda hoje utilizada na avaliação do risco de desenvolver TEV, explica a trombose como o resultado de um ou mais dos seguintes fatores etiológicos: lesão vascular endotelial, alterações hemodinâmicas e hipercoagulabilidade sanguínea, conforme ilustrado na **Figura 1.6** (41–43).

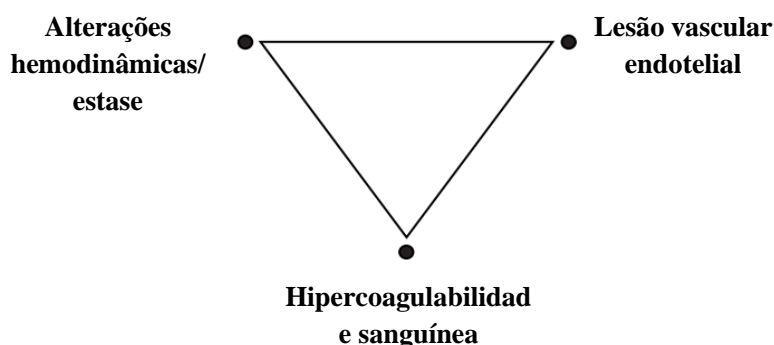


Figura 1.6 – Tríade de Virchow, constituída pelos três fatores etiológicos da trombose, a lesão vascular endotelial, as alterações hemodinâmicas/estase e a hipercoagulabilidade sanguínea.

Adaptado de Koda-Klimbe et al., 2013 (43)

As alterações hemodinâmicas na circulação sanguínea aumentam significativamente o risco de trombose, e podem ser desencadeadas por diversas condições e doenças, como imobilização prolongada e obstrução sanguínea por neoplasia, obesidade ou gestação. A estase, caracterizada pela estagnação do sangue nos vasos capilares, é um dos principais fatores predisponentes à trombose venosa, especialmente nas extremidades inferiores, onde o fluxo sanguíneo venoso é naturalmente mais lento e suscetível à estase, sobretudo, devido à influência da gravidade. A diminuição do fluxo sanguíneo leva à perturbação do fluxo laminar, favorecendo a acumulação de fatores de coagulação e a interação das células sanguíneas com o endotélio vascular, o que promove a formação de coágulos de fibrina. Dessa forma, a estase venosa prolongada pode resultar em TVP, que pode progredir a EP se ocorrer embolização (43).

Além disso, a estase sanguínea nos ventrículos ou aurículas, causada por uma doença cardíaca valvular subjacente, como a fibrilhação auricular, pode levar à formação de microtrombos. A embolização desses trombos intracardíacos pode resultar em acidentes vasculares cerebrais ou outras manifestações sistêmicas graves (43).

A lesão do endotélio desempenha um papel crucial na patogênese da trombose, como abordado anteriormente. Além de lesões e traumas na vasculatura, dispositivos médicos, como válvulas cardíacas artificiais e cateteres venosos centrais, também promovem a formação de trombos, devido à criação de superfícies anômalas em contacto com o sangue, que desencadeiam respostas inflamatórias, promovendo um ambiente pró-trombótico. Além disso, condições patológicas como a aterosclerose, o enfarte agudo do miocárdio e episódios prévios de TVP ou EP, também podem comprometer a integridade endotelial, contribuindo para a trombogênese (43).

A hipercoagulabilidade é um distúrbio da hemostasia que aumenta do risco de trombose, e pode ser classificada como hereditária ou adquirida. As causas hereditárias incluem deficiências de anticoagulantes naturais, como a antitrombina III, a proteína C e a proteína S, e variantes de ganho de função, como o fator V de Leiden e a variante no gene da protrombina. A hipercoagulabilidade adquirida é mais comum e pode ser desencadeada por diversos fatores, como o uso de certos medicamentos, incluindo contraceptivos orais e terapêutica hormonal de substituição (THS), e condições inflamatórias. Essas condições podem ser agudas, estando associadas a cirurgias, infecções ou gravidez; ou crônicas, como a obesidade mórbida, doenças reumatológicas, colite ulcerosa e tabagismo (43).

Deste modo, pode afirmar-se que a causa da trombose é multifatorial, ocorrendo através de um mecanismo fisiopatológico complexo, que pode ser influenciado pela presença de vários fatores de risco (**Figura 1.7**) (43).

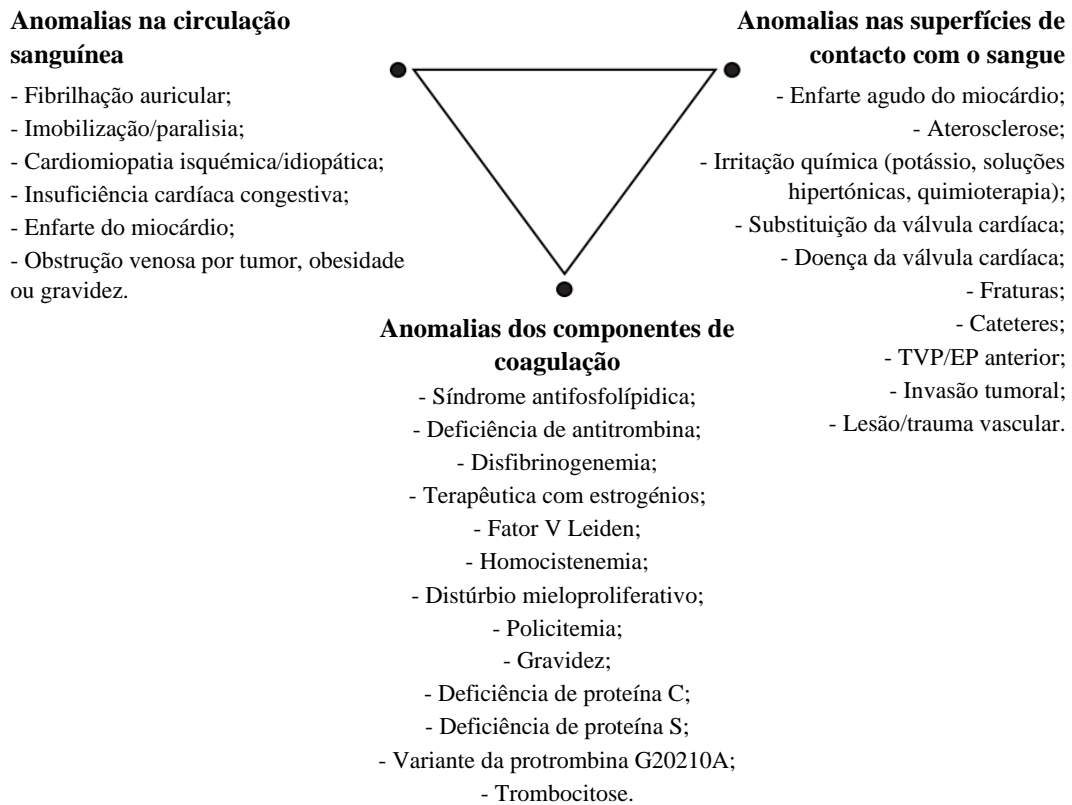


Figura 1.7 – Fatores de risco para trombose, de acordo com a Tríade de Virchow. Adaptado de Koda-Klimbe et al., 2013 (43)

2.2. Fisiopatologia

Como elucidado, a tríade de Virchow desempenha um papel importante na fisiopatologia da trombose.

O mecanismo fisiopatológico da trombose pode ser descrito, genericamente, a partir da lesão endotelial. Após lesão, ocorre a produção de citocinas pró-inflamatórias e pró-trombóticas, o aumento do FT disponível, a proliferação de moléculas de adesão e o aumento da ativação plaquetária. As citocinas, por sua vez, promovem a interação entre leucócitos e células endoteliais. Estas células, uma vez ativadas, induzem a expressão de moléculas de adesão, que facilitam a adesão e agregação das plaquetas e leucócitos. Este processo resulta num ambiente

pró-trombótico, caracterizado por uma predisposição aumentada para a formação de coágulos (2).

Quando existe um desequilíbrio na formação e lise do coágulo, também podem gerar-se trombos. Este desequilíbrio pode ser provocado, por exemplo, por uma desregulação nos anticoagulantes endógenos do organismo, como a proteína C e a antitrombina III. Por este motivo, os doentes com trombofilias são mais propensos a desenvolver eventos trombóticos. Conforme já referido, vários são os fatores de risco e comorbilidades adicionais que podem levar à trombogénese e, consecutivamente, ao aumento do risco de trombose (2).

A trombose arterial ocorre principalmente em doentes com fatores de risco cardiovascular predisponentes. No coração, os microtrombos podem desenvolver-se como resultado da estase sanguínea nos ventrículos ou aurículas devido a uma doença cardíaca valvular subjacente, como a fibrilhação auricular (26, 37).

Além disso, a trombose arterial é frequentemente desencadeada pela acumulação de placas lipídicas na íntima arterial, provocando um processo inflamatório crónico. Com o tempo, essas placas tornam-se mais complexas à medida que outros componentes, como células musculares lisas, colágeno e elastina, se depositam na túnica íntima formando uma camada fibrosa. Essa camada envolve um núcleo necrótico, constituído principalmente por células mortas (predominantemente macrófagos) e moléculas lipídicas, nomeadamente lipoproteínas de baixa densidade oxidadas. Assim, as placas lipídicas iniciais evoluem para placas fibrosas, que são mais vulneráveis, estando mais suscetíveis a erosão ou rutura. Quando ocorre erosão ou rutura da placa, o tecido subjacente fica exposto promovendo a adesão e a agregação plaquetária, bem como a ativação do sistema de coagulação, o que leva à formação de um trombo. A oclusão das artérias coronárias do coração pode levar à doença cardíaca isquémica e, conseqüentemente, a um enfarte do miocárdio (2,44,45).

2.3. Fatores de Risco

A compreensão dos fatores de risco para a trombose é essencial para maximizar a prevenção de doenças trombóticas em indivíduos e grupos de alto risco. O estudo da epidemiologia e da fisiopatologia da trombose permitiu definir os principais fatores de risco para a aterotrombose (**Tabela 1.1**) e para o TEV (**Tabela 1.2**).

Tabela 1.1 - Classificação dos fatores de risco para a doença cardiovascular. Adaptado de Previtali et al., 2011 (46)

Fatores de risco	Odds ratio
Hiperlipidemia	3,25
Tabagismo	2,87
Diabetes	2,37
Hipertensão arterial	1,91
Obesidade abdominal	1,62

Tabela 1.2 - Classificação dos fatores de risco para o tromboembolismo venoso. Adaptado de Previtali et al., 2011 (46)

Fatores de risco elevado (odds ratio > 10)
Traumatismos ou fraturas
Cirurgia ortopédica <i>major</i>
Cirurgia oncológica
Fatores de risco moderado (odds ratio 2-9)
Cirurgia não oncológica
Contracetivos orais e terapêutica hormonal de substituição
Gravidez e puerpério
Hipercoagulabilidade/Trombofilias
Tromboembolismo venoso prévio
Fatores de risco baixo (odds ratio < 2)
Idade
Repouso (>3 dias)
Imobilidade prolongada
Viagens prolongadas (especialmente aéreas)
Síndrome metabólico
Poluição atmosférica

De seguida, apresentam-se os principais fatores de risco para a trombose:

i) Cirurgia, traumatismo e imobilização

As fraturas constituem um fator significativo para o desenvolvimento de TEV. Um estudo demonstrou que a incidência de fraturas nos 90 dias anteriores à hospitalização por TEV foi de 11,8%, comparada a 3,6% durante o período de controlo, com uma taxa de incidência ajustada de 2,81. As lesões dos membros inferiores, em particular, são frequentemente associadas ao TEV, cuja incidência varia conforme o tipo de fratura. Adicionalmente, um estudo retrospectivo revelou que, em doentes com fraturas na anca, 38,9% das TVP pré-operatórias ocorreram em locais distintos da lesão, sugerindo que o estado de hipercoagulação pós-trauma pode ser o principal fator que contribui para este fenómeno (47).

Os traumas sem fraturas nos membros inferiores não estão associados a um aumento significativo no risco de TEV. No entanto, a imobilização dos membros inferiores após um traumatismo é um fator de risco para o TEV, independentemente da presença de fraturas (47).

O TEV é uma complicação grave durante e após o internamento hospitalar, especialmente em doentes cirúrgicos. O risco de trombose pós-operatória depende em grande medida do tipo de cirurgia efetuada, sendo a cirurgia ortopédica *major* aquela que apresenta um risco mais elevado. Sem medidas profiláticas, a incidência de TVP em doentes submetidos a cirurgias ortopédicas *major* é de 40 a 60% (48).

A cirurgia ortopédica *major* que envolve as extremidades inferiores é um importante fator de risco para o TEV. Assim, os doentes submetidos a artroplastia total da anca estão na categoria de maior risco de desenvolver TEV pós-operatório. Mesmo com tromboprofilaxia adequada, cerca de 1,5% dos doentes submetidos a artroplastia eletiva total da anca ou joelho continuam a desenvolver TEV sintomático (46,49).

Embora o TEV seja a complicação trombótica mais frequente da cirurgia, as lesões iatrogénicas cirúrgicas também podem levar à oclusão arterial (46).

A tromboprofilaxia, que envolve o uso de métodos mecânicos para estimular o fluxo venoso nas pernas e de fármacos antitrombóticos, é a forma mais eficaz de reduzir a morbidade e a mortalidade em doentes pós-cirúrgicos (50).

ii) Cancro

A trombose associada ao cancro é uma das principais causas de morbidade e mortalidade em doentes oncológicos. O TEV, que inclui tanto a TVP, como a EP, afeta uma percentagem considerável de doentes oncológicos, podendo ter complicações potencialmente fatais. Estima-se que 20% dos casos de TEV ocorram em doentes com cancro (51,52).

A fisiopatologia do TEV em doentes oncológicos é muito complexa, uma vez que três conjuntos de fatores estão associados ao aumento do seu risco: os relacionados ao tumor, os intrínsecos ao doente com cancro e os associados às terapêuticas antineoplásicas instituídas. A presença de uma massa tumoral pode levar a estase por compressão e invasão dos vasos sanguíneos. Além disso, as células tumorais podem promover a libertação de FT nos órgãos afetados durante processos metastáticos, induzindo um efeito pró-coagulante. Acrescente-se que, as próprias células cancerígenas podem libertar micropartículas ricas em FT que aderem a monócitos e outras células, promovendo a formação de fibrina. As citocinas inflamatórias e pró-angiogénicas, derivadas de células tumorais, também podem induzir a expressão de FT nas células endoteliais e nos monócitos e macrófagos (46).

No entanto, é importante salientar que o risco de TEV varia consoante o tipo de cancro, sendo mais elevado em doentes com cancro no cérebro, pâncreas, ovários, cólon, estômago, pulmões, rins ou ossos, e em doentes com metástases (46,53).

Considerando os fatores terapêuticos que contribuem para o risco aumentado de TEV, foi demonstrado que os doentes com cancro submetidos a uma cirurgia oncológica têm o dobro do risco de desenvolver TEV, comparativamente aos doentes sem cancro submetidos a uma cirurgia semelhante. Além disso, a quimioterapia também aumenta o risco de trombose em cerca de 6,5 vezes, possivelmente devido à lesão endotelial induzida por fármacos e à atividade pró-coagulante aumentada pelos macrófagos e monócitos. Outro mecanismo pró-trombótico da terapêutica antineoplásica parece estar relacionado com a hepatotoxicidade causada pela radio e quimioterapia, que pode resultar numa redução das concentrações plasmáticas dos anticoagulantes naturais (46).

As diretrizes da *American Society of Clinical Oncology* recomendam que todos os doentes oncológicos submetidos a intervenções cirúrgicas recebam trombopprofilaxia farmacológica com heparina não fracionada (HNF) ou heparina de baixo peso molecular (HBPM), exceto em caso de contraindicação devido a risco hemorrágico (52).

A estratificação adequada do risco de TEV e a intervenção são essenciais no tratamento de doentes com cancro. Deste modo, foram desenvolvidos vários modelos preditivos de risco de TEV, específicos para esta população (54).

iii) Idade

A idade aumenta substancialmente o risco de eventos trombóticos arteriais e venosos, sendo uma das principais causas da atual “epidemia trombótica”. Vários mecanismos parecem contribuir para este aumento, tais como: os efeitos cumulativos dos fatores de risco na parede arterial, o aumento da imobilidade e o aumento da ativação sistémica da coagulação sanguínea (46).

Dado que o endotélio vascular desempenha um papel importante no processo hemostático, qualquer alteração estrutural ou funcional da parede vascular pode contribuir para o aumento do risco de aterotrombose. A idade avançada está associada a um aumento da rigidez e dilatação das artérias, devido à degeneração das fibras elásticas e ao aumento do teor de colagénio e cálcio. Além disso, verifica-se uma diminuição da produção de prostaciclina e óxido nítrico, com uma conseqüente diminuição da dilatação vascular (46).

A hipercoagulabilidade associada à idade tem uma natureza multifatorial e pode ser atribuída, em parte, ao aumento das concentrações plasmáticas dos fatores de coagulação V, VII, VIII e IX, bem como do fator de von Willebrand (FvW). Além disso, os níveis plasmáticos do inibidor do ativador do plasminogénio tipo 1 também aumentam com a idade, o que se traduz num comprometimento da atividade fibrinolítica, responsável pela dissolução dos coágulos. Adicionalmente, há um aumento da reatividade plaquetária com a idade, que contribui para uma maior propensão à trombogénese (46).

iv) Anomalias da trombofilia

As trombofilias são condições que predispõem à trombose venosa ou arterial, devido a alterações hematológicas indutoras de hipercoagulabilidade sanguínea, podendo ser hereditárias, adquiridas ou mistas (**Tabela 1.3**) (46,55).

Tabela 1.3 – Trombofilias hereditárias, adquiridas ou mistas. Adaptado de Previtali et al., 2011 (46)

Hereditárias	Adquiridas	Mistas
Deficiência em antitrombina		Hiper-homocisteinemia
Deficiência em proteína C		Aumento dos níveis de fibrinogénio
Deficiência em proteína S	Síndrome antifosfolipídica	Aumento dos níveis do fator VIII
Fator V de Leiden		Aumento dos níveis do fator IX
Variante G20210A da protrombina		Aumento dos níveis do fator XI

Os dois fatores de risco genéticos mais comuns para o TEV são a variante G1691A no gene do fator V (fator V Leiden) e a variante G20210A no gene da protrombina. Estas duas variantes também aumentam o risco de aterotrombose, mas em menor grau.

A síndrome antifosfolipídica é um dos fatores de risco adquiridos mais importantes para a trombose. Esta condição é caracterizada pela presença de anticorpos antifosfolipídicos circulantes no plasma e está associada à trombose tanto venosa quanto arterial e a complicações gestacionais, como o aborto recorrente. Os anticorpos antifosfolipídicos clinicamente relevantes incluem os anticorpos anticoagulantes lúpico, anticardiolipina e anti- β 2-glicoproteína I. Estes anticorpos formam complexos com cofatores proteicos nas superfícies das membranas fosfolipídicas, que, por sua vez, ativam células endoteliais, monócitos e plaquetas, estimulando a libertação de mediadores pró-trombóticos e pró-inflamatórios (46).

A hiper-homocisteinemia é uma condição caracterizada pelo aumento dos níveis de homocisteína no sangue, um aminoácido produzido durante o metabolismo da metionina. Esta condição pode ocorrer devido a fatores genéticos ou adquiridos, sendo classificada como um fator de risco “misto”. Os mecanismos pelos quais a hiper-homocisteinemia contribui para a trombogénese são apenas parcialmente compreendidos, e vários estudos apontam para perturbações em diferentes componentes do sistema hemostático (46).

Os níveis plasmáticos elevados de certos fatores de coagulação, como os fatores VIII, IX, XI e o fibrinogénio, estão associados a um risco acrescido de TEV. Os níveis plasmáticos destes fatores são influenciados pela idade e inflamação, mas também por fatores genéticos (46).

v) Trombose prévia

Após um evento trombótico arterial, são implementadas várias estratégias para prevenir a sua recorrência e melhorar o estado de saúde do doente, como a modificação do estilo de vida, o

controlo de comorbilidades e o uso de medicamentos como antiagregantes plaquetários, estatinas e antagonistas dos recetores da angiotensina II (46).

Embora estas medidas proporcionem benefícios substanciais, o risco de recorrência de eventos agudos em doentes com doença aterotrombótica estabelecida permanece elevado. Esse risco pode ser atribuído à progressão da aterosclerose, à ativação plaquetária persistente, e a outros fatores ainda não completamente compreendidos. Além disso, a variabilidade na resposta à terapêutica antiplaquetária também contribui para um maior risco de recorrência (46).

O TEV prévio representa o fator de risco mais relevante para recorrência de TVP ou EP. Após um primeiro episódio de TEV, 30-40% dos doentes sofrem uma recorrência em cerca de dez anos, sendo o risco mais elevado durante o primeiro ano. Além disso, episódios de TVP ou EP recorrentes estão associadas a um risco acrescido de síndrome pós-trombótica e de hipertensão pulmonar tromboembólica crónica. Deste modo, a prevenção secundária de TEV é crucial para reduzir o risco de recorrência, sendo a terapêutica anticoagulante a estratégia mais eficaz para este fim (56).

vi) Contracetivos orais e terapêutica hormonal de substituição

A relação entre a utilização de contracetivos hormonais e THS e o aumento do risco de TEV é amplamente reconhecida. Diversos estudos associam o uso destes medicamentos a um risco relativo 2 a 6 vezes maior de TEV (46).

A trombogenicidade associada aos contracetivos orais e à THS deve-se principalmente aos efeitos dos estrogénios na hemostasia, no entanto, não pode ser explicada apenas por um mecanismo. Os estrogénios contribuem para o aumento da trombogenicidade ao aumentar os níveis de várias proteínas da coagulação e ao regular o tónus vascular através de efeitos diretos sobre a vasculatura. Além disso, alguns estudos sugerem que o uso de contracetivos pode levar a uma maior distensibilidade venosa e a uma redução do fluxo sanguíneo, favorecendo a formação tromboembólica na circulação venosa (46).

Estudos relatam que mulheres que utilizam contracetivos orais de terceira geração – contendo desogestrel, drospirenona ou gestodeno – apresentam um risco acrescido de TEV, em comparação com aquelas que usam contracetivos de segunda geração, os quais contêm levonorgestrel (57).

Além disso, contracetivos constituídos apenas por um análogo da progesterona e THS transdérmica são consideradas opções mais seguras para doentes com risco elevado de TEV, quando comparadas aos contracetivos combinados e às THS orais (58).

Assim sendo, a prescrição de contraceptivos orais combinados deve considerar o perfil de risco individual de cada mulher, assegurando uma escolha informada e segura.

vii) Gravidez e puerpério

Do ponto de vista biológico, a gravidez é caracterizada por um estado de hipercoagulabilidade. A gravidez está associada a várias alterações hemostáticas que incluem o aumento dos níveis séricos dos fatores pró-coagulantes, a diminuição dos níveis séricos de alguns anticoagulantes naturais e a redução da atividade fibrinolítica. Estas alterações ajudam a manter a função placentária e minimizam a perda de sangue durante o parto. No entanto, também aumentam a predisposição à trombose e às complicações vasculares placentárias (59).

No estudo MEGA (*Multiple Environmental and Genetic Assessment of Risk Factors for Venous Thrombosis*), a gravidez e o período pós-parto foram avaliados como fatores de risco para trombose venosa. O estudo MEGA mostrou que o risco de TEV é quase cinco vezes maior durante a gravidez e até sessenta vezes maior durante os primeiros três meses após o parto. O risco particularmente elevado de TEV no puerpério deve-se à libertação de substâncias trofoblásticas pelo descolamento placentário no parto e à hemoconcentração pós-parto. Por conseguinte, é fundamental redobrar a atenção na detecção de sinais e sintomas durante este período crítico (46,60).

2.4. Sinais e Sintomas

A identificação de sinais e sintomas da trombose é crucial para o diagnóstico e para a implementação de medidas farmacológicas e não farmacológicas necessárias na prevenção e tratamento desta doença. No entanto, é importante realçar que a trombose nem sempre apresenta sintomas evidentes, podendo manifestar-se de forma assintomática (2).

Os sinais e sintomas de trombose variam dependendo da sua localização e gravidade. Doentes com TVP apresentam frequentemente edema num dos membros inferiores, dor principalmente unilateral, calor, eritema no local de obstrução e alterações na sensibilidade e coloração da pele. A TVP é mais frequente nos membros inferiores e a dor associada é comumente descrita pelos doentes como uma câibra. Um episódio de TVP pode levar à diminuição da amplitude do movimento ou, em situações extremas, à paralisia de uma ou mais extremidades (2).

Os doentes com EP aguda podem apresentar dor torácica pleurítica, dispneia, tosse, fadiga e síncope. Os sinais podem incluir taquicardia, taquipneia, febre e dessaturação de oxigénio (2).

Geralmente, a trombose arterial resulta num comprometimento cardíaco ou cerebrovascular. Doentes com trombose aguda nas artérias coronárias do coração relatam uma dor torácica intensa, descrita como "esmagadora", frequentemente localizada no lado esquerdo do peito, com irradiação para o braço esquerdo e/ou mandíbula. Se ocorrer trombose isquémica numa das artérias cerebrais, os sintomas podem incluir uma sensação de fraqueza aguda, cefaleia, confusão, alterações da visão, disartria, disfagia, parestesias, distúrbios na marcha ou paralisia de uma ou mais extremidades (2).

2.5. Diagnóstico

O diagnóstico da trombose pode ser feito através de diferentes métodos, dependendo da suspeita clínica e da localização do possível trombo.

O diagnóstico da trombose venosa é bastante díspar do diagnóstico da trombose arterial. Deste modo, serão abordados em maior detalhe de seguida.

2.5.1. Diagnóstico da Trombose Venosa

Quando há sinais e sintomas sugestivos de uma possível trombose venosa, são aplicados os critérios de Wells. Os critérios de Wells constituem uma escala que incorpora os fatores de risco, sinais clínicos e a presença ou ausência de um diagnóstico alternativo estabelecido, estratificando os doentes com suspeita de TVP em grupos de risco, como elucidado na **Tabela 1.4**. Para doentes com uma pontuação de Wells média ou elevada, deve proceder-se a análise do D-dímero sérico (2).

O D-dímero é muito sensível na deteção da trombose venosa, no entanto, apresenta uma baixa especificidade, podendo também estar elevado no período pós-operatório, em doentes com neoplasias e em grávidas. Assim, deve ser usado para excluir TVP e não para a confirmar o seu diagnóstico (2).

A evidência clínica atual sugere o doseamento do D-dímero no algoritmo de diagnóstico de TVP. Assim, em doentes com doseamento negativo e risco baixo na escala de Wells, o

diagnóstico fica excluído, enquanto em doentes com doseamento positivo e risco moderado-alto na escala de Wells deve efetuar-se um exame imagiológico (2).

Tabela 1.4 - Estratificação de risco de Wells para a Trombose Venosa Profunda. Adaptado de Pomp et al., 2008 (61)

Parâmetros Clínicos	Pontuação
Cancro ativo	+1
Paralisia ou imobilização recente das extremidades inferiores	+1
Imobilização no leito superior a três dias ou cirurgia nas últimas quatro semanas	+1
Dor localizada ao longo da distribuição do sistema venoso profundo	+1
Edema de todo o membro	+1
Edema do tornozelo superior a três centímetros em comparação com o membro contralateral assintomático	+1
Edema com sinal godet no membro sintomático	+1
TVP prévia documentada	+1
Presença de veias colaterais visíveis (não varicosas)	+1
Presença de diagnóstico alternativo plausível	-2

A probabilidade é elevada quando a pontuação é maior que 3, moderada quando a pontuação corresponde a 1 ou 2 e reduzida quando a pontuação é equivalente a 0.

Os critérios de exclusão de embolia pulmonar (PERC, do inglês *Pulmonary Embolism Rule-out Criteria*) podem ser aplicados para averiguar uma possível EP aguda. Estes critérios foram desenvolvidos para identificar doentes que apresentam um risco de EP tão baixo que a EP pode ser excluída com segurança sem a necessidade de quantificar o D-dímero sérico, evitando assim resultados falso-positivos. A regra baseia-se em oito critérios clínicos, apresentados na **Tabela 1.5**. Os doentes que cumprem estes oito critérios são identificados como PERC-negativos, apresentando uma probabilidade de EP muito baixa, com um risco residual de EP semelhante ao risco após um angiograma pulmonar normal (62).

Tabela 1.5 - Critérios de exclusão de embolia pulmonar. Adaptado de Hugli et al., 2011 (62)

Critérios de exclusão de embolia pulmonar*
Idade < 50 anos
Frequência cardíaca < 100 bpm
Oximetria de pulso > 94%
Sem edema unilateral da perna
Sem hemoptise
Sem cirurgia ou trauma nas últimas 4 semanas
Sem trombose venosa profunda ou embolia pulmonar prévias
Sem uso de hormonas orais

**Os doentes que atendem a todos esses oito critérios são considerados como tendo um risco muito baixo de embolia pulmonar.*

Quando a probabilidade de EP ou TVP é elevada, deve proceder-se à realização de exames de imagem, independentemente dos níveis séricos do D-dímero (63).

Para o diagnóstico da EP, os exames de imagem recomendados são a angiografia pulmonar por tomografia computadorizada⁴ e a cintigrafia de ventilação/perfusão pulmonar⁵. A cintigrafia ventilação/perfusão pulmonar é normalmente preferida, em detrimento da angiografia pulmonar por tomografia computadorizada, de modo a evitar exposição à radiação ou contraste intravenoso em doentes com comprometimento renal subjacente. Muitas vezes, os êmbolos pulmonares resultam da fragmentação da TVP. Assim, o *eco doppler* vascular dos membros inferiores e/ou superiores é frequentemente realizado para avaliar a presença de TVP. Outros exames imagiológicos utilizados no diagnóstico da TVP incluem a venografia por tomografia computadorizada (TC) e a venografia por ressonância magnética (RM). Apesar de serem técnicas mais invasivas, a venografia por TC e RM podem fornecer detalhes anatómicos mais precisos, sendo frequentemente utilizadas quando a ecografia é inconclusiva (2,64).

Em doentes cuidadosamente selecionados com suspeita de trombofilia hereditária subjacente, geralmente procede-se a uma investigação hipercoagulável direcionada. Esses testes podem incluir a quantificação da proteína C, S e antitrombina III, ou a análise mutacional dos genes que codificam o fator V Leiden e a protrombina. De forma geral, não é necessário efetuar uma

⁴ A angiografia pulmonar por tomografia computadorizada é um exame de imagem que utiliza tomografia computadorizada com contraste intravenoso para visualizar as artérias pulmonares e identificar possíveis êmbolos.

⁵ A cintigrafia de ventilação/perfusão pulmonar é um exame de Medicina Nuclear que avalia a distribuição do fluxo sanguíneo (perfusão) e da ventilação (entrada e saída de ar) nos pulmões.

investigação completa de hipercoagulabilidade, sendo até desencorajada, uma vez que num cenário agudo, muitos fatores podem afetar a precisão dos testes (2).

2.5.2. Diagnóstico da Trombose Arterial

As manifestações clínicas da aterotrombose são muito variadas e ocorrem em diferentes localizações do leito arterial. Por conseguinte, o diagnóstico destas manifestações é complexo e varia dependendo das características específicas da patologia em questão (65).

Em doentes com sintomas sugestivos de aterotrombose, a avaliação inicial deve incluir uma anamnese detalhada e um exame físico minucioso, de forma a identificar sinais, sintomas e fatores de risco.

A análise laboratorial pode envolver a avaliação de marcadores de lesão miocárdica, como as troponinas cardíacas, bem como a medição dos níveis lipídicos, da glicemia e dos parâmetros de coagulação. Em doentes criteriosamente selecionados, pode ser adequado investigar a hipercoagulabilidade através de testes genéticos e da quantificação de fatores de coagulação.

Os exames de imagem são fundamentais para confirmar o diagnóstico da trombose arterial e das suas manifestações. A aterosclerose é uma causa comum de trombose arterial. Assim sendo, o diagnóstico imagiológico inclui a angiografia por TC ou por RM, de modo a obter imagens da vasculatura do órgão afetado. A ecografia com Doppler⁶ também é amplamente utilizada para avaliar o fluxo sanguíneo e a presença de coágulos nas artérias periféricas, constituindo um importante meio de diagnóstico da doença arterial periférica (2,66).

No diagnóstico da doença arterial coronária, a angiografia coronária (cateterismo cardíaco) é o exame *gold standard*, permitindo a visualização direta das artérias coronárias e a identificação de obstruções ou estreitamentos. No caso do AVC isquémico, a TC e a RM são fundamentais para confirmar o diagnóstico, excluir a presença de hemorragias, avaliar o estado das artérias cerebrais e descartar eventos mimetizadores do AVC (67,68).

Além disso, é fundamental identificar o risco cardioembólico, que pode também incluir condições cardíacas subjacentes que predispõem à formação de coágulos, como é o caso da fibrilhação auricular. A deteção desses riscos é crucial para um diagnóstico preciso e para

⁶ A ecografia com Doppler é uma técnica avançada de imagem que combina a ultrassonografia convencional com o efeito Doppler para avaliar o fluxo sanguíneo nos vasos sanguíneos.

direcionar o tratamento de forma a prevenir futuros eventos embólicos, bem como evitar complicações graves (2).

2.6. Prevenção

A prevenção da doença é um conjunto de medidas que visam evitar, detetar e tratar precocemente doenças específicas e eventuais complicações, através do controlo dos fatores de risco modificáveis e da profilaxia de episódios subsequentes da doença (1).

2.6.1. Prevenção da Trombose Venosa

Existem duas abordagens principais para reduzir o risco de TEV. A primeira abordagem é o diagnóstico precoce do TEV, que permite iniciar o tratamento de modo a travar a progressão da doença e evitar a morbidade e a mortalidade associadas à TEV aguda (69).

A segunda abordagem envolve a adoção de medidas preventivas, que incluem o incentivo ao movimento controlado pós-cirurgia e a profilaxia ativa por meios mecânicos ou farmacológicos. A profilaxia mecânica consiste essencialmente no uso de meias de compressão graduada e dispositivos de compressão pneumática intermitente, que ajudam a minimizar a estase venosa nas extremidades inferiores. As diretrizes da *American Heart Association* para a profilaxia da TEV recomendam a profilaxia mecânica quando o risco de hemorragia é “inaceitavelmente elevado”, no entanto, sugerem a utilização de profilaxia farmacológica em todos os doentes sem risco elevado de hemorragia (69).

Os anticoagulantes são a base da profilaxia da TEV. Durante décadas, a HNF, as HBPM e os AVK desempenharam um papel central no seu tratamento e prevenção. No entanto, o desenvolvimento dos DOAC trouxe uma mudança de paradigma no tratamento da TEV, refletida no uso crescente destes medicamentos. Atualmente, para a prevenção primária da TEV em doentes após artroplastia total da anca ou joelho, os DOAC são preferidos em relação às HBPM. No entanto, noutras populações de alto risco, como grávidas ou doentes oncológicos, as HBPM são geralmente a opção recomendada. Para a prevenção secundária da TEV, os DOAC são considerados o tratamento de primeira linha (70).

Todas as estratégias de trombopprofilaxia venosa baseadas na anticoagulação aumentam, inevitavelmente, o risco de hemorragia. Consequentemente, a utilização de HBPM e de DOAC na prevenção da TEV é baseada numa relação benefício/risco favorável (69).

Como abordado anteriormente, vários fatores de risco aumentam a predisposição à trombose venosa. Assim, foram desenvolvidos protocolos estruturados para estratificar de forma confiável os doentes com risco de TEV. Os “sistemas de pontuação” modernos têm como objetivo prever o risco de TEV em doentes individuais, de modo orientar a prescrição de profilaxia farmacológica nos doentes de maior risco (69).

2.6.2. Prevenção da Trombose Arterial

A aterotrombose está estreitamente associada à aterosclerose, a qual é influenciada por fatores de risco cardiovascular como a hipertensão, a hiperlipidemia, a diabetes e a obesidade. Dessa forma, o controlo e tratamento dessas doenças são essenciais para prevenir a progressão da aterosclerose e, consequentemente, reduzir o risco de eventos tromboembólicos (71).

A forma mais eficaz de prevenir a doença cardiovascular aterosclerótica é promover um estilo de vida saudável ao longo da vida. Algumas formas de otimizar o estilo de vida e diminuir o risco de doença cardiovascular aterosclerótica, incluem a prática regular de atividade física, a perda de peso, a cessação tabágica, a gestão do *stress* e melhorias na dieta. Entre as mudanças dietéticas recomendadas estão a maior ingestão de frutas, vegetais, grãos integrais e peixe, a redução do consumo de gorduras, a substituição das gorduras saturadas por gorduras mono e polinsaturadas, e o controlo da ingestão calórica (72).

Além das mudanças no estilo de vida e do controlo das comorbilidades subjacentes, o tratamento farmacológico é essencial para prevenir a aterotrombose e complicações cardiovasculares graves. As plaquetas desempenham um papel fundamental no desenvolvimento da trombose arterial, tornando os antiagregantes plaquetários a base na prevenção e tratamento dessa condição (73).

Após um evento aterotrombótico agudo, como o enfarte agudo do miocárdio ou o AVC isquémico, é comum iniciar terapêutica antiagregante plaquetária dupla temporária. Posteriormente, o tratamento é continuado com um único antiagregante plaquetário por tempo

indefinido. Em doentes com elevado risco de trombose, uma estratégia terapêutica comum consiste na combinação de um anticoagulante com ácido acetilsalicílico (AAS) (73).

B. Tratamento Farmacológico

1. Anticoagulantes

Os anticoagulantes são fármacos que interferem com a coagulação do sangue, atuando, através de diferentes mecanismos sobre um ou mais fatores da cascata da coagulação, de modo a prevenir a formação de coágulos (74).

Durante muitos anos, as heparinas e os AVK ocuparam um papel central na anticoagulação, constituindo a base do tratamento e da prevenção de doenças tromboembólicas (75).

A heparina é o anticoagulante mais antigo e tem sido amplamente utilizado na prática clínica, apresentando múltiplas indicações terapêuticas. No entanto, apresenta várias limitações, como uma fraca biodisponibilidade quando administrada por via subcutânea, uma semivida curta quando administrada por via intravenosa e uma resposta anticoagulante variável de doente para doente. Além disso, pode causar trombocitopenia induzida por heparina, uma complicação grave associada a um risco elevado de eventos trombóticos (20,76).

Assim, as HBPM surgiram como uma alternativa à heparina padrão, apresentando características farmacocinéticas mais favoráveis e um perfil de segurança melhorado. Apesar da sua eficácia comprovada, as heparinas, padrão e de baixo peso molecular, são medicamentos de administração parentérica, o que limita a sua utilização em ambulatório (20,77).

Os AVK, como a varfarina, foram por muito tempo a base da terapêutica anticoagulante oral. Apesar da sua eficácia amplamente reconhecida no tratamento de doenças tromboembólicas, estes medicamentos apresentam diversas limitações. Além de possuírem uma margem terapêutica estreita e uma elevada variabilidade interindividual, requerendo um ajuste de dose individualizado e uma monitorização regular, os AVK também estão sujeitos a diversas interações medicamentosas e alimentares, que influenciam amplamente a sua farmacocinética e farmacodinâmica (78).

Assim sendo, foram desenvolvidos novos medicamentos anticoagulantes orais com características farmacocinéticas e farmacodinâmicas mais vantajosas, os DOAC. Estes medicamentos têm demonstrado ser uma alternativa promissora à terapêutica anticoagulante convencional, apresentando uma eficácia igual ou superior à varfarina e um perfil de segurança mais favorável (78).

Os anticoagulantes orais foram identificados como uma das classes terapêuticas mais comumente associadas ao desenvolvimento de reações adversas a medicamentos. Existem inúmeros relatos de casos que indicam que doentes tratados com anticoagulantes orais apresentam mais probabilidade de vir a necessitar de internamento hospitalar devido ao desenvolvimento de reações adversas, tais como hemorragias. Os principais fatores que contribuem para o risco acrescido de hemorragia incluem a coadministração de outros agentes similares (antiagregantes plaquetários), a duplicação da dose, os erros de dosagem, as lacunas na adesão à terapêutica e os problemas na monitorização (79).

1.1. Heparinas

1.1.1. Características Químicas, Origem e Síntese

A heparina é uma mistura natural de mucopolissacarídeos sulfatados com um elevado peso molecular. É constituída por uma repetição de unidades dissacarídicas sulfatadas, que consistem em resíduos alternados de ácido urónico (ácido glucurónico ou ácido L-idurónico) e D-glucosamina, apresentando uma enorme diversidade estrutural e diferentes propriedades biológicas (12).

Na HNF, um terço das moléculas presentes contém a estrutura pentassacarídica, responsável pela sua atividade anticoagulante. Só as moléculas com mais de dezoito resíduos sacarídicos são capazes de se ligar simultaneamente à trombina e à antitrombina, mediando a inibição da trombina. As heparinas de cadeia mais curta, com a estrutura pentassacarídica de alta afinidade, são capazes de inibir os fatores Xa, XIIa e calicreína, mas têm um menor efeito sobre a trombina e a coagulação em geral (12).

A heparina endógena é sintetizada nos mastócitos e encontra-se em abundância no fígado, nos pulmões e no intestino. Por sua vez, a HNF para uso terapêutico obtém-se através da mucosa intestinal suína e do pulmão bovino, sob a forma de um sal sódico (12).

1.1.2. Mecanismo de Ação

A heparina atua indiretamente, ligando-se à antitrombina, potenciando a inibição de vários fatores da coagulação, principalmente os fatores Xa e trombina (**Figura 1.8**). A antitrombina é

um anticoagulante endógeno que inibe os fatores IIa, IXa e Xa, com os quais forma complexos equimolares estáveis (12).

Quando a heparina interage com a antitrombina, provoca uma alteração conformacional deste inibidor, expondo o seu local ativo para uma interação mais rápida com as proteases da coagulação, aumentando a velocidade da reação em cerca de mil vezes. É importante notar que, a heparina funciona como cofator nesta reação, mas não é consumida, ficando livre para atuar de novo (12).

A heparina catalisa a inibição da trombina ao formar um complexo ternário heparina-AT-trombina. Em contraste, para catalisar a inibição do fator Xa, a heparina só precisa de se ligar à antitrombina (80).

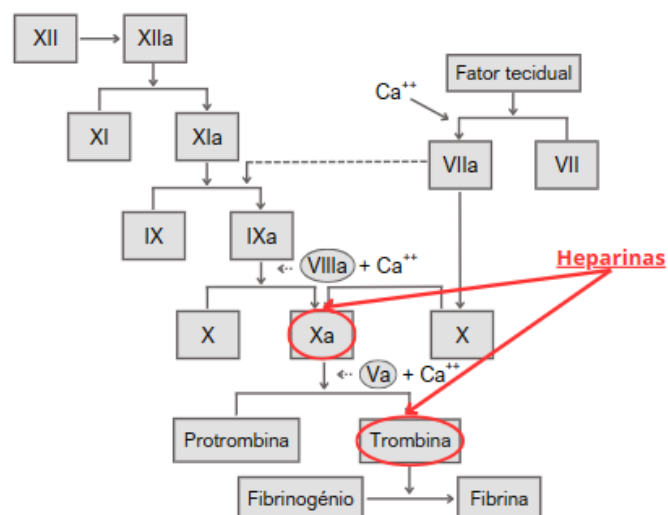


Figura 1.8 – Proteases da coagulação alvos das heparinas. Adaptado de Adams et al., 2009 (15)

1.1.3. Uso Terapêutico

Existem duas formas de heparinas terapêuticas: a HNF e a HBPM.

As HBPM, como a dalteparina e a enoxaparina, são frações modificadas da heparina, constituídas por misturas de polissacarídeos, obtidas por despolimerização química ou enzimática da heparina. As HBPM possuem uma maior afinidade pela inibição do fator Xa do que pela inibição da trombina, uma vez que pelo menos metade das suas cadeias são demasiado curtas para ligar a antitrombina à trombina (12,22).

As HBPM apresentam diversas vantagens sobre a HNF, como uma maior biodisponibilidade, um perfil farmacocinético mais previsível e um menor risco de efeitos adversos. No entanto, a HNF ainda é amplamente utilizada em situações clínicas específicas, especialmente quando é necessário reverter rapidamente o seu efeito anticoagulante, dado que possui uma semivida mais curta e que responde mais eficazmente ao sulfato de protamina⁷, em comparação com as HBPM (81,82).

As reações adversas mais comuns associadas à heparina são hemorragias e trombocitopenia induzida pela heparina. Estas complicações podem ser minimizadas pelo controlo cuidadoso da dosagem e pela monitorização frequente dos doentes que recebem heparinas não fracionadas (12).

Na **Figura 1.9**, estão representados, de forma simplificada, os mecanismos de ação das heparinas não fracionadas, das HBPM e do fondaparinux.

⁷ O sulfato de protamina é um composto utilizado para neutralizar a ação anticoagulante da heparina.

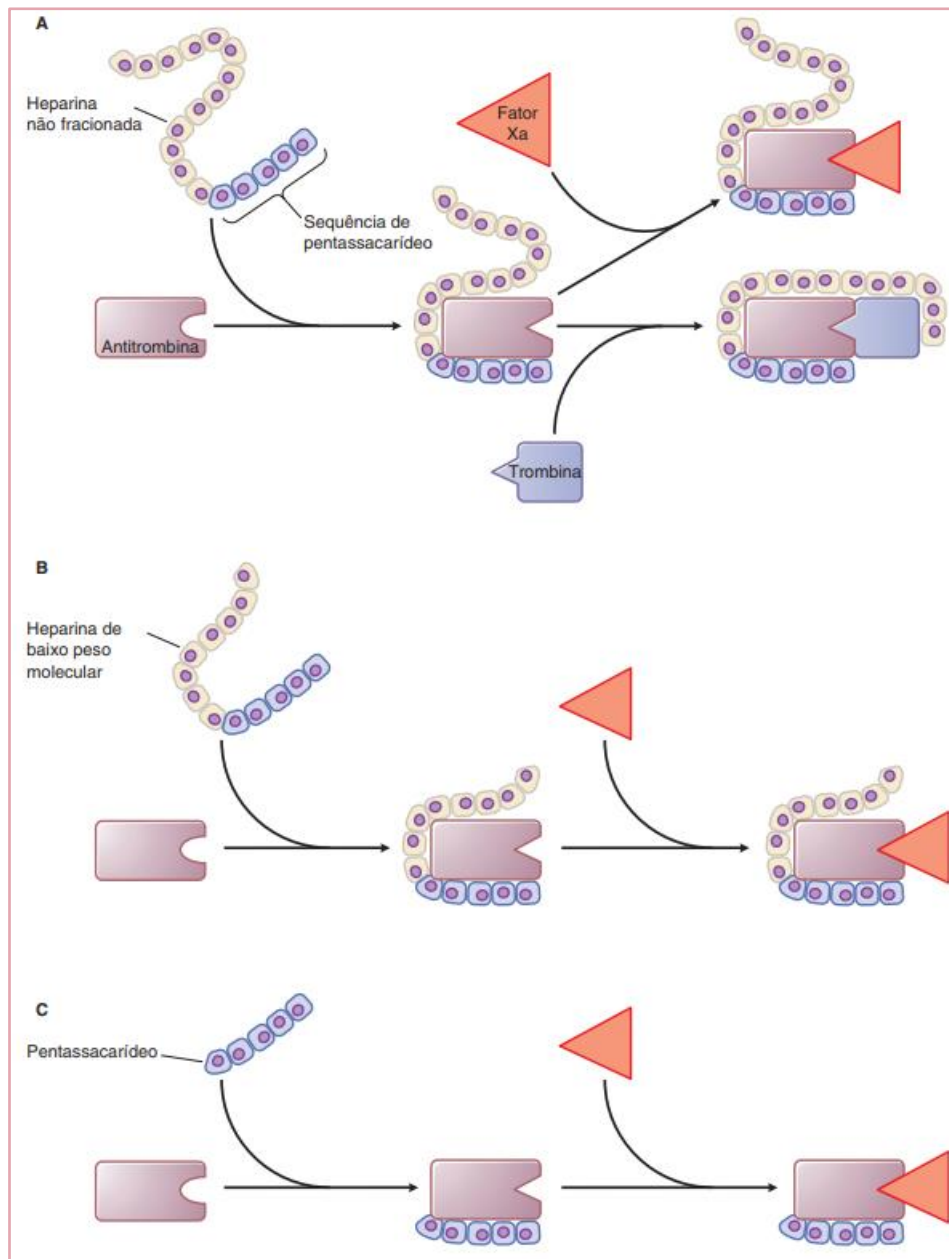


Figura 1.9 – Mecanismo de ação da heparina (A), da heparina de baixo peso molecular (B) e do fondaparinux, um pentassacarídeo sintético (C). Adaptado de Brunton et al., 2011 (22)

Além das heparinas, destaca-se também o fondaparinux, um inibidor sintético e específico do fator Xa, estruturalmente análogo à sequência pentassacarídica presente na heparina. Embora pertença ao subgrupo terapêutico dos outros agentes trombóticos, o seu mecanismo de ação é semelhante ao das heparinas, uma vez que também inibe o fator Xa ao ligar-se seletivamente à antitrombina (22).

1.2. Antagonistas da Vitamina K

1.2.1. Evolução e Estrutura Química

Durante sessenta anos, os AVK foram os únicos anticoagulantes orais disponíveis na prática clínica para a prevenção e tratamento de diferentes doenças trombóticas. Os AVK têm estado a ser gradualmente substituídos pelos DOAC, no entanto ainda são amplamente utilizados na prática clínica, sendo a varfarina um dos anticoagulantes mais utilizado (83,84).

Os AVK apresentam uma analogia estrutural com a vitamina K (**Figura 1.10**) e podem dividir-se em dois grupos, os derivados da 4-hidroxicumarina (dicumarol, acenocumarol, varfarina, fenprocoumon 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 e intensidade de ação (12).

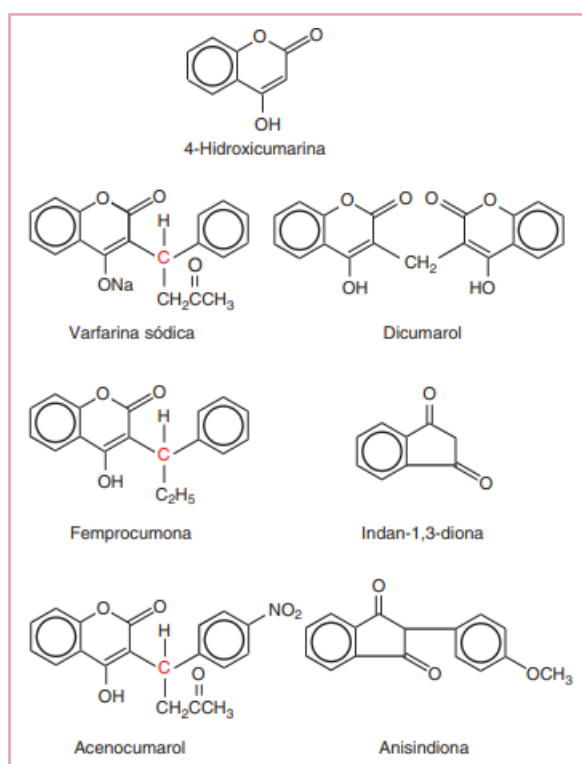


Figura 1.10 – Fórmulas estruturais dos antagonistas da vitamina K. Adaptado de Brunton et al., 2011 (22)

1.2.2. Mecanismo de Ação

Os derivados cumarínicos atuam ao inibir a subunidade 1 do complexo da vitamina K epóxido redutase (VKORC1), que desempenha um papel crucial na regeneração da vitamina K para a sua forma ativa (12).

Como abordado anteriormente, a vitamina K é essencial na ativação dos fatores de coagulação II, VII, IX e X, além das proteínas anticoagulantes C e S, atuando como cofator nas reações de γ -carboxilação destes fatores. Deste modo, a inibição da sua regeneração resulta na produção de proteínas coagulantes que se mantêm na sua forma inativa (**Figura 1.11**), resultando numa forte atividade anticoagulante (12,85).

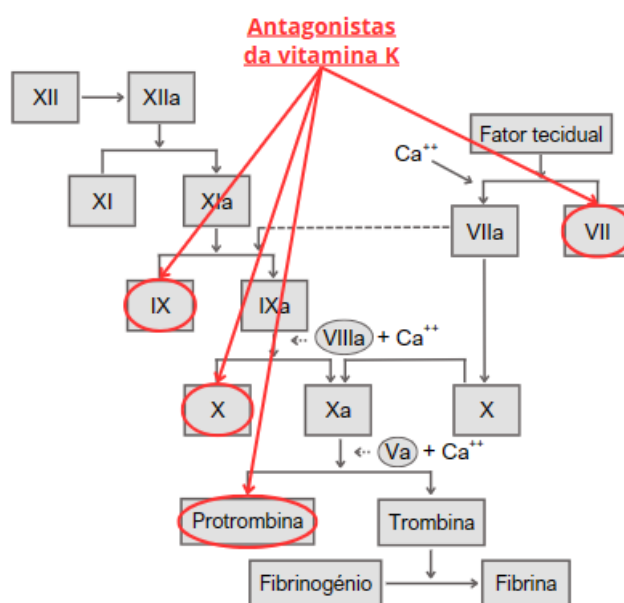


Figura 1.11 - Proteases da coagulação alvos dos antagonistas da vitamina K. Adaptado de Adams et al., 2009 (15)

1.2.3. Monitorização Laboratorial e Gestão do Risco Tromboembólico

Dado que os fatores de coagulação têm diferentes semividas, o efeito anticoagulante dos AVK apenas é alcançado quando os fatores de coagulação ativados em circulação são substituídos pelas suas formas inativas. Deste modo, só é possível alcançar um nível estável de anticoagulação após 4 a 7 dias da instituição da terapêutica. As proteínas C e S possuem uma semivida relativamente curta. Assim, quando o tratamento com AVK é iniciado, ocorre uma

rápida diminuição da concentração sérica destas proteínas, que favorece um estado pró-coagulante e um aumento do risco de trombose. Por esse motivo, no início do tratamento com AVK, é geralmente necessária a administração de uma terapêutica anticoagulante adicional (12,22,86).

O uso de AVK requer uma monitorização cuidadosa da coagulação sanguínea, uma vez que apresentam uma margem terapêutica estreita e uma variabilidade interindividual elevada. A monitorização dos AVK é efetuada pela medição de parâmetros bioquímicos como o tempo de protrombina (TP) e pela determinação da Razão Normalizada Internacional⁸ (INR, do inglês *International Normalised Ratio*), de modo a acompanhar a extensão da anticoagulação e a adesão do doente ao tratamento (22).

1.3. Anticoagulantes Orais Diretos

Os novos anticoagulantes orais (*Novel Oral Anticoagulants, NOAC*), atualmente, designados por anticoagulantes orais diretos (*Direct Oral Anticoagulants, DOAC*), atuam ao inibir seletivamente apenas um fator da coagulação e dividem-se em inibidores diretos da trombina e inibidores diretos do fator Xa (**Figura 1.12**).

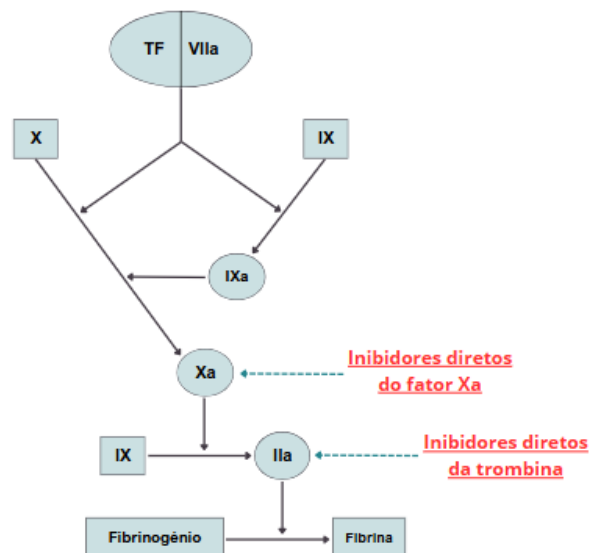


Figura 1.12 - Enzimas da coagulação que constituem alvos para os DOAC. Adaptado de Adam et al., 2012 (87)

⁸ O INR tem como objetivo padronizar o resultado do TP, permitindo obter valores mais confiáveis e comparáveis na monitorização da terapêutica anticoagulante.

Estes medicamentos têm mostrado ser uma alternativa vantajosa aos anticoagulantes convencionais por possuírem uma janela terapêutica ampla, apresentando dosagens fixas com um efeito anticoagulante previsível. Além disso, apresentam um rápido início de ação, menos interações medicamentosas e alimentares e não necessitam de uma monitorização tão regular, proporcionando uma maior comodidade ao doente. Estes medicamentos possuem ainda uma gestão peri-operatória mais fácil e uma transição de e para outros anticoagulantes geralmente mais simples e segura (88).

No entanto, os DOAC também apresentam desvantagens. Devido ao facto de terem sido desenvolvidos recentemente, os custos da terapêutica são elevados e a informação farmacocinética e farmacodinâmica disponível é limitada. Ademais, o curto tempo de semivida dos DOAC leva ao rápido declínio do efeito antitrombótico, bastando apenas a falha de uma toma para comprometer a sua efetividade. Outra desvantagem é a falta de testes de monitorização padronizados (88).

A **Tabela 1.6** pretende resumir as principais características farmacológicas do dabigatrano, rivaroxabano, apixabano e edoxabano.

Tabela 1.6 – Resumo das principais características farmacológicas dos DOAC. Adaptado de Caterina et al., 2012, e Udomnilobol et al., 2024 (89,90)

	Dabigatrano	Rivaroxabano	Apixabano	Edoxabano
Alvo	Trombina	Fator Xa		
Pró-fármaco	Sim	Não		
T(máx) (h)	0,5 a 2	2 a 4	3 a 4	1 a 2
Biodisponibilidade (%)	~6	80-100	~50	~62
Ligação às proteínas plasmáticas (%)	34-35	92-95	~87	~55
Tempo de semivida (h)	12 a 17	5 a 13	~12	10 a 14
Metabolismo hepático	UGT, CYP3A4/5 (provavelmente reduzido)	CYP3A4, CYP2J2	CYP3A4/5 (maioritariamente)	CYP3A4/5 (reduzido)
Eliminação renal (%)	~80	~33 (66)*	~27	~50

	Dabigatrano	Rivaroxabano	Apixabano	Edoxabano
Interações	Fortes inibidores e indutores da P-gp ⁹	Fortes inibidores e indutores da P-gp e CYP3A4		Fortes inibidores e indutores da P-gp
Antídoto	Idarucizumab	Andexanet alfa		Não está disponível

* 33% do fármaco é eliminado na forma inalterada e 33% na forma de metabolitos inativos.

1.3.1 Inibidores Diretos da Trombina

Como referido anteriormente, a trombina tem um papel crucial na cascata da coagulação, ao converter o fibrinogénio solúvel em fibrina insolúvel e ao estimular a ativação plaquetária. Além disso, a trombina não só atua como pró-coagulante ativando os fatores V, VIII, XI e XIII, mas também garante um mecanismo de *feedback* negativo, ao ativar a proteína C, que inibe os fatores Va e VIIIa, impedindo a propagação descontrolada do coágulo. Por possuir um papel tão relevante na cascata da coagulação, a trombina é um excelente alvo para fármacos anticoagulantes (91).

Os inibidores diretos da trombina atuam ao ligar-se de forma seletiva e reversível ao domínio ativo/catalítico da trombina, impedindo a conversão do fibrinogénio em fibrina e, por conseguinte, a formação de trombos. Os inibidores diretos da trombina podem ser bivalentes, ligando-se simultaneamente ao exosítio-1 e ao domínio catalítico (ativo) da trombina, ou univalentes ligando-se apenas ao domínio catalítico (**Figura 1.13**). Os inibidores diretos univalentes da trombina são péptidos de baixo peso molecular, como o dabigatrano etexilato, enquanto os inibidores bivalentes diretos da trombina englobam os análogos da hirudina, como a bivalirudina (91,92).

Ao contrário das heparinas, os inibidores diretos da trombina não necessitam de um cofator como a antitrombina para exercer sua ação farmacológica. Esses fármacos inibem tanto a trombina solúvel quanto a trombina ligada à fibrina. Além disso, os inibidores diretos da trombina oferecem várias vantagens em relação às heparinas, incluindo um efeito anticoagulante previsível devido à baixa afinidade por outras proteínas plasmáticas e um efeito antiplaquetário resultante da redução da ativação das plaquetas. Ademais, não estão associados a trombocitopenias imunomediadas (91).

⁹ P-gp (do inglês *P-glycoprotein*) – Glicoproteína-P

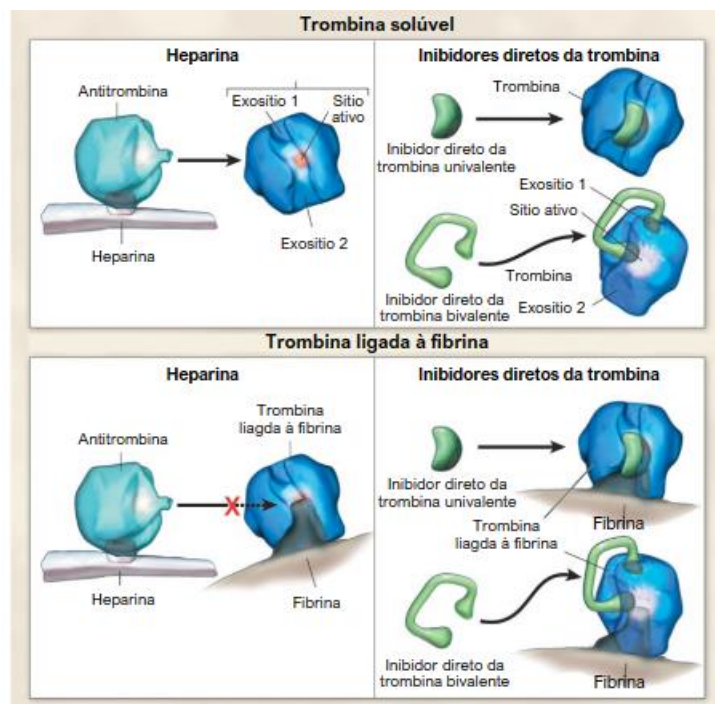


Figura 1.13 - Mecanismo de ação dos inibidores diretos da trombina em comparação com a heparina.

Adaptado de Di Nisio et al., 2005 (93)

1.3.1.1. Dabigatrano Etxilato

O dabigatrano é um inibidor direto da trombina, administrado oralmente na forma de um pró-fármaco inativo, o dabigatrano etxilato, como representado na **Figura 1.14**. O dabigatrano etxilato obteve AIM em Portugal em 2008, sob o nome comercial Pradaxa[®].

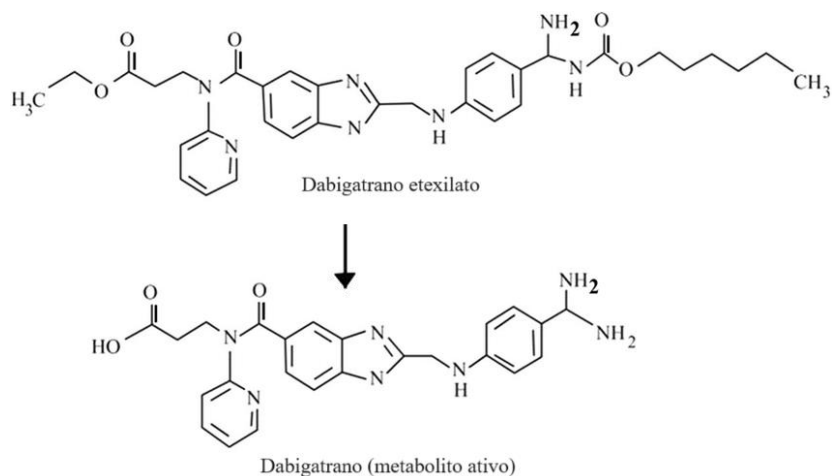


Figura 1.14 – Estrutura do dabigatrano etxilato, um pró-fármaco oral sintético que é convertido no seu metabolito ativo, dabigatrano, por uma esterase sérica. Adaptado de Jadhav et al., 2013 (94)

i. Indicações

O dabigatrano etexilato está indicado no tratamento da TVP e EP e na prevenção da sua recorrência. Além disso, também é utilizado na prevenção primária de TEV em doentes adultos submetidos a artroplastia eletiva total da anca ou joelho, e no tratamento e prevenção da recorrência de TEV em doentes pediátricos. Este medicamento está ainda indicado na prevenção do AVC e embolismo sistémico em doentes adultos com fibrilhação auricular não valvular, com um ou mais dos fatores de risco a seguir elencados: AVC ou acidente isquémico transitório prévios, idade igual ou superior a 75 anos, insuficiência cardíaca, diabetes ou hipertensão.

ii. Propriedades Farmacocinéticas

Após administração oral, o dabigatrano etexilato é rapidamente absorvido e convertido no seu metabolito ativo – o dabigatrano – através de reações de hidrólise catalisadas pelas enzimas carboxilesterase 2 (CES2) no intestino e carboxilesterase 1 (CES1), no fígado (95).

O dabigatrano é melhor absorvido em meio ácido. Assim, de modo a prevenir possíveis inconsistências na absorção intestinal, as cápsulas de dabigatrano são revestidas por um núcleo de ácido tartárico, que proporciona o meio ácido essencial à sua dissolução e absorção. No entanto, é de notar que o ácido tartárico parece ser responsável pelos efeitos secundários de dispepsia, que ocorrem em cerca de 10% dos doentes. De modo a minimizar a dispepsia, o dabigatrano etexilato pode ser administrado com alimentos (96,97).

Este fármaco possui uma resposta anticoagulante previsível, com um início de ação rápido, atingindo concentrações máximas 0,5 a 2 horas após a administração. Apresenta um tempo de semivida de aproximadamente 8 horas, que pode chegar a 12-14 horas com a administração iterada (96).

O dabigatrano está sujeito a conjugação, originando quatro conjugados farmacologicamente ativos. Este fármaco é predominantemente eliminado por via renal (mais de 80% sob a forma inalterada), sendo os restantes 20% eliminados pelo sistema biliar. Não existem evidências de metabolismo significativo via citocromos P450, mas o dabigatrano etexilato é um substrato da P-gp (**Figura 1.15**) (98).

Contrariamente aos inibidores diretos do fator Xa, é possível dialisar o dabigatrano caso seja necessário reverter rapidamente o seu efeito anticoagulante, uma vez que este possui uma reduzida ligação às proteínas plasmáticas (cerca de 35%) (99,100).

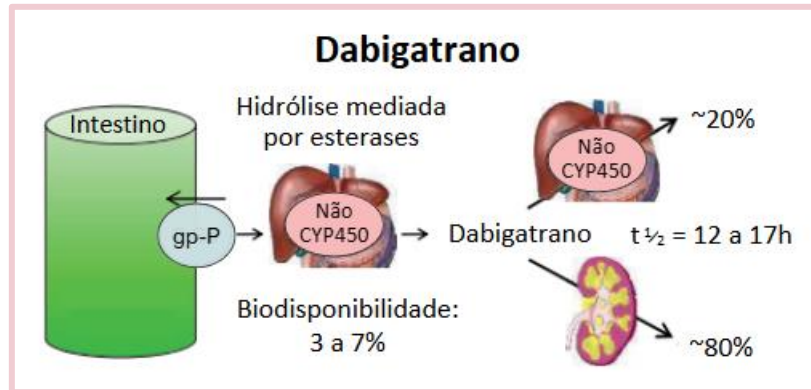


Figura 1.15 – Perfil farmacocinético do dabigatrano. Adaptado de Steffel et al., 2021 (101)

iii. Interações Medicamentosas

Como mencionado anteriormente, não existe até ao momento evidência de que o dabigatrano seja significativamente metabolizado pelos citocromos P450, possuindo um baixo potencial para interagir de forma clinicamente relevante com medicamentos metabolizados por esta via. No entanto, é substrato da P-gp, uma proteína transmembranar pertencente à família dos transportadores ABC (*ATP-binding cassette*), que atua como uma bomba de efluxo de xenobióticos (102).

O dabigatrano apresenta várias interações com inibidores fortes da P-gp, como imunossupressores, antifúngicos azóis e a combinação de glecaprevir e pibrentasvir (inibidores da protease NS3/4A e da proteína NS5A, respetivamente), que aumentam consideravelmente as suas concentrações plasmáticas, sendo a sua coadministração contraindicada. Além disso, a sua coadministração com inibidores fracos a moderados da P-gp (verapamil, amiodarona, quinidina e ticagrelor) também eleva as concentrações plasmáticas do dabigatrano, embora num menor grau, requerendo precaução. Por conseguinte, o dabigatrano etexilato deve ser administrado pelo menos duas horas antes de qualquer inibidor da P-gp (98,103).

O dabigatrano também interage com indutores da P-gp, como a rifampicina, compostos presentes no hipericão e alguns antiepiléticos (p.ex. carbamazepina e fenitoína), que podem reduzir os seus níveis séricos, comprometendo a sua efetividade. Assim, é recomendando evitar a coadministração de dabigatrano com indutores da P-gp (102,103).

A coadministração de anti-inflamatórios não esteroides (AINE), inibidores da agregação plaquetária, inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS) e inibidores da recaptção da serotonina e noradrenalina (IRSN) com dabigatrano etexilato pode aumentar o risco de hemorragia, requerendo precaução. Essas interações são classificadas como farmacodinâmicas¹⁰ (98).

A absorção do dabigatrano pode ser reduzida pela administração concomitante de antiácidos como os inibidores da bomba de prótons (IBP), no entanto, esse efeito raramente tem relevância clínica (98).

iv. Antagonista

O dabigatrano possui um agente de reversão específico, o idarucizumab, com AIM em Portugal desde 2015. O idarucizumab é um fragmento de um anticorpo monoclonal humanizado, que se liga ao dabigatrano livre ou ligado à trombina, com uma alta afinidade (aproximadamente 350 vezes mais potente que a afinidade de ligação do dabigatrano à trombina), antagonizando a sua ação farmacológica. O complexo idarucizumab-dabigatrano é caracterizado por uma velocidade de ligação rápida e uma velocidade de dissociação extremamente lenta, resultando num complexo muito estável (104,105).

O idarucizumab é de uso exclusivo hospitalar e deve ser administrado por via intravenosa. Este medicamento está indicado em doentes adultos tratados com dabigatrano etexilato quando é necessário reverter rapidamente o seu efeito anticoagulante, nomeadamente em intervenções cirúrgicas de emergência, procedimentos urgentes ou em caso de hemorragia potencialmente fatal ou descontrolada (104).

v. Efeitos Indesejáveis

Devido ao seu modo de ação farmacológico, o dabigatrano etexilato está associado a um risco acrescido de hemorragia. Os sinais, sintomas e gravidade da hemorragia variam de acordo com a sua localização, grau e extensão (98).

¹⁰ Um fármaco altera a sensibilidade ou a capacidade de reação dos tecidos a outro fármaco, tendo o mesmo efeito (agonista) ou um efeito de bloqueio (antagónico).

No estudo RE-MEDY¹¹, que comparou o dabigatrano etexilato com a varfarina na prevenção da TVP e da EP, a incidência da maioria das hemorragias (*major*, clinicamente relevante e de qualquer tipo) foi significativamente menor nos doentes tratados com dabigatrano. No entanto, as hemorragias gastrointestinais foram mais frequentes nestes doentes. Por outro lado, na prevenção do AVC tromboembólico e do embolismo sistémico em doentes com FA, o uso do dabigatrano resultou num risco significativamente menor de hemorragias intracranianas, fatais, *minor* e de qualquer tipo. Ainda assim, o risco de hemorragia gastrointestinal *major* foi significativamente maior nestes doentes (98).

No ensaio RE-LY¹², mais de 10% dos doentes tratados com dabigatrano relataram dispepsia, um dos efeitos adversos mais frequentes associados ao medicamento. Este ensaio também demonstrou que a incidência do enfarte do miocárdio foi significativamente maior em doentes tratados com dabigatrano, em comparação com a varfarina, possivelmente devido ao efeito protetor da varfarina contra eventos cardíacos isquémicos (106,107).

Outras reações adversas associadas ao medicamento incluem anemia, diminuição da hemoglobina, dor abdominal, diarreia, náuseas e alteração das transaminases (98).

O risco de hemorragia com dabigatrano pode ser superior em doentes com compromisso renal moderado e em tratamento concomitante com medicamentos que afetem a hemostase ou inibidores fortes da P-gp. As complicações hemorrágicas podem manifestar-se essencialmente sob a forma de fraqueza, tonturas, edema e dispneia. Foram ainda notificadas complicações hemorrágicas associadas ao dabigatrano etexilato, como a síndrome do compartimento associada à hipoperfusão e a insuficiência renal aguda devido à nefropatia associada aos anticoagulantes. Assim sendo, a possibilidade de hemorragia deve ser considerada na avaliação de qualquer doente anticoagulado (98).

¹¹ O estudo RE-MEDY teve como objetivo comparar a eficácia e segurança do dabigatrano etexilato oral (150 mg duas vezes ao dia) com a varfarina (IRN alvo 2-3) no tratamento a longo prazo e na prevenção da TVP e/ou EP sintomática recorrente. Um total de 2 866 doentes foi randomizado, tendo sido tratados 2 856 doentes.

¹² O estudo RE-LY foi um ensaio clínico de fase III com 18 113 doentes com fibrilhação auricular e risco moderado a elevado de AVC e embolismo sistémico. O objetivo foi comparar a eficácia e segurança do dabigatrano etexilato (110 mg ou 150 mg duas vezes ao dia) com a varfarina (INR alvo de 2-3). Os participantes foram randomizados para receber um dos tratamentos.

1.3.2. Inibidores Diretos do Fator Xa

O fator X está posicionado na convergência da via intrínseca e extrínseca, e a sua ativação é essencial na propagação da coagulação. O fator Xa liga-se ao fator Va, íões de cálcio e fosfolípidos na membrana das plaquetas para formar o complexo protrombinase, que converte a protrombina em trombina. A incorporação do fator Xa no complexo protrombinase aumenta a taxa de geração de trombina em várias ordens de grandeza, sendo esta uma etapa de amplificação crítica na coagulação (20,108).

Devido à sua posição chave na cascata da coagulação e ao seu papel central na geração de trombina, o fator Xa tornou-se um alvo atrativo para o desenvolvimento de fármacos anticoagulantes. Além disso, outros medicamentos previamente desenvolvidos, como as HBPM e o fondaparinux, cuja sua atividade anticoagulante resulta essencialmente da inibição do fator Xa, demonstraram ser eficazes no tratamento e prevenção de eventos trombóticos. Estas observações realçaram a adequação do fator Xa como alvo para novos anticoagulantes (20).

Os inibidores diretos do fator Xa são pequenas moléculas que se ligam seletiva e reversivelmente ao fator Xa, inibindo a sua atividade pró-coagulante. Estes fármacos têm a capacidade de se ligar ao fator Xa, tanto na sua forma livre, como ligado às plaquetas no complexo protrombinase (20).

Estes fármacos ligam-se aos subsítios de ligação S1 e S4 do fator Xa, apresentando uma forma semelhante a um “L”. A especificidade de ligação ao fator Xa está intimamente relacionada com a estrutura química específica de cada fármaco (20,108).

Os inibidores do fator Xa atualmente disponíveis em Portugal são o rivaroxabano, o apixabano e o edoxabano (**Figura 1.16**).

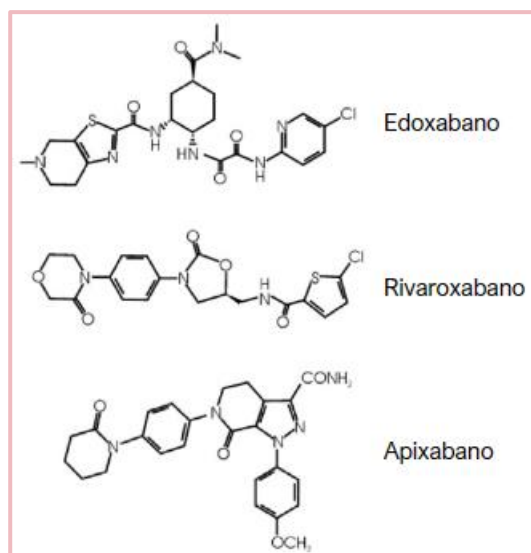


Figura 1.16 - Estruturas químicas do rivaroxabano, apixabano e edoxabano. Adaptado de Yeh et al., 2012 (20)

1.3.2.1. Rivaroxabano

O rivaroxabano é um inibidor direto, reversível e altamente seletivo do fator Xa que inibe a produção de trombina em níveis terapêuticamente relevantes. Comercializado sob o nome Xarelto[®], o rivaroxabano foi o primeiro inibidor oral direto do fator Xa a ser aprovado para uso clínico. Este medicamento obteve AIM em Portugal em 2008 (109).

i. Indicações

O rivaroxabano está indicado na prevenção do TEV em doentes adultos submetidos a artroplastia eletiva da anca ou joelho. Também está indicado no tratamento da TVP e EP, e na prevenção da recorrência de TEV. Pode ainda ser usado para reduzir o risco de AVC e embolismo sistémico em doentes com fibrilhação auricular não valvular e um ou mais dos seguintes fatores de risco: insuficiência cardíaca congestiva, hipertensão, idade superior a 75 anos, diabetes e antecedentes de AVC ou acidente isquémico transitório (110).

O rivaroxabano coadministrado com AAS, tem demonstrado uma elevada eficácia na prevenção de acontecimentos aterotrombóticos em doentes com doença arterial periférica ou doença arterial coronária. Também está indicado para a prevenção de acontecimentos aterotrombóticos após síndrome coronária aguda com biomarcadores cardíacos elevados, em combinação com AAS ou AAS mais clopidogrel ou ticlopidina (110,111).

ii. Propriedades Farmacocinéticas

O rivaroxabano é quase completamente absorvido e apresenta um rápido início de ação, atingindo concentrações máximas 2 a 4 horas após administração. Para uma dose de 10 mg, a biodisponibilidade oral de rivaroxabano é elevada, acima de 80%, e não é afetada pela ingestão de alimentos. Doses de 15 e 20 mg devem ser administradas com alimentos, que atrasam, mas aumentam a sua absorção (110,112).

Cerca de dois terços do fármaco é metabolizado no fígado pelos citocromos P450 (especialmente pelo CYP2J2 e CYP3A4) e por mecanismos independentes do CYP, enquanto um terço do fármaco é diretamente excretado pela via renal na sua forma inalterada. Dos metabolitos resultantes da degradação metabólica do rivaroxabano, metade é eliminada por via renal e metade por via fecal. Assim, a excreção do fármaco é feita predominantemente pela via renal, e, em menor grau, pelas vias fecal e biliar. De acordo com estudos *in vitro* e *in vivo*, os transportadores envolvidos na secreção renal ativa do rivaroxabano são a P-gp e a proteína de resistência do cancro da mama (BCRP, do inglês *Breast Cancer Resistance Protein*) (**Figura 1.17**) (109,110).

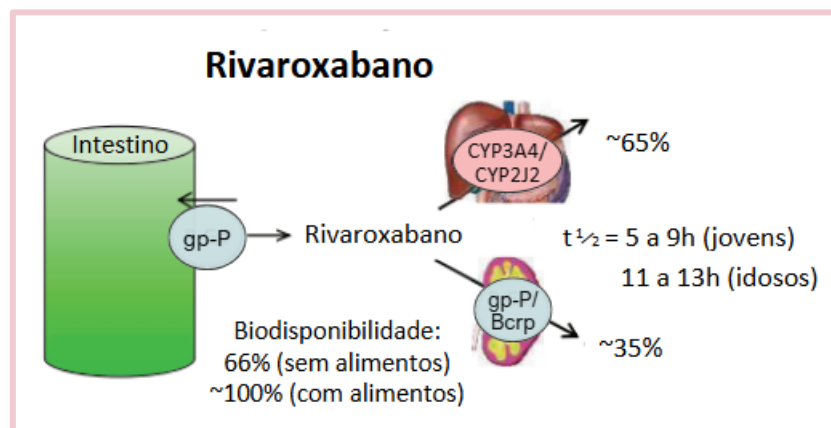


Figura 1.17 – Perfil farmacocinético do rivaroxabano. Adaptado de Steffel et al., 2021 (101)

iii. Interações Medicamentosas

A utilização de rivaroxabano não é recomendada em doentes a receber tratamento sistémico concomitante com antimicóticos azóis (p.ex. cetoconazol e itraconazol) ou inibidores da protease do vírus da imunodeficiência humana (como o ritonavir). Estas substâncias ativas são potentes inibidores tanto do CYP3A4, como da P-gp, podendo aumentar significativamente as

concentrações plasmáticas do rivaroxabano, e, conseqüentemente, o risco de hemorragia *major* (103,110).

As substâncias ativas que inibem fortemente apenas uma das vias de eliminação do rivaroxabano, como o CYP3A4 ou a P-gp, aumentam em menor grau as concentrações plasmáticas do fármaco, como é o caso da claritromicina, eritromicina e fluconazol (110).

Por outro lado, o uso concomitante de indutores potentes do CYP3A4, como a rifampicina, fenitoína, carbamazepina e compostos presentes no hipericão, pode reduzir as concentrações plasmáticas do rivaroxabano, comprometendo a sua efetividade. Assim sendo, a coadministração desses medicamentos deve ser feita com precaução (110).

Além disso, a coadministração de rivaroxabano com medicamentos que afetem a hemostase, como AINE, AAS, inibidores da agregação plaquetária, inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS) e inibidores da recaptção da serotonina e noradrenalina (IRSN), pode aumentar o risco de hemorragia. Estas interações requerem uma monitorização rigorosa e uma avaliação cuidadosa dos riscos e benefícios (110).

Além disso, o tratamento concomitante com quaisquer outros anticoagulantes é contraindicado, exceto em situações específicas, como a transição para um anticoagulante alternativo (110).

iv. Antagonista

O andexanet alfa é um agente de reversão específico para inibidores do fator Xa (rivaroxabano e apixabano). Este fármaco é uma forma recombinante da proteína humana FXa, modificada para não apresentar atividade enzimática. A modificação inclui a substituição da serina por uma alanina no sítio ativo, impedindo a clivagem e a ativação da protrombina pela molécula, e a remoção do domínio do ácido gama-carboxiglutâmico (Gla), eliminando a capacidade da proteína de formar o complexo de protrombinase. O andexanet alfa atua ao ligar-se aos inibidores do fator Xa, sequestrando-os e neutralizando a sua ação farmacológica (113).

Este medicamento é administrado por via intravenosa e obteve AIM em Portugal, em 2019. O andexanet alfa está indicado para doentes adultos tratados com um inibidor direto do fator Xa quando é necessário reverter a anticoagulação devido a hemorragias não controladas ou com risco de vida. Em caso de sobredosagem com rivaroxabano poderá também ser considerada a utilização de carvão ativado para reduzir a sua absorção (114).

v. Efeitos Indesejáveis

A segurança do rivaroxabano foi avaliada em treze estudos de fase III, sendo as reações adversas mais frequentemente notificadas as hemorragias, destacando-se a epistaxe (4,5%) e a hemorragia do trato gastrointestinal (3,8%) (110).

Devido ao seu mecanismo de ação, o rivaroxabano está associado a um risco acrescido de hemorragia, evidente ou oculta, de qualquer tecido ou órgão, que pode resultar em anemia pós-hemorrágica. Os sinais, sintomas e gravidade podem variar de acordo com a localização, grau e extensão da hemorragia (110).

Diversos ensaios clínicos e estudos observacionais concluíram que, embora o rivaroxabano apresente um perfil de segurança mais favorável do que a varfarina — com menor risco de hemorragia intracraniana e fatal —, encontra-se associado a um risco mais elevado de hemorragia gastrointestinal. Como tal, em doentes com risco de doença ulcerosa gastrointestinal, é recomendável adotar estratégias profiláticas adicionais para mitigar esse risco (110).

O risco de hemorragias pode estar aumentado em certos grupos de doentes, como aqueles com hipertensão arterial grave não controlada ou aqueles que estão em tratamento concomitante com medicamentos que afetam a hemostase. É ainda de notar que, o tratamento com rivaroxabano pode estar associado à menorragia em mulheres (110).

À semelhança do dabigatrano etexilato, doentes tratados com rivaroxabano podem experienciar sintomas como fraqueza, palidez, tonturas, cefaleias, edema, dispneia e choque, que se apresentam como manifestações de complicações hemorrágicas. Além disso, alguns doentes podem desenvolver síndrome compartimental associada à hipoperfusão e insuficiência renal secundária à nefropatia associada aos anticoagulantes. Em alguns casos, a anemia resultante de hemorragias pode levar a sintomas de isquémia cardíaca, como dor no peito ou angina (110).

1.3.2.2. Apixabano

O apixabano é um inibidor direto, reversível e altamente seletivo do fator Xa, com uma seletividade aproximadamente 30 000 vezes maior em relação a outras proteases da coagulação. Este medicamento, administrado por via oral, obteve AIM em Portugal em 2011, com o nome comercial Eliquis®.

i. Indicações

O apixabano está indicado no tratamento e prevenção da TVP e EP, e na prevenção do TEV em doentes adultos submetidos à artroplastia eletiva da anca ou joelho. Além disso, também é utilizado para reduzir o risco de AVC e embolismo sistêmico em doentes adultos com fibrilhação auricular não valvular (115).

ii. Propriedades Farmacocinéticas

O apixabano é rapidamente absorvido, apresentando concentrações máximas 3 a 4 horas após administração. A sua biodisponibilidade é de aproximadamente 50% e não é influenciada pela ingestão de alimentos. O apixabano apresenta uma farmacocinética linear com aumentos de exposição proporcionais à dose, para doses orais até 10 mg (115).

Uma percentagem significativa de apixabano permanece na corrente sanguínea, uma vez que apresenta uma elevada ligação às proteínas plasmáticas (87%). O tempo de semivida deste agente é de aproximadamente 12 horas (115).

A eliminação do apixabano envolve múltiplas vias, incluindo metabolismo, excreção renal e biliar e excreção intestinal direta. O apixabano é metabolizado principalmente pelo CYP3A4, com uma contribuição menor das enzimas CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 e 2J2. A excreção renal do apixabano foi aproximadamente 27% da depuração total, sendo o apixabano o DOAC com menor excreção renal (**Figura 1.18**) (115).

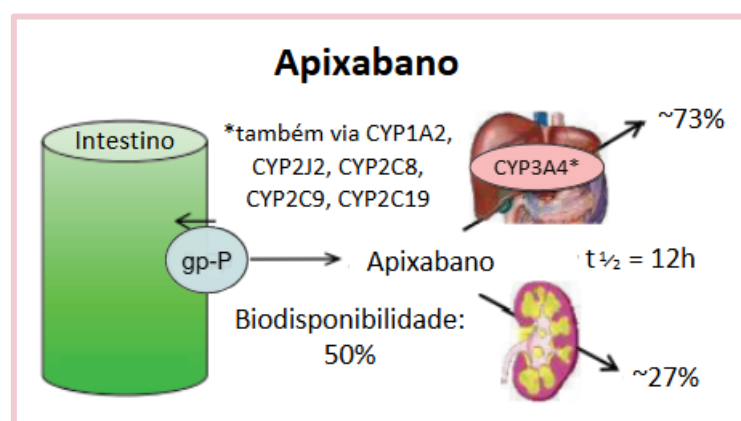


Figura 1.18 – Perfil farmacocinético do apixabano. Adaptado de Steffel et al., 2021 (101)

iii. Interações Medicamentosas

A utilização concomitante de apixabano com indutores potentes do CYP3A4 e da P-gp, como a carbamazepina, fenobarbital, rifampicina ou hipericão, pode reduzir significativamente as concentrações plasmáticas do fármaco. Por conseguinte, a sua coadministração deve ser feita com precaução (115).

Por outro lado, o uso de apixabano não é recomendado em doentes tratados com inibidores potentes do CYP3A4 e da P-gp, tais como antimicóticos azólicos (p.ex. cetoconazol, itraconazol, voriconazol e posaconazol) e inibidores da protease (como o ritonavir), uma vez que estes podem aumentar drasticamente as concentrações plasmáticas do apixabano (115).

Os inibidores moderados do CYP3A4 e os inibidores fracos da P-gp, como amiodarona, claritromicina, diltiazem, fluconazol, naproxeno, quinidina e verapamil, podem elevar as concentrações plasmáticas do apixabano; no entanto, o efeito é menos pronunciado. Assim sendo, não é necessário ajustar a dose de apixabano quando coadministrado com estes fármacos (115).

Em doentes com fibrilação auricular, o apixabano pode ser combinado com AAS e clopidogrel em situações clínicas específicas, como na síndrome coronária aguda. No entanto, essa coadministração deve ser feita com precaução uma vez que aumenta do risco de hemorragias *major*. Além disso, a coadministração de apixabano com outros anticoagulantes é contraindicada, devido ao risco acrescido de hemorragia (115).

iv. Antagonistas

Como referido anteriormente, a ação farmacológica do apixabano pode ser revertida pelo andexanet alfa. Além disso, a administração de carvão ativado também tem a capacidade de reduzir a absorção de apixabano (115).

v. Efeitos Indesejáveis

O perfil de segurança do apixabano foi estabelecido essencialmente através de sete ensaios clínicos de fase III. Reações adversas frequentes incluem hemorragia, contusões, epistaxe e hematoma. A hemorragia pode ocorrer em qualquer tecido ou órgão, e a sua gravidade pode variar consoante a sua localização, grau e extensão. Em doentes tratados com apixabano, a complicação hemorrágica mais comum é a anemia (115,116).

Outros efeitos adversos menos frequentes incluem: náusea, hematúria, hipotensão, aumento das transaminases séricas e hemoptise. Em casos raros o apixabano pode causar uma reação de hipersensibilidade (115).

No estudo ARISTOTLE¹³, que comparou o apixabano à varfarina na prevenção do AVC ou embolismo sistémico, o apixabano demonstrou uma taxa significativamente menor de hemorragias graves e intracranianas em comparação com a varfarina. Além disso, os indivíduos tratados com apixabano apresentaram uma menor taxa de mortalidade e um número reduzido de enfartes do miocárdio (117).

Em relação ao dabigatrano e rivaroxabano, o apixabano parece estar associado a um menor risco de hemorragia gastrointestinal, constituindo a opção mais segura em doentes com fatores de risco predisponentes para este tipo hemorragia. Além disso, alguns estudos indicam que o perfil de segurança do apixabano é superior ao do rivaroxabano e comparável ao do dabigatrano (118–120).

1.3.2.3. Edoxabano

O edoxabano é um inibidor direto, seletivo e reversível do fator Xa, que impede a formação de coágulos sanguíneos ao inibir a conversão de protrombina em trombina. Este medicamento obteve AIM em Portugal em 2015, sob o nome comercial Lixiana[®].

i. Indicações

O edoxabano está indicado na prevenção do TEV em doentes adultos submetidos à artroplastia eletiva da anca ou joelho, e no tratamento e prevenção da TVP e EP. Além disso, também é utilizado para reduzir o risco de AVC e embolismo sistémico em doentes adultos com fibrilhação auricular não valvular (121).

¹³ O estudo ARISTOTLE foi um ensaio clínico de fase III multicêntrico e randomizado que avaliou a eficácia e segurança do apixabano em comparação com a varfarina na prevenção do AVC ou embolismo sistémico em doentes com fibrilhação auricular. O estudo envolveu 18 201 participantes, que foram divididos para receber apixabano ou varfarina.

ii. Propriedades Farmacocinéticas

O edoxabano é administrado por via oral, possuindo uma biodisponibilidade de aproximadamente 62%. A sua absorção ocorre principalmente no intestino delgado e, à semelhança do apixabano, não é influenciada pela ingestão de alimentos. Este fármaco apresenta um rápido início de ação, obtendo concentrações máximas 1 a 2 horas após administração (121).

Dos inibidores do fator Xa, este fármaco é o que possui uma menor ligação às proteínas plasmáticas, sendo, por isso, o que apresenta um maior volume de distribuição (de aproximadamente 107 L) (121).

O edoxabano é metabolizado maioritariamente por hidrólise, mediada pela CES1, dando origem ao metabolito M4. Ao contrário do que se verifica com o rivaroxabano e com o apixabano, apenas uma ínfima parte do fármaco, cerca de 10%, é metabolizada hepaticamente por conjugação ou por oxidação através do CYP3A4. O edoxabano também é substrato do transportador de efluxo P-gp e o seu metabolito ativo é substrato do transportador de influxo OATP1B1. A depuração renal é responsável por metade da depuração total do edoxabano, enquanto o metabolismo e a secreção biliar são responsáveis pela outra metade. O tempo de semivida para a administração oral é de 10 a 14 horas (**Figura 1.19**) (121,122).

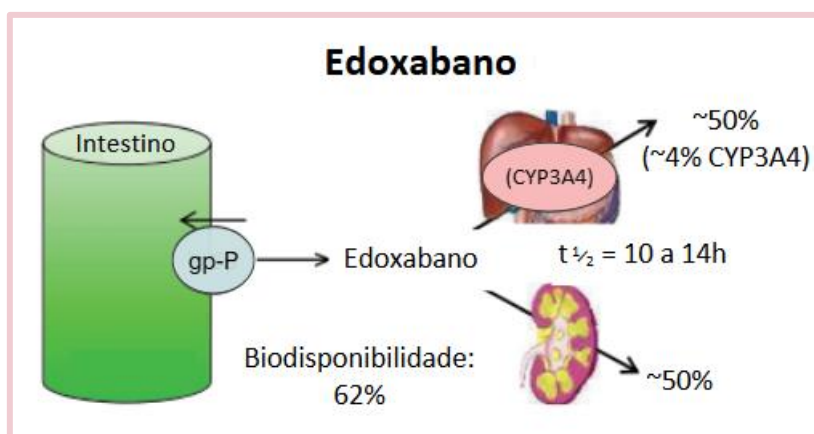


Figura 1.19 – Perfil farmacocinético do edoxabano. Adaptado de Steffel et al., 2021 (101)

iii. Interações Medicamentosas

Como o edoxabano sofre pouca metabolização pelo CYP3A4, as interações medicamentosas com esta enzima CYP são menos relevantes que as interações com a P-gp. Assim, é improvável

que os inibidores específicos do CYP3A4, isoladamente, alterem de forma significativa a ação do edoxabano (123,124).

A coadministração de edoxabano com inibidores da P-gp – como a ciclosporina, a dronedarona, a eritromicina e o cetoconazol – pode resultar num aumento significativo das concentrações plasmáticas do edoxabano, exigindo uma redução da dose para 30 mg uma vez ao dia. Outros inibidores da P-gp – como a quinidina, o verapamil, a amiodarona e a claritromicina – também podem afetar a exposição ao edoxabano; no entanto, a coadministração destes inibidores geralmente não requer ajuste na dose do edoxabano. Assim sendo, é essencial monitorizar cuidadosamente o doente de modo a assegurar a segurança e efetividade do tratamento (121).

O edoxabano deve ser utilizado com precaução quando coadministrado com indutores da P-gp, especialmente com a rifampicina. A rifampicina não só induz o citocromo P450 CYP3A4 e a P-gp, mas também inibe o transportador OATP1B1. Deste modo, a interação medicamentosa do edoxabano e dos seus metabolitos com a rifampicina pode simultaneamente diminuir a exposição ao edoxabano e aumentar a exposição aos seus metabolitos (125).

Medicamentos ou afeções que aumentam o esvaziamento gástrico e a motilidade intestinal têm o potencial de reduzir a dissolução e absorção do edoxabano, dado que este fármaco é predominantemente absorvido no trato gastrointestinal superior (121).

À semelhança do rivaroxabano e apixabano, existe um risco acrescido de hemorragia na coadministração de edoxabano com AINE, AAS, inibidores da agregação plaquetária, ISRS e IRSN (121).

iv. Antagonista

Atualmente, não existe nenhum antagonista autorizado no mercado para reverter o efeito anticoagulante do edoxabano, embora estudos pré-clínicos demonstrem a eficácia do andexanet alfa para este efeito (126).

v. Efeitos Indesejáveis

O perfil de segurança do edoxabano baseia-se em dois estudos de fase III e na experiência pós-comercialização. Embora o edoxabano apresente um perfil de segurança favorável na prevenção de eventos trombóticos, está associado a vários efeitos adversos, que vão desde reações graves com implicações profundas até reações ligeiras e controláveis (121,127).

As reações adversas mais frequentemente associadas ao edoxabano são hemorragia (especificamente epistaxe), anemia e hematúria. É de notar que, as hemorragias podem ocorrer em qualquer local, podendo ser graves, ou mesmo fatais (121).

Os efeitos adversos graves do edoxabano incluem hematoma epidural ou espinal, hemorragia *major*, trombocitopenia, angioedema e trombose associada à interrupção prematura do tratamento, enquanto os efeitos adversos leves do edoxabano compreendem hemorragia *minor*, anemia, erupção cutânea e elevação das transaminases. Doentes tratados com edoxabano podem ainda experienciar tonturas, cefaleias, náuseas ou dor abdominal (127).

O estudo ENGAGE AF-TIMI 48¹⁴ avaliou a eficácia e segurança do edoxabano em comparação com a varfarina em doentes com fibrilação auricular. Os resultados demonstraram que ambas as doses de edoxabano (30 mg e 60 mg) resultaram em taxas significativamente mais baixas de hemorragia e morte por causas cardiovasculares em relação à varfarina. Além disso, estudos adicionais demonstraram que o risco de hemorragia gastrointestinal com o edoxabano é inferior ao observado com o rivaroxabano e o dabigatrano, mas superior ao do apixabano (120,128).

1.3.3. Classificação ATC

A *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC) é um sistema de classificação de fármacos da *WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology* (WHOC), que classifica as substâncias ativas numa hierarquia com cinco níveis diferentes, de acordo com as suas propriedades terapêuticas e químicas.

Segundo a classificação ATC, os DOAC pertencem ao grupo de fármacos B (*Blood and Blood Forming*), que tem ação terapêutica no sangue e órgãos hematopoiéticos, inserindo-se, mais especificamente, no subgrupo dos agentes antitrombóticos (B01) (**Figura 1.20**) (129).

Dentro do grupo B01, os DOAC inserem-se no subgrupo B01A, dos agentes antitrombóticos. Os agentes antitrombóticos são fármacos utilizados no tratamento e profilaxia de eventos tromboembólicos, e estão subagrupados em: AVK, heparinas, inibidores da agregação plaquetária, enzimas, inibidores diretos da trombina, inibidores diretos do fator Xa e outros

¹⁴ O estudo ENGAGE AF-TIMI 48 foi um ensaio clínico de fase III concebido para avaliar a eficácia e segurança do edoxabano em comparação com a varfarina na prevenção do AVC e embolismo sistémico em doentes com fibrilhação auricular. Este estudo incluiu 21 105 participantes, os quais foram randomizados num dos seguintes grupos de tratamento: edoxabano 30 mg uma vez ao dia, edoxabano 60 mg uma vez ao dia ou varfarina.

agentes antitrombóticos (**Figura 1.21**). O código ATC para os inibidores diretos da trombina é "B01AE", enquanto os inibidores diretos do fator Xa são identificados pelo código "B01AF" (129).

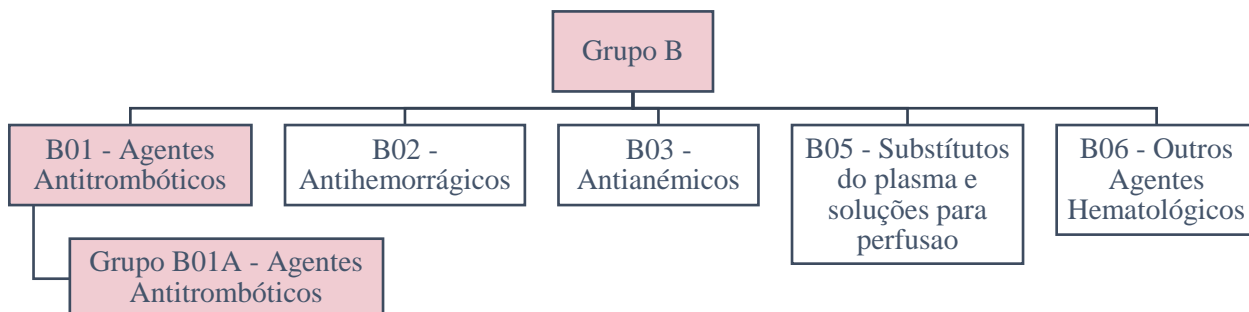


Figura 1.20 – Subgrupos do grupo B. Adaptado de WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, 2024 (129)

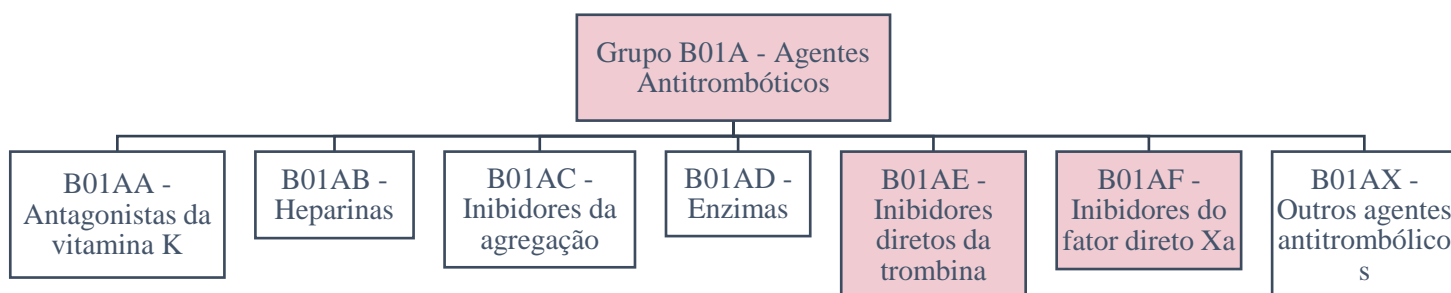


Figura 1.21 – Subgrupos do grupo B01A. Adaptado de WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, 2024 (129)

1.3.4. Monitorização Laboratorial

Apesar de não ser necessário monitorizar regularmente os DOAC, há casos em que a medição laboratorial do efeito anticoagulante destes fármacos pode ser útil, como o início do tratamento, o seguimento de um evento hemorrágico ou trombótico e a realização de procedimentos cirúrgicos (130).

Dada a crescente utilização destes anticoagulantes, é importante identificar os testes de monitorização laboratorial mais adequados para cada fármaco, de modo a aumentar a sua segurança na prática clínica. A escolha do teste de monitorização deve considerar a

disponibilidade imediata do teste, a linearidade da resposta do teste ao aumento da dose do fármaco e a possibilidade de padronização (130).

Os parâmetros de hemostasia, como o TTPa, o TP e o TT, podem ser afetados de forma diferente dependendo do DOAC (**Tabela 1.7**). Por conseguinte, embora sejam úteis em determinadas situações clínicas, geralmente não são indicados para monitorizar diretamente os DOAC. Não obstante, sugere-se que cada laboratório conheça a sensibilidade dos seus próprios testes de TP e TTPa ao dabigatrano, rivaroxabano, apixabano e edoxabano, de modo a conseguir interpretar os seus resultados (131).

Tabela 1.7 - Impacto esperado dos DOAC nos parâmetros de coagulação de rotina. Adaptado de Steffel et al., 2021 (101)

	Dabigatrano	Rivaroxabano	Apixabano	Edoxabano
Tempo de protrombina (TP)	(↑)	↑	(↑)	↑
Tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa)	↑↑(↑)	(↑)	(↑)	(↑)
Tempo de trombina	↑↑↑↑	-	-	-

Saliente-se que, o consenso para a monitorização dos DOAC é a utilização de testes de coagulação ou cromogénicos com calibradores e controlos padrão específicos (131).

De seguida, são descritos os principais testes disponíveis nos laboratórios para monitorizar o dabigatrano, rivaroxabano, apixabano e edoxabano.

A) Monitorização do Dabigatrano

Os testes de coagulação mais recomendados para determinar a atividade anticoagulante do dabigatrano são o tempo de trombina diluído (TTd) e o tempo de ecarina, sendo aqueles que demonstram uma melhor correlação com concentrações plasmáticas do fármaco. O tempo de trombina (TT) também é um parâmetro muito sensível na avaliação da atividade do dabigatrano, no entanto, normalmente é preterido ao TTd, uma vez que o TTd quantifica a atividade anticoagulante do fármaco com uma maior precisão (132).

O dabigatrano pode prolongar tanto o TTPa, como o TP, contudo há uma fraca correlação entre estes parâmetros e a concentração do fármaco. Por este motivo, estes parâmetros são preteridos a outros que apresentem uma maior sensibilidade à atividade do dabigatrano (132).

B) Monitorização do Rivaroxabano, Apixabano e Edoxabano

Como esperado, o teste de coagulação mais recomendando na avaliação da atividade anticoagulante de qualquer inibidor direto do fator Xa é o anti-Xa, uma vez que este ensaio permite quantificar especificamente a atividade anti-Xa no plasma sanguíneo (132).

O TP pode ser usado na avaliação da atividade do rivaroxabano, ainda que com uma baixa sensibilidade, uma vez que apresenta uma relação linear com concentrações plasmáticas do fármaco. O TTPa, por outro lado, apresenta uma relação não linear com concentrações plasmáticas do rivaroxabano, não sendo a sua medição adequada na determinação da atividade anticoagulante deste fármaco (132).

O edoxabano também demonstrou ter alguma influência no prolongamento do TP, apresentando este parâmetro uma maior sensibilidade que o TTPa na determinação da atividade do fármaco. O mesmo não se verifica para o apixabano, dado que nenhum dos parâmetros TP e TTPa demonstrou ser útil na determinação da atividade do fármaco (132).

O tempo de trombina (TT) não é afetado na presença de nenhum dos inibidores diretos do fator Xa (132).

1.3.5. DOAC na Doença Renal Crónica

A doença renal crónica (DRC) é uma comorbilidade frequente nos doentes com fibrilhação auricular, uma vez que a fibrilhação auricular cria condições favoráveis à evolução da doença renal. Doentes com ambas estas doenças apresentam um maior risco de eventos tromboembólicos e hemorrágicos graves, o que torna o controlo e tratamento destas doenças desafiante (133,134).

Os benefícios da varfarina na prevenção do AVC e na redução da mortalidade em doentes com fibrilhação auricular e DRC leve e moderada estão bem estabelecidos. No entanto, faltam dados robustos que evidenciem a sua eficácia e segurança em doentes com DRC grave e em estágio terminal. Além disso, o uso de varfarina tem sido associado a um risco acrescido de calcificação

vascular (especialmente em doentes com doença renal terminal em diálise) e de nefropatia associada aos anticoagulantes orais¹⁵, não só em doentes com compromisso renal prévio, mas também naqueles sem doença renal preexistente (133,135).

As orientações atuais recomendam a utilização preferencial dos DOAC relativamente aos AVK na DRC ligeira e moderada (estádios 1 a 3). O uso de DOAC em doentes com DRC nos estádios 4 e 5 está menos bem caracterizado, principalmente devido a exclusão desses doentes dos ensaios clínicos (136).

O uso de DOAC em doentes com comprometimento renal deve ser precedido da avaliação da função renal, sendo estes fármacos parcialmente eliminados pelos rins. Após avaliação da função renal (estimada preferencialmente através da depuração de creatinina), deve escolher-se o DOAC e a dose mais adequados (133).

O dabigatrano é extensamente excretado pelos rins, estando contraindicado em doentes com insuficiência renal grave. Já em doentes com compromisso renal moderado, com uma depuração de creatinina compreendida entre 30 e 50 mL/min e um risco elevado de hemorragia, sugere-se a redução da dose do fármaco (101).

Apesar do apixabano ser o DOAC com menor excreção renal, a sua efetividade e segurança em doentes com insuficiência renal continuam a ser controversas. Assim sendo, as recomendações para a dosagem de apixabano com base na função renal não são concordantes entre a FDA (*Food and Drug Administration*) e a EMA (*European Medicines Agency*). Enquanto a EMA contraindica a utilização de apixabano em doentes com insuficiência renal em estadio terminal e sugere o ajuste da dose na insuficiência renal grave, a FDA não sugere nem a contraindicação, nem o ajuste de dose do apixabano em doentes com função renal comprometida (incluindo naqueles que se encontram em estadio terminal) (137–139).

Não obstante, ambas as recomendações, europeia e americana, sugerem uma redução da dose de apixabano para 2,5 mg duas vezes ao dia, em doentes que apresentem duas das seguintes características: idade igual ou superior a 80 anos, peso corporal igual ou inferior a 60 kg e creatinina sérica igual ou superior a 1,5 mg/dL (137).

Além do apixabano, regimes de dose reduzida de rivaroxabano e edoxabano também foram aprovados para doentes com insuficiência renal grave. Além disso, é importante salientar que,

¹⁵ A nefropatia associada aos anticoagulantes orais é um subtipo de lesão renal aguda provavelmente subdiagnosticado, causado por anticoagulação excessiva, com potencial irreversibilidade e associado a aumento da mortalidade.

a dose de edoxabano deve ser reduzida em doentes com um peso corporal inferior a 60 kg ou em tratamento concomitante com inibidores fortes da P-gp (101).

Foram levantadas preocupações sobre o aumento do risco de AVC em doentes tratados com edoxabano com uma depuração da creatinina superior a 95 mg/mL. No entanto, uma análise *post-hoc* do ensaio ENGAGE AF, assim como outros estudos subsequentes, demonstraram que o uso de edoxabano permaneceu seguro e eficaz em doentes com função renal intacta. Assim, as recomendações europeias autorizam o uso do edoxabano nestes doentes, após uma avaliação cuidadosa do risco tromboembólico e hemorrágico (137).

A falta de consenso entre as recomendações atualmente disponíveis destaca a necessidade urgente de diretrizes clínicas definitivas que orientem a tomada de decisões relativas ao uso de DOAC na insuficiência renal avançada. Até lá, os médicos devem adotar uma abordagem personalizada, ponderando os riscos e benefícios associados à anticoagulação (140).

Na **Figura 1.22** encontra-se um resumo das recomendações de utilização do dabigatrano, rivaroxabano, edoxabano e apixabano na doença renal crónica.

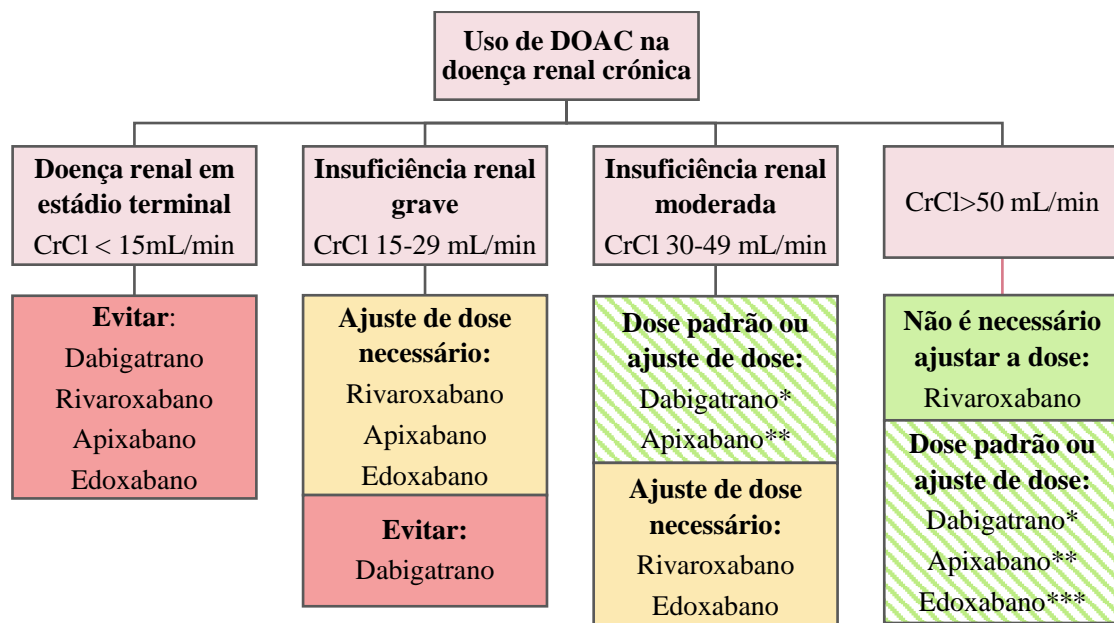


Figura 1.22 – Recomendações de utilização dos DOAC na doença renal crónica, segundo a EMA. Adaptado de Ioannou et al., 2024 (137). (*) Ajuste da dose depende do seguinte: idade ≥ 80 anos, uso concomitante de verapamil e avaliação individual do risco tromboembólico e hemorrágico; (**) Ajuste da dose em doentes com duas das seguintes características: idade ≥ 80 anos, peso corporal ≤ 60 kg e creatinina $\geq 1,5$ mg/dL; (***) Ajuste da dose em doentes com peso ≤ 60 kg ou em uso concomitante de inibidores da P-gp.

1.3.6. DOAC na Doença Hepática

A doença hepática avançada está associada a um aumento do risco de hemorragia e também pode apresentar-se como um distúrbio pró-trombótico. Além disso, a disfunção hepática pode reduzir a depuração plasmática de fármacos eliminados por biotransformação e/ou excreção biliar, além de afetar a ligação às proteínas plasmáticas, influenciando os processos de distribuição e eliminação (133,141).

O uso de AVK em doentes com doença hepática avançada apresenta-se como um desafio, devido à elevação intrínseca dos valores de INR nesta doença, o que dificulta a seleção da dosagem adequada. Os DOAC são uma alternativa promissora para o tratamento da fibrilhação auricular e do TEV em indivíduos com doença hepática, com base em evidência que demonstra uma eficácia pelo menos equivalente e uma melhor segurança, em comparação à varfarina (133,137).

A utilização de DOAC em doentes com insuficiência hepática é orientada pelo sistema de classificação de Child-Pugh (**Tabela 1.8**). A pontuação de Child-Pugh baseia-se na presença de resultados clínicos (grau de encefalopatia e ascite) e bioquímicos (albumina, bilirrubina, INR) anormais para avaliar a gravidade da cirrose e prever a mortalidade (142).

Todos os DOAC podem ser considerados em doentes com insuficiência hepática ligeira (Child-Pugh classe A), sem quaisquer ajustes de dose. No entanto, o rivaroxabano não deve ser utilizado em doentes com fibrilhação auricular e cirrose hepática classe B na classificação Child-Pugh, devido a um aumento de mais do dobro na exposição ao fármaco nestes doentes. Os restantes DOAC podem ser utilizados com precaução em doentes com cirrose classe B na classificação Child-Pugh (133).

Doentes com doença hepática ativa, como cirrose, ou com elevação persistente das enzimas hepáticas ou de bilirrubina, foram excluídos nos principais ensaios clínicos referentes ao uso de DOAC na fibrilhação auricular. Por este motivo, os quatro DOAC estão contraindicados em doentes com doença hepática associada a coagulopatia e risco hemorrágico clinicamente relevante, incluindo doentes cirróticos classe C na classificação Child-Pugh (133).

Tabela 1.8 - Recomendações para o uso de DOAC com base no grau de comprometimento hepático.
Adaptado de de Steffel et al., 2018 (133)

Classe de Child-Turcotte-Pugh	Dabigatran	Rivaroxabano	Apixabano	Edoxabano
A	Não é necessário reduzir a dose	Não é necessário reduzir a dose	Não é necessário reduzir a dose	Não é necessário reduzir a dose
B	Usar com precaução	Contraindicado	Usar com precaução	Usar com precaução
C	Contraindicado	Contraindicado	Contraindicado	Contraindicado

1.3.7. Influência da Massa Corporal na Efetividade e Segurança dos DOAC

A variação da massa corporal pode provocar várias alterações fisiológicas que afetam profundamente o perfil farmacocinético dos fármacos. Na obesidade, o débito cardíaco e o fluxo sanguíneo hepático e renal aumentam, verificando-se um aumento da depuração total dos fármacos administrados. Como resultado do aumento da depuração, os doentes obesos podem apresentar concentrações plasmáticas de DOAC abaixo do desejado, comprometendo a efetividade do tratamento e aumentando o risco de eventos tromboembólicos (133).

Por outro lado, a baixa massa corporal pode aumentar a exposição a qualquer DOAC, aumentando assim o risco de hemorragia. Além disso, doentes com baixa massa corporal apresentam frequentemente outras doenças e comorbidades, tais como idade avançada, fragilidade, cancro e insuficiência renal, que aumentam a predisposição a efeitos indesejáveis. Nestes doentes, a medição da função renal desempenha um papel importante na avaliação do uso de DOAC, uma vez que é comumente superestimada, devido à redução da massa muscular. Como tal, é necessário um cuidado especial ao anticoagular doentes com uma baixa massa corporal (101,143).

Atualmente, a evidência disponível ainda não é suficientemente robusta no que respeita ao uso de DOAC em doentes obesos ou com baixa massa corporal. No entanto, o *Scientific and Standardization Committee* da *International Society on Thrombosis and Haemostasis* desenvolveu um conjunto de orientações para o uso de DOAC em doentes com obesidade, atualizado em 2021 (144).

De acordo com as orientações supramencionadas (145):

- O uso de qualquer DOAC em doentes com um índice de massa corporal (IMC) ≤ 40 kg/m² ou peso ≤ 120 kg é considerado apropriado;
- Doses padrão de rivaroxabano ou apixabano são opções adequadas no tratamento e prevenção de TEV em doentes com IMC > 40 kg/m² ou peso > 120 kg;
- Não é recomendado o uso de dabigatrano ou edoxabano no tratamento e prevenção de TEV em doentes com IMC > 40 kg/m² ou peso > 120 kg, devido à evidência que associa o uso do dabigatrano a piores resultados clínicos, e à falta de dados suficientes que sustentem a recomendação do edoxabano nesses doentes.

O *International Society on Thrombosis and Haemostasis* não fez recomendações para o uso de DOAC em doentes com baixa massa corporal. Os DOAC que parecem apresentar uma melhor segurança em doentes com estas características são o apixabano e o edoxabano, no entanto, recomenda-se uma redução de dose.

O uso de dabigatrano em doentes com baixa massa corporal não é recomendado, dado que estudos observacionais sugeriram uma associação entre valores de IMC baixos ($< 23,9$ kg/m²) e uma maior incidência de eventos hemorrágicos. Além disso, doentes com estas características são mais propensos a desenvolver insuficiência renal, o que torna este fármaco uma opção menos segura. O uso de rivaroxabano para o tratamento de fibrilhação auricular não é recomendado em doentes com menos de 50 e 60 kg, devido à escassez de dados disponíveis sobre a sua utilização nesses doentes (101).

Na **Figura 1.23**, apresenta-se um conjunto de recomendações para o uso de DOAC em doentes com excesso ou déficit de massa corporal.

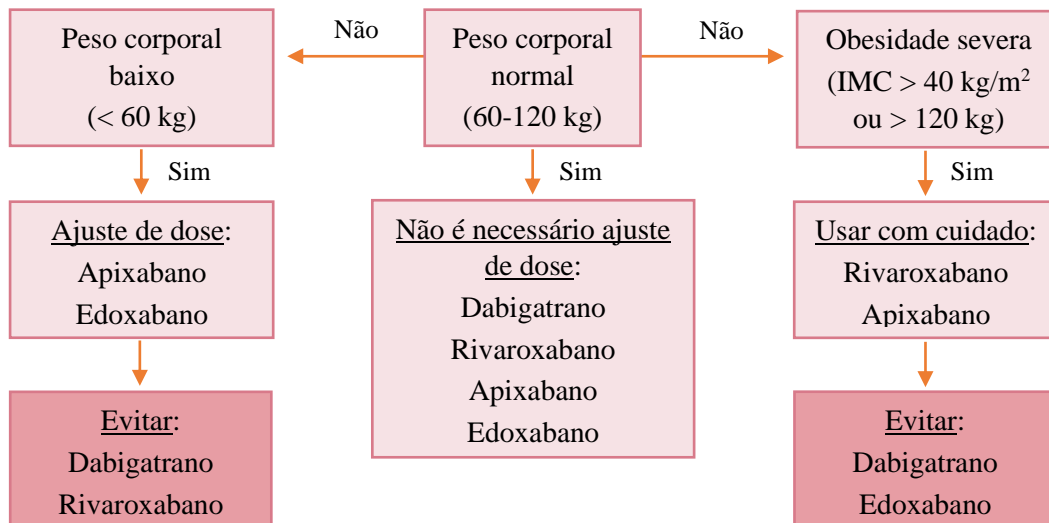


Figura 1.23 – Recomendações para o uso de DOAC em doentes com excesso ou défice de massa corporal. Adaptado de Chen et al., 2020 (135)

C. Biomarcadores Farmacogenômicos

1. Farmacogenética, Farmacogenômica e Medicina Personalizada

Nas palavras de Hipócrates, “A arte [medicina] tem três fatores: a doença, o doente e o médico”. Nesta célebre citação, Hipócrates alude ao facto de cada doente ser único e da doença poder manifestar-se de forma diferente para cada doente, devendo ser tratada de forma personalizada, ou seja, adaptada ao doente em particular. No entanto, embora se reconheça a singularidade de cada doente e a necessidade de adaptar o tratamento às suas particularidades, a medicina tem apresentado uma tendência para ver os doentes como grupos e não como indivíduos, estratificando os protocolos de tratamento de acordo com os subtipos de doença (146).

Nos dias de hoje, a medicina continua a evoluir rapidamente, sendo impulsionada principalmente pelos avanços tecnológicos e pela evolução do conhecimento científico, especialmente nas áreas da biologia e da genética humanas. Posto isto, é importante relembrar o conceito de “arte médica”, que transcende a mera aplicação de protocolos padronizados, considerando a individualidade de cada doente e reconhecendo a complexidade de cada caso clínico. A verdadeira essência da medicina reside na capacidade do médico aliar o conhecimento científico com a sensibilidade humana, utilizando as ferramentas tecnológicas disponíveis para complementar a sua avaliação individualizada e promover um cuidado holístico e personalizado (146).

A medicina personalizada é uma área inovadora e emergente nos cuidados de saúde, que considera a informação genética, clínica e ambiental única de cada indivíduo para diagnosticar, prevenir e tratar doenças. Esta abordagem resulta da evolução da medicina numa era biotecnológica e rica em dados, oferecendo uma alternativa valiosa à abordagem tradicional de "tentativa e erro". Além de melhorar os resultados clínicos, a medicina personalizada também permite reduzir os custos em saúde e evitar tratamentos desnecessários (147,148).

A investigação farmacogenética surgiu da observação de que nem todos os indivíduos respondem da mesma forma ao mesmo medicamento, e que essas diferenças podem ser explicadas, de forma significativa, por características genéticas individuais. Assim, a farmacogenética é definida como a área que estuda a forma como as variações genéticas

interindividuais influenciam a variação da resposta aos fármacos. A farmacogenómica, por sua vez, pretende compreender não só como as variações na expressão de genes influenciam a resposta variável a fármacos, mas também como outras "ómicas" contribuem para essa variabilidade (149).

Existe uma grande variabilidade interindividual na resposta a fármacos, tanto em termos de efetividade como de segurança, que se deve, em parte, a características hereditárias do genoma. Consequentemente, podem existir subpopulações de doentes com perfis de benefício/risco distintos (150).

Ao identificar subpopulações com uma sensibilidade aumentada ou diminuída a um determinado medicamento, é possível personalizar o tratamento para maximizar os benefícios e minimizar os riscos. Nesse contexto, a farmacogenómica constitui uma ferramenta essencial da medicina personalizada, permitindo selecionar o tratamento mais adequado para cada doente ou grupos de doentes, com base no seu fenótipo e genótipo (**Figura 1.24**) (149).

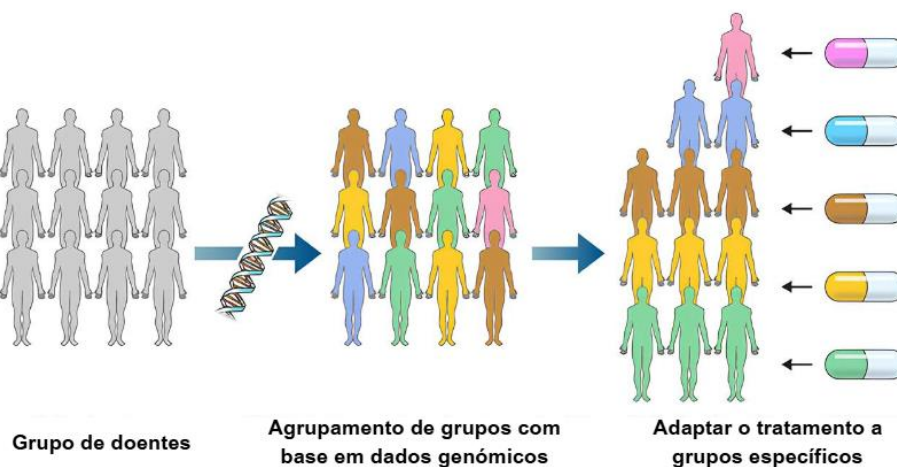


Figura 1.24 – Medicina personalizada baseada na informação genética. Adaptado de Kim et al., 2020 (150)

2. Biomarcadores

Ao longo dos anos, vários autores têm feito sugestões para definir o termo “biomarcador”. No entanto, uma definição que compreenda claramente todas as dimensões desse conceito é difícil de estabelecer. Segundo a MeSH (*Medical Subject Headings*), a definição de biomarcadores é:

“Measurable and quantifiable biological parameters (e.g., specific enzyme concentration, specific hormone concentration, specific gene phenotype distribution in a population, presence of biological substances) which serve as indices for health- and physiology-related assessments, such as disease risk, psychiatric disorders, ENVIRONMENTAL EXPOSURE and its effects, disease diagnosis; METABOLIC PROCESSES; SUBSTANCE ABUSE; PREGNANCY; cell line development; EPIDEMIOLOGIC STUDIES; etc.”.

O uso de biomarcadores na prática clínica é uma forma simples e pouco dispendiosa de prever um resultado, ou também designado *endpoint* clínico. Além disso, os biomarcadores apresentam a vantagem de poderem ser repetidamente avaliados num curto intervalo de tempo (151).

Um biomarcador pode satisfazer vários critérios para diferentes usos, podendo ser definido de acordo com a sua aplicabilidade. Assim sendo, é importante gerar evidência para cada definição (151). A **Tabela 1.9** ilustra alguns exemplos de biomarcadores utilizados na individualização da terapêutica.

Tabela 1.9 – Exemplos de biomarcadores e a sua aplicabilidade. Adaptado de Aronson et al., 2017 (152)

Biomarcador	Tratamento ou condição
Concentração de um fármaco	Antibióticos aminoglicosídeos, digoxina, lítio, fenitoína
Tiroxina	Hipotiroidismo, hipertirodismo
Glucose	Diabetes
Hemoglobina glicada	Diabetes
Lípidos séricos	Dislipidemias
Intervalo QT	Fármacos antiarrítmicos
Razão Normalizada Internacional	Varfarina
Pressão Arterial	Hipertensão

A descoberta e uso de biomarcadores são fundamentais na medicina personalizada, permitindo estabelecer diagnósticos precisos, avaliar o estadió da doença, selecionar o tratamento mais adequado para cada doente e prever resultados clínicos. A identificação de biomarcadores específicos que preveem a resposta de um doente a determinados tratamentos permite evitar a

administração de fármacos que possam representar problemas de segurança ou de falta de efetividade. Isso não só melhora os resultados clínicos, minimizando a progressão da doença e reduzindo a incidência de efeitos adversos, como também promove uma gestão mais eficiente dos recursos de saúde (145).

Um erro comum na avaliação de biomarcadores é presumir que a correlação entre o nível medido de um biomarcador e um resultado clínico implica que o biomarcador é um indicador válido para esse resultado. Para que um biomarcador seja considerado um indicador confiável, ele deve não só estar correlacionado com o resultado clínico, mas também ser capaz de explicar as alterações nesse resultado (153).

2.1. Classificação dos Biomarcadores

O recurso *Biomarkers, Endpoints, and other Tools* (BEST) inclui um glossário que clarifica definições importantes e descreve algumas das relações hierárquicas, conexões e dependências entre os termos que contém. Ademais, inclui exemplos das várias categorias de biomarcadores e as suas aplicações, enquanto diferencia biomarcadores de avaliações clínicas. Segundo o BEST, os biomarcadores estão classificados em sete categorias (**Figura 1.25**) (154).

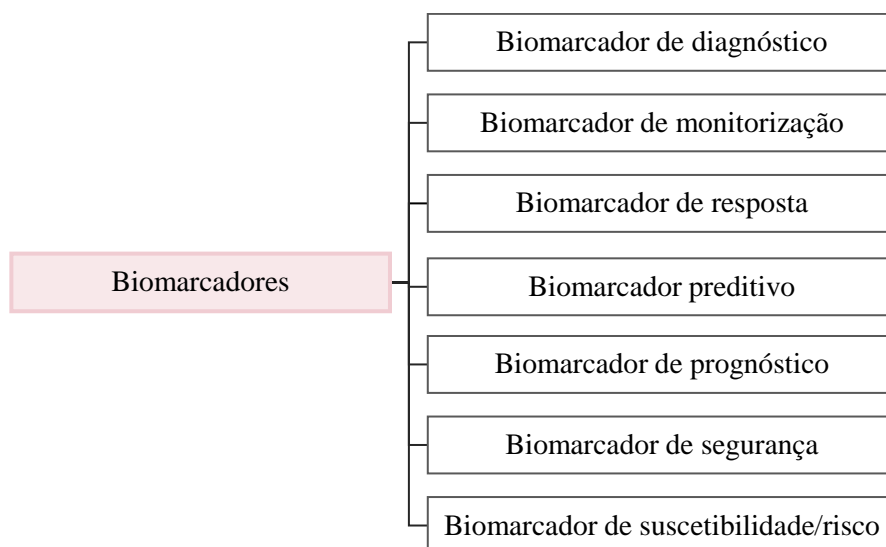


Figura 1.25 – Classificação dos biomarcadores segundo o recurso BEST

Em seguida, apresenta-se uma breve descrição de cada categoria de biomarcadores (154):

- i) **Biomarcador de Diagnóstico:** deteta ou confirma a presença de uma doença ou condição de interesse, ou identifica um indivíduo com um subtipo da doença;

- ii) **Biomarcador de Monitorização:** medido repetidamente para avaliar o estado de uma doença ou condição médica, ou para evidenciar a exposição a um produto médico ou agente ambiental;
- iii) **Biomarcador de Resposta:** indica a ocorrência de uma resposta biológica, potencialmente benéfica ou prejudicial, após exposição a um produto médico ou agente ambiental. Existem dois tipos de biomarcadores de resposta:
 - **Biomarcador Farmacodinâmico:** reflete a atividade biológica de um produto médico ou agente ambiental sem necessariamente tirar conclusões sobre a efetividade ou o resultado da doença;
 - **Biomarcador que substitui um *Endpoint* Clínico:** utilizado em ensaios clínicos como um substituto de uma medida direta de como um doente se sente, funciona ou sobrevive. Este biomarcador não mede diretamente o benefício clínico, mas prevê-o com base em evidência epidemiológica, terapêutica ou fisiopatológica;
- iv) **Biomarcador Preditivo:** identifica indivíduos ou grupos de indivíduos mais propensos a sofrer um efeito favorável ou desfavorável após a exposição a um produto médico ou agente ambiental;
- v) **Biomarcador de Prognóstico:** estima a probabilidade de um evento clínico, recorrência ou progressão da doença em doentes que possuem a doença ou condição médica de interesse;
- vi) **Biomarcador de Segurança:** avaliado antes ou depois da exposição a um produto médico ou agente ambiental para determinar o risco de efeitos adversos, bem como da sua gravidade;
- vii) **Biomarcador de Suscetibilidade/Risco:** indica a probabilidade de um indivíduo desenvolver uma doença ou condição médica antes de apresentar sinais clínicos evidentes dessa doença ou condição.

2.2. Aplicações dos Biomarcadores

Os biomarcadores podem ter diversas utilizações, tais como (152):

- Rastrear doenças;
- Caracterizar doenças;

- Diagnosticar, estadiar e monitorizar doenças;
- Indicar o prognóstico;
- Individualizar intervenções terapêuticas, ao monitorizar a resposta a determinados fármacos ou prever os seus efeitos;
- Realizar a gestão de risco;
- Identificar tipos de células.

Os biomarcadores são também amplamente utilizados na descoberta e desenvolvimento de novos fármacos (152):

- Como alvos para o rastreio de compostos durante a descoberta de fármacos;
- Como *endpoints* para estudos farmacodinâmicos;
- No estudo da relação entre a concentração ou dose de um fármaco e o seu efeito;
- Para medir a eficácia em ensaios clínicos;
- Para ajudar a definir os efeitos adversos das moléculas candidatas a fármacos.

2.3. Biomarcadores Farmacogenómicos

Biomarcadores genómicos são características presentes no DNA (ácido desoxirribonucleico) ou no RNA (ácido ribonucleico) que revelam informação sobre processos biológicos normais, processos patogénicos ou respostas a intervenções terapêuticas. Esses biomarcadores podem incluir a identificação de características estruturais dessas moléculas ou a avaliação da expressão, da função ou da regulação de um gene (155).

As características associadas ao DNA que podem ser consideradas biomarcadores genómicos incluem (155):

- | | |
|--|--|
| • Polimorfismos de nucleótido único; | • Supressões ou inserções de nucleótido(s); |
| • Variabilidade na repetição de sequências curtas; | • Rearranjos citogenéticos, p.ex. translocações, duplicações, deleções ou inversões; |
| • Modificações do DNA, p.ex. metilação; | • Variações do número de cópias. |

As características associadas ao RNA incluem (155):

- Variações na sequência de RNA;
- Níveis de expressão do RNA;
- Níveis de microRNA;
- Processamento do RNA, p.ex. edição e *splicing*.

A maioria das variações na sequência do DNA resulta de polimorfismos de nucleótido único (SNP, do inglês *single-nucleotide polymorphisms*), que se caracterizam pela substituição de um único nucleótido numa posição específica do genoma. Estas variações ocorrem, em média, a cada 100 a 300 pares de bases e representam 90% de todas as variações genéticas humanas. A localização dos SNP em relação a um gene específico pode influenciar a função do gene, especialmente quando ambos os alelos são afetados. Assim sendo, um dos objetivos dos testes farmacogenéticos é a identificação de indivíduos heterozigóticos e homozigóticos para estas variantes genéticas (156).

A variabilidade genética nos genes que codificam proteínas essenciais na resposta aos fármacos, denominados farmacogenes, pode resultar em: (i) níveis de exposição ao fármaco excessivamente elevados ou reduzidos; (ii) maior produção de metabolitos tóxicos; (iii) aumento ou diminuição das interações com o alvo do fármaco; ou (iv) ativação do sistema imunológico, que pode desencadear reações idiossincráticas ao fármaco (157).

A variabilidade genética explica uma parte significativa (cerca de 20 a 40%) da variação na resposta a fármacos, tornando crucial a integração de biomarcadores farmacogenómicos na prática clínica. Os biomarcadores farmacogenómicos estão maioritariamente localizados nos genes que codificam enzimas envolvidas no metabolismo dos fármacos, bem como nos seus transportadores e alvos terapêuticos (155,158).

2.3.1. Biomarcadores Farmacogenómicos no Tratamento com DOAC

Os DOAC têm demonstrado uma elevada eficácia no tratamento e na prevenção de eventos tromboembólicos, sendo amplamente utilizados em diversas condições clínicas. No entanto, a variabilidade interindividual na resposta a esses fármacos é significativa, podendo resultar num risco acrescido de efeitos adversos, incluindo hemorragias e complicações tromboembólicas. Um dos principais fatores que contribuem para essa variabilidade é a variação genética nos genes envolvidos na ativação, metabolismo e transporte dos DOAC (**Figura 1.26**).

Estudos focados em genes candidatos, bem como estudos de associação genômica ampla (GWAS, do inglês *Genome-Wide Association Study*), têm sido realizados com o objetivo de avaliar a influência de variantes genéticas na farmacocinética dos DOAC e nos resultados clínicos. Esses estudos identificaram variantes relevantes em vários genes-chave que desempenham papéis cruciais na resposta ao tratamento com DOAC. Entre os genes identificados, destacam-se o *CES1*, o *ABCB1*, o *ABCG2*, o *CYP3A4* e o *CYP3A5* (159).

No entanto, apesar da existência de evidência sólida que associa a variabilidade genética às concentrações plasmáticas dos DOAC, a validação dessa associação em relação aos resultados clínicos ainda não está completamente estabelecida. Apesar disso, a investigação contínua e o desenvolvimento nesta área oferecem um potencial significativo para a personalização do tratamento com DOAC (160,161).

A farmacocinética e a farmacodinâmica dos DOAC também são influenciadas por interações medicamentosas, especialmente quando são administrados indutores ou inibidores da P-gp e/ou do CYP3A4 (162).

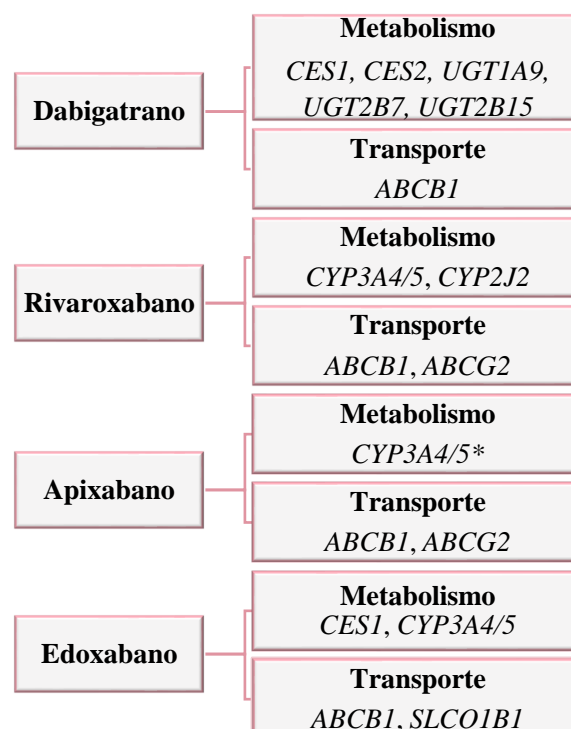


Figura 1.26 – Genes que codificam as principais enzimas e transportadores envolvidos na farmacocinética dos DOAC. (*) As enzimas *CYP1A2*, *CYP2C8*, *CYP2C9*, *CYP2C19* e *CYP2J2* têm menores contribuições para a metabolização do fármaco

- **CES1 e CES2**

Os genes *CES1* e *CES2* estão localizados no cromossoma 16 e contêm 14 e 12 exões, respetivamente. As enzimas codificadas por estes genes desempenham papéis fundamentais na ativação do dabigatrano, sendo responsáveis pela hidrólise do pró-fármaco. Após administração oral, o dabigatrano etexilato é primeiramente metabolizado no intestino pela carboxilesterase 2 (CES2), que o converte no seu metabolito intermediário, o éster etílico de dabigatrano (M2). Posteriormente, o M2 é convertido no metabolito ativo final, o dabigatrano, pela carboxilesterase 1 (CES1) no fígado. Além disso, a enzima CES1 também está envolvida no metabolismo do edoxabano, convertendo-o no metabolito M4 (162,163).

Em humanos, a CES1 é a hidrolase mais abundantemente expressa no fígado, contribuindo com 80–95% da atividade hidrolítica hepática total. Já foram descritos 2 000 polimorfismos no gene que codifica a enzima CES1. Entre eles, os SNP rs2244613, rs8192935 e rs71647871 têm sido associados a variações farmacocinéticas do dabigatrano. Os dois primeiros SNP estão em desequilíbrio de ligação¹⁶ incompleto, e o seu impacto na expressão ou atividade da CES1 ainda não foi claramente estabelecido. Por outro lado, o SNP rs71647871 causa uma perda de função da CES1 ao substituir uma das três glicinas no local ativo da enzima por um glutamato. Estes três SNP estão associados a uma menor exposição sistémica ao dabigatrano, reduzindo assim o risco de hemorragia (162,164).

É possível que as variações no gene *CES1* possam afetar a farmacocinética e/ou farmacodinâmica do edoxabano, uma vez que poderão alterar a taxa de formação do metabolito M4. No entanto, o impacto destas variantes na resposta a este fármaco encontra-se ainda pouco estudado.

Ademais, é relevante destacar que a expressão da CES1 é mais elevada nas mulheres do que nos homens, e tende a aumentar com a idade. Além disso, foram também observadas variações significativas na distribuição dos genótipos dos polimorfismos no gene *CES1* entre diferentes populações, com diferenças notáveis entre asiáticos e europeus. Esta variabilidade genotípica pode impactar a resposta ao dabigatrano, ressaltando a importância de considerar diferenças entre grupos populacionais na prática clínica (164,165).

¹⁶ O desequilíbrio de ligação ocorre quando alelos específicos de variantes genéticas coocorrem no mesmo haplótipo com uma frequência maior do que a esperada pelo acaso.

- **UGT1A9, 2B7 e 2B15**

Uma das vias de eliminação do dabigatrano é a sua glucuronidação mediada pelas enzimas UGT1A9, UGT2B7 e UGT2B15. Entre estas enzimas, a UGT2B15 destaca-se como a principal isoforma envolvida na glucuronidação do dabigatrano. Os genes das famílias *UGT1A* e *UGT2B* são altamente polimórficos e as suas variantes genéticas podem influenciar a farmacocinética dos fármacos que metabolizam (166).

Embora o impacto dos polimorfismos nos genes *UGT1A9*, *UGT2B7* e *UGT2B15* na exposição sistémica ao dabigatrano ainda tenha sido pouco estudado, é possível que novos estudos venham a revelar um efeito relativamente modesto dessas variantes na farmacocinética do fármaco. Isso deve-se ao facto de essas enzimas estão envolvidas na formação de conjugados farmacologicamente ativos, mas apenas numa pequena proporção do metabolismo total do dabigatrano (3,162).

- **ABCB1**

O gene *ABCB1*, também conhecido como *MDR1* (*multidrug resistance 1*), codifica a P-gp, uma bomba de efluxo pertencente à superfamília de transportadores ABC. A P-gp desempenha um papel crucial na absorção, distribuição e eliminação de diversos fármacos, incluindo os DOAC. Além disso, a P-gp tem sido associada à resistência a múltiplos fármacos (167).

O gene *ABCB1* está localizado no cromossoma 7 e contém 29 exões. Os polimorfismos mais comuns são rs1128503 (c.1236C>T), rs2032582 (c.2677G>T), rs1045642 (3435C>T) e rs4148738 (intrónico no promotor, A>G). Os três primeiros SNP apresentam desequilíbrio de ligação e formam vários haplótipos¹⁷, assim como os polimorfismos rs1045642 e rs4148738, que também estão em desequilíbrio de ligação. Esses polimorfismos influenciam a farmacocinética de diversos fármacos substratos da P-gp (162).

A síntese de mRNA (RNA mensageiro) também é sinergicamente regulada por variações epigenéticas no gene *ABCB1*. A metilação do promotor do gene *ABCB1* é uma dessas modificações que pode impactar a taxa de transcrição. Geralmente, uma maior metilação reduz a expressão do mRNA. Assim, indivíduos homocigóticos para o haplótipo variante rs1128503-

¹⁷ Um haplótipo é um agrupamento físico de variantes genómicas (ou polimorfismos) que tendem a ser herdadas em conjunto. Um haplótipo reflete tipicamente uma combinação única de variantes que estão localizadas em locais próximos, num cromossoma específico.

rs2032582-rs1045642, e que apresentam uma alta metilação, tendem a apresentar níveis menores de mRNA. Em contraste, os homocigóticos para a sequência de referência, com baixo grau de metilação, geralmente apresentam maior concentração de mRNA (168).

- **CYP3A4 e CYP3A5**

Os genes *CYP3A4* e *CYP3A5* codificam isoenzimas fundamentais para o metabolismo de vários fármacos, incluindo os DOAC, como o rivaroxabano e o apixabano. Estas isoenzimas desempenham um papel crucial na biotransformação desses fármacos, sendo o *CYP3A4* responsável por aproximadamente 18% da depuração do rivaroxabano e 25% do apixabano. No caso particular do edoxabano, menos de 4% do fármaco é metabolizado pelos citocromos P450 (169).

O *CYP3A4* é o citocromo P450 mais abundante, sendo expresso predominantemente no fígado e, em menor extensão, no intestino delgado. Esta enzima é responsável pelo metabolismo de mais de 50% dos medicamentos. As variantes genéticas no *CYP3A4* podem ter um impacto funcional significativo e, em casos raros, podem levar à perda completa de atividade enzimática. Os testes de fenotipagem deste CYP revelaram diferenças interindividuais na atividade enzimática, embora não haja uma distinção nítida entre metabolizadores lentos e rápidos. A principal causa de variabilidade são os fatores reguladores, como recetores nucleares, citocinas e interações farmacocinéticas entre medicamentos, que podem induzir ou inibir competitivamente o metabolismo mediado pelos CYP3A (170).

Evidências sugerem que variantes genéticas no *CYP3A4* desempenham um papel importante na variabilidade interindividual da atividade metabólica. Um exemplo é o polimorfismo *CYP3A4**20, que resulta numa proteína truncada e não funcional, levando à perda total da atividade enzimática. O *CYP3A5*, por sua vez, partilha cerca de 85% da sequência de ADN com o *CYP3A4* e também participa no metabolismo de vários medicamentos com maior afinidade por este citocromo. A expressão do *CYP3A5* no fígado humano varia significativamente entre diferentes populações. O gene *CYP3A5* possui três alelos variantes principais, o *CYP3A5**3, o *6 e o *7, que resultam em proteínas não funcionais (171,172).

- **CYP2J2**

O *CYP2J2* é um membro da família dos citocromos P450 (CYP) e o único representante da subfamília CYP2J em humanos. Esta enzima atua como uma epoxigenase e desempenha um

papel crucial no metabolismo de DOAC, como o rivaroxabano e o apixabano. Embora ambos os fármacos sejam substratos do CYP2J2, a contribuição desta enzima para o metabolismo do rivaroxabano é mais pronunciada do que para o apixabano. Os polimorfismos no gene *CYP2J2* podem impactar a efetividade e a segurança destes anticoagulantes, uma vez que alterações na atividade enzimática podem influenciar a taxa de metabolização dos fármacos (173).

O gene *CYP2J2* está localizado no cromossoma 7 e é expresso em vários tecidos do corpo humano, com níveis particularmente elevados nos tecidos cardíacos. Adicionalmente, o CYP2J2 também é expresso no fígado, rim, pulmão, pâncreas e trato gastrointestinal. Devido ao seu potencial papel na saúde cardiovascular, o CYP2J2 tem sido amplamente estudado (173).

Entre os polimorfismos identificados no gene *CYP2J2*, o *CYP2J2*7* é o que se encontra melhor caracterizado, ocorrendo em frequências que variam de 2,1% a 17%. Em indivíduos caucasianos, essa variante está associada a uma redução de aproximadamente 40% na expressão da enzima, embora a atividade enzimática permaneça quase inalterada. Diversos estudos têm investigado a relação entre esse polimorfismo e diversas doenças e fenótipos. No entanto, devido a resultados inconsistentes, ainda não há um consenso claro sobre os efeitos *in vivo* do *CYP2J2*7*. Esta falta de consenso destaca a complexidade da relação entre polimorfismos genéticos e a variabilidade individual na resposta a medicamentos e na predisposição a doenças (173,174).

- **ABCG2**

O gene *ABCG2* está localizado no cromossoma 4 e contém 16 exões. Este gene é um dos principais farmacogenes envolvidos na implementação da farmacogenômica, desempenhando um papel crucial na determinação da resposta a diversos fármacos. O gene *ABCG2* codifica a proteína BCRP, pertencente à família dos transportadores ABC e à subfamília G. A BCRP exerce funções importantes na absorção intestinal e na excreção biliar de diversos fármacos, incluindo os DOAC, como o apixabano e o rivaroxabano (175).

O *International Transporter Consortium* identificou o *ABCG2* como um farmacogene com polimorfismos clinicamente relevantes. Esses polimorfismos podem alterar a função do transportador BCRP, modificando a absorção, distribuição e eliminação dos seus substratos e, conseqüentemente, afetando a efetividade e segurança dos tratamentos farmacológicos. Além disso, a regulação do gene *ABCG2* é complexa, envolvendo mecanismos de regulação a nível

transcricional, modificações pós-tradução, mecanismos epigenéticos e interações medicamentosas (175,176).

Entre as variantes genéticas identificadas no gene *ABCG2*, destaca-se a variante rs2231142 (c.421C>A). Esta variante tem sido associada à diminuição da expressão da BCRP devido ao aumento da degradação da proteína variante no retículo endoplasmático. Evidências crescentes sugerem que esta variante pode resultar em concentrações plasmáticas mais elevadas de apixabano, o que pode aumentar a efetividade terapêutica desse anticoagulante, mas também elevar o risco de toxicidade. Relativamente ao rivaroxabano, o impacto da variante rs2231142 na resposta ao fármaco ainda não está completamente claro. No entanto, evidências recentes sugerem que este polimorfismo pode influenciar as concentrações plasmáticas do rivaroxabano e, conseqüentemente, o perfil de efetividade e segurança deste fármaco (177).

- **SLCO1B1**

O gene *SLCO1B1* (*Solute Carrier Organic Anion Transporter Family Member 1B1*) codifica o transportador OATP1B1 (*Organic Anion Transporting Polypeptide 1B1*), um importante transportador transmembranar de captação hepática. O OATP1B1 está envolvido no transporte de vários compostos endógenos, como a bilirrubina, e exógenos, como as estatinas (178).

O gene *SLCO1B1* está localizado no cromossoma 12 e pertence à família de genes *SLCO*, que codifica proteínas transportadoras de aniões orgânicos. As variantes genéticas neste gene podem alterar a expressão ou a conformação da proteína, resultando numa redução da concentração ou da atividade do transportador. Essas variantes podem impactar a função do OATP1B1, influenciando a farmacocinética de muitos dos fármacos que são seus substratos. Uma das variantes genéticas mais investigadas neste gene é o SNP c.521T>C (rs4149056), que tem sido amplamente estudada em relação à personalização da terapêutica com estatinas (178,179).

O metabolito ativo do edoxabano, M4, é um substrato deste transportador. Assim sendo, os polimorfismos no gene *SLCO1B1* têm o potencial de influenciar a efetividade e a segurança do tratamento com edoxabano. No entanto, é importante ressaltar que a evidência científica atualmente disponível é limitada, pelo que são necessários estudos adicionais para determinar a relevância clínica dos polimorfismos neste gene na resposta ao edoxabano (180).

Capítulo 2

Base de Datos

A. Construção e Pertinência da Base de Dados

A farmacogenómica tem tido um impacto crescente nos cuidados de saúde, contribuindo para a implementação da medicina personalizada. De modo a garantir que os profissionais de saúde possam estar devidamente capacitados para aplicar esse conhecimento na prática clínica, é essencial fornecer orientações claras e acessíveis. A informação farmacogenómica pode ser incluída nos RCM de forma a informar os profissionais de saúde sobre o impacto do genótipo na resposta a medicamentos. Esta informação pode ser apresentada através da descrição de biomarcadores farmacogenómicos relevantes, dos efeitos funcionais das variantes genómicas, de recomendações de dosagem baseadas no genótipo ou de outras informações genómicas aplicáveis. A inclusão desta informação nos RCM, e a integração da farmacogenómica na prática clínica, são fundamentais para aumentar a efetividade e segurança dos tratamentos farmacológicos com base no perfil genético dos doentes (181).

A construção da base de dados teve como objetivo identificar e sistematizar a informação farmacogenómica disponível nos RCM dos DOAC com AIM em Portugal, identificando os biomarcadores farmacogenómicos relevantes para cada fármaco e caracterizando-os de acordo com o seu nível de evidência.

Além disso, a base de dados permitirá uma análise crítica detalhada e fundamentada sobre a adequação e a atualização das informações farmacogenómicas nos RCM, com base nos dados obtidos na RSL que será realizada posteriormente.

B. Método

A construção desta base de dados, integrada no Projeto de Organização e Cooperação Transfronteiriça Espanha Portugal (POCTEP), nomeadamente no 4iE – Instituto Internacional de Investigação e Inovação do Envelhecimento no âmbito do POCTEP (Universidade de Évora – Universidade da Extremadura) teve como principal objetivo identificar e caracterizar os biomarcadores farmacogenómicos presentes nos RCM dos DOAC com AIM em Portugal.

1. Objetivos

Os objetivos da construção desta base de dados foram:

- i)* Identificar os DOAC com AIM em Portugal e os respetivos RCM;
- ii)* Identificar os biomarcadores farmacogenómicos presentes no RCM de cada um dos DOAC com AIM em Portugal;
- iii)* Analisar a informação referente aos biomarcadores farmacogenómicos presentes nos RCM;
- iv)* Comparar a informação farmacogenómica identificada nos RCM com a obtida através da pesquisa literária internacional.

2. Unidade de Análise

A unidade de análise deste estudo foram os biomarcadores farmacogenómicos envolvidos na resposta aos DOAC. De modo a efetuar a análise, foram obtidos os RCM dos DOAC com AIM em Portugal, a partir da base de dados nacional de medicamentos de uso humano: INFOMED¹⁸.

3. Recolha de Dados

Para recolher os dados farmacogenómicos presentes nos RCM, procedeu-se à construção e adaptação de matrizes, de modo a organizar a informação farmacogenómica constante nos RCM dos DOAC com AIM em Portugal de forma clara e estruturada. De forma global, o

¹⁸ <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/>

objetivo da recolha de dados e da construção das matrizes foi criar uma base de dados de biomarcadores farmacogenómicos para utilização em Portugal.

A matriz construída para os grupos B01AE e B01AF, corresponde a uma adaptação da matriz original, construída e utilizada pela Universidade da Extremadura, em Espanha, parceira da Universidade de Évora no âmbito do projeto supramencionado.

A matriz foi construída através do *Microsoft® Office Excel*.

3.1. Primeira Fase

O primeiro passo para a construção da base de dados foi a adaptação das matrizes e a tradução dos seus conteúdos. As matrizes foram divididas de acordo com os grupos ATC e os códigos de cada fármaco foram consultados na base de dados ATC da OMS (Organização Mundial de Saúde)¹⁹. Cada código ATC é composto por letras e algarismos perfazendo um total de sete caracteres (p.ex.: B01AF01, rivaroxabano).

Seguidamente, aplicaram-se os códigos ATC na base de dados INFOMED, através da pesquisa avançada no campo “*Classificação ATC*”, de modo a obter informações sobre o estado da AIM e o RCM pretendido. Cada matriz apresenta três colunas referentes ao estado do AIM de cada fármaco em Portugal (revogado, caducado ou não encontrado), tendo-se assinalado, na linha correspondente à substância ativa, uma dessas três condições.

Com o objetivo de reunir informação relativa aos biomarcadores farmacogenómicos de interesse para cada fármaco com AIM em Portugal, efetuou-se o *download* de todos os RCM disponíveis no INFOMED dos medicamentos comercializados. Os ficheiros PDF foram guardados na pasta correspondente, com o nome: código ATC_DCI (ex: B01AF01_Rivaroxabano).

Nesta primeira fase foram obtidas duas matrizes, correspondentes aos grupos ATC: B01AE (anticoagulantes diretos do fator Xa) e B01AF (anticoagulantes diretos da trombina).

Nas **Tabela 2.1** e **Tabela 2.2**, estão representados os fármacos pertencentes às subclasses de fármacos acima mencionadas, segundo a classificação ATC, destacando-se os fármacos com AIM em Portugal (*).

¹⁹ https://www.whooc.no/atc_ddd_index/

Tabela 2.1 - Inibidores Diretos da Trombina. Adaptado de WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, 2024 (129)

Inibidores diretos de trombina (B01AE)	
Desirudina (B01AE01)	Ximelagatrano (B01AE05)
Lepirudina (B01AE02)	Bivalirudina (B01AE06)*
Argatrobano (B01AE03)	Dabigatrano etexilato (B01AE07)*
Melagatrano (B01AE04)	

* Com AIM em Portugal

Tabela 2.2 - Inibidores Diretos do Fator Xa. Adaptado de WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, 2024 (129)

Inibidores diretos do fator Xa (B01AF)	
Rivaroxabano (B01AF01)*	Edoxabano (B01AF03)*
Apixabano (B01AF02)*	Betrixabano (B01AF04)

* Com AIM em Portugal

3.2. Segunda Fase

Na segunda fase, procedeu-se à análise detalhada dos RCM reunidos, de modo a identificar os biomarcadores farmacogenómicos aí presentes. Para destacar a presença ou ausência de informação farmacogenómica nos RCM, acrescentou-se à matriz a coluna “informação PhG”. A presença de informação farmacogenómica foi assinalada com um “1” e a ausência com um “0”.

De seguida, adicionaram-se à matriz colunas correspondentes aos biomarcadores farmacogenómicos identificados nos RCM, e sinalizou-se com um “1” ou “0” a menção ou não menção desse biomarcador, respetivamente. Além disso, o excerto do RCM referente à identificação do biomarcador farmacogenómico foi introduzido numa tabela complementar.

Ao concluir esta segunda fase, identificaram-se os biomarcadores farmacogenómicos de todos os RCM disponíveis nas respetivas matrizes, e obtiveram-se mais duas tabelas complementares com informação referente aos biomarcadores farmacogenómicos descritos nas matrizes.

4. Variáveis do estudo

As variáveis num estudo de investigação são tudo o que é medido para responder às questões de investigação que são especificadas nos objetivos, podendo corresponder a informação ou dados recolhidos. A sua seleção é essencial para definir o protocolo de investigação (182).

As variáveis em estudo no presente trabalho são:

- Código ATC associado ao fármaco de interesse;
- RCM com AIM em Portugal;
- Biomarcadores farmacogenómicos presentes nos RCM;
- Níveis de evidência e graus de recomendação.

O código ATC é um identificador único atribuído a um fármaco em função do órgão ou sistema em que atua e do modo como atua. A utilização do código ATC tem como objetivo padronizar a nomenclatura dos fármacos, identificando-os de forma precisa e inequívoca. Essa padronização também facilita a pesquisa bibliográfica e a comunicação dos resultados obtidos (183).

O RCM é um documento que descreve as propriedades e as condições de utilização oficialmente aprovadas de um medicamento. O RCM constitui a base de informação para os profissionais de saúde sobre como utilizar o medicamento de forma segura e eficaz (184).

Os biomarcadores farmacogenómicos são características identificáveis no DNA ou no RNA que fornecem informações sobre a resposta a fármacos (155).

Os níveis de evidência e graus de recomendação classificam a evidência científica com base na caracterização metodológica dos estudos, o que, por sua vez, determina a sua qualidade e robustez (185).

5. Tratamento de Dados

Os dados recolhidos foram sistematizados para permitir uma análise mais precisa e completa dos mesmos. A sistematização facilita a apresentação dos resultados de forma estruturada, destacando os pontos de maior interesse. Além disso, permite uma análise mais aprofundada do objeto de estudo. Esta sistematização foi realizada através de uma tabela, que contém quatro colunas: o código ATC e a DCI, o biomarcador, a recomendação para o teste farmacogenómico e os resultados.

5.1. Recomendação para Testes Farmacogenómicos

A análise foi efetuada nas secções dos RCM que mencionam parâmetros farmacogenómicos, de modo a identificar a obrigatoriedade de testagem, a recomendação para a testagem, ou o carácter informativo do excerto. A **Tabela 2.3** descreve os níveis de recomendação para testes farmacogenómicos, adaptados do sistema utilizado pelo PharmGKB²⁰.

Tabela 2.3 - Descrição das recomendações para testes farmacogenómicos

Recomendação para testes farmacogenómicos	Descrição
Obrigatório	A informação disponível salienta a necessidade de realizar um teste genético, proteico ou cromossómico, antes do uso do medicamento.
Recomendado	A informação disponível recomenda ou adverte que deverá ser considerada a realização de um teste genético, proteico ou cromossómico, antes do uso do medicamento.
Informativo	A informação disponível é de carácter meramente informativo e deverá ser considerada aquando do uso do medicamento, mas não há qualquer recomendação para a realização de testes genéticos, proteicos ou cromossómicos. A informação pode referir alterações na efetividade, dosagem, metabolismo ou toxicidade, devido a variantes, genótipos ou fenótipos específicos.

5.2. Classificação dos Resultados

Uma parte significativa dos resultados associados aos biomarcadores resulta de interações medicamentosas que provocam efeitos negativos tanto a nível da efetividade como da segurança. Desse modo, para classificar esses resultados utilizaram-se três parâmetros:

- **Interação:** a informação indica a possibilidade ou ocorrência de interações entre medicamentos associados ao biomarcador farmacogenómico;

²⁰ Pharmacogenomics Knowledge Base (<https://www.pharmgkb.org/>)

- **Efeitos adversos:** a informação indica que o uso do medicamento pode causar efeitos indesejáveis que colocam o doente em risco, devido ao biomarcador farmacogenómico ou à interação entre medicamentos associados ao biomarcador;
- **Falta de efetividade:** a informação indica que o uso do medicamento pode resultar em falta de efetividade, devido ao biomarcador ou à interação entre medicamentos associados ao biomarcador.

6. Declarações Éticas e Legais

O presente projeto de investigação foi conduzido em conformidade com os princípios da Declaração de Helsínquia. Os dados incluídos na base de dados foram obtidos de plataformas cujo acesso é público e gratuito, como o INFOMED e a base de dados ATC da OMS. Este estudo não envolveu informações de carácter pessoal ou outros dados confidenciais, não estando sujeito às leis e regulamentos aplicáveis à proteção de dados pessoais.

C. Apresentação dos Resultados

Os grupos de fármacos anticoagulantes selecionados para a realização deste trabalho perfazem um total de 11 códigos ATC, 5 dos quais têm AIM e RCM disponível em Portugal. Desses 5 fármacos, 4 tinham informação farmacogenómica disponível nos RCM. O biomarcador farmacogenómico mais vezes identificado foi a P-gp, seguido do *CYP3A4*, como demonstrado na **Tabela 2.4**.

O fármaco cujo RCM apresentou mais informação relativa à presença de biomarcadores farmacogenómicos foi o apixabano, tendo sido referidos nove biomarcadores: *CYP3A4*, *CYP3A5*, *CYP2J2*, *CYP1A2*, *CYP2C8*, *CYP2C9*, *CYP2C19*, *BCRP* e P-gp.

Tabela 2.4 - Biomarcadores farmacogenómicos encontrados nos RCM

Fármaco/ Biomarcador	CYP3A4	CYP3A5	CYP2J2	CYP1A2	CYP2C8	CYP2C9	CYP2C19	CES1	BCRP	P-gp	OATP1B1
Bivalirudina B01AE06											
Dabigatran etexilato B01AE07										•	
Rivaroxaban o B01AF01	• ²¹		•						•	•	
Apixabano B01AF02	•	•	•	•	•	•	•		•	•	
Edoxabano B01AF03	•	•						•		•	•

Ao analisar a **Tabela 2.4**, pode observar-se que o biomarcador mais vezes identificado foi a P-gp. A P-gp é um transportador de efluxo que desempenha um papel essencial na absorção, distribuição e excreção dos DOAC. Devido à sua relevância na farmacocinética desses fármacos, é expectável que os polimorfismos no gene *ABCB1* possam influenciar a resposta ao tratamento anticoagulante. Contudo, a relação entre o genótipo e o fenótipo dessas variantes ainda não está claramente estabelecida. Este tópico será aprofundado no Capítulo 4.

²¹ • : biomarcador identificado nos RCM.

O CYP3A4, da família dos citocromos P450, foi o segundo biomarcador mais identificado. Esta enzima é essencial no metabolismo de diversos fármacos, incluindo os DOAC como o rivaroxabano e o apixabano. A atividade do CYP3A4 pode influenciar a efetividade e segurança desses fármacos, já que variações na expressão ou função dessa enzima podem alterar as concentrações plasmáticas destes fármacos, impactando quer no seu efeito anticoagulante, quer no risco de hemorragia.

Na **Tabela 2.5**, encontram-se apresentados os potenciais biomarcadores encontrados nos RCM dos respetivos medicamentos, e o nível de evidência para cada um deles, incluindo a recomendação para o teste farmacogenómico e os resultados associados.

Tabela 2.5 - DOAC, biomarcadores encontrados nos RCM e níveis de evidência da informação

DCI/ Código ATC	Biomarcador	Recomendação Teste Farmacogenómico	Resultados
Bivalirudina B01AE06	-	-	-
Dabigatranato etexilato B01AE07	P-gp	Informativo	Interação Efeitos indesejáveis
Rivaroxabano B01AF01	CYP3A4	Informativo	Interação Efeitos indesejáveis
	CYP2J2	Informativo	-
	BCRP	Informativo	-
	P-gp	Informativo	Interação Efeitos indesejáveis
Apixabano B01AF02	CYP3A4	Informativo	Interação Efeitos indesejáveis
	CYP3A5	Informativo	-
	CYP2J2	Informativo	-
	CYP1A2	Informativo	-
	CYP2C8	Informativo	-
	CYP2C9	Informativo	-
	CYP2C19	Informativo	-
	BCRP	Informativo	-
P-gp	Informativo	Interação Efeitos indesejáveis	

DCI/ Código ATC	Biomarcador	Recomendação Teste Farmacogenómico	Resultados
Edoxabano B01AF03	CES1	Informativo	-
	P-gp	Informativo	Interação
	OATP1B1	Informativo	-

Ao analisar a **Tabela 2.5**, verificou-se que nenhum dos biomarcadores mencionados apresentou informações que recomendassem a realização de testes farmacogenómicos, sendo o carácter das informações meramente informativo. Essas informações referem-se principalmente aos mecanismos de ação dos fármacos e a interações medicamentosas.

A partir da análise das tabelas complementares, é possível concluir que vários biomarcadores foram associados a resultados de "interação" ou "efeitos indesejáveis". O primeiro descreve a possibilidade de interação entre medicamentos associados a esse biomarcador, enquanto o segundo aponta para a potencial ocorrência de efeitos indesejáveis, associados ou não a essa interação, que podem comprometer a segurança do tratamento.

Capítulo 3

Revisão Sistemática da Literatura

A. Revisão Sistemática da Literatura

Uma RSL é um tipo de estudo que procura reunir, analisar e sintetizar toda a evidência disponível sobre uma questão de investigação específica. A RSL segue um protocolo rigoroso e transparente, que utiliza métodos explícitos, de modo a minimizar vieses e maximizar a confiabilidade e relevância dos resultados. Geralmente, este tipo de revisão inclui uma pesquisa sistemática da literatura, critérios de inclusão e exclusão pré-definidos, uma análise quantitativa e qualitativa dos estudos incluídos e uma avaliação da qualidade da evidência (186).

A RSL visa reunir a melhor informação científica disponível para aplicação na prática clínica, constituindo um dos alicerces da medicina baseada em evidência e ferramenta de tomada de decisão. Com esse tipo de estudo, é possível atingir objetivos que não são facilmente alcançados por estudos empíricos, incluindo a identificação de evidência de alta qualidade e a discussão de resultados contraditórios e lacunas na literatura (186,187).

As etapas na realização de uma RSL incluem:

- i) Formular corretamente a questão de investigação a ser respondida;
- ii) Desenvolver um protocolo de pesquisa metodologicamente explícito e reproduzível;
- iii) Realizar uma pesquisa bibliográfica sistemática;
- iv) Selecionar os estudos de interesse identificados na pesquisa, de acordo com os critérios de seleção pré-definidos;
- v) Avaliar a qualidade dos estudos selecionados;
- vi) Extrair os dados dos estudos;
- vii) Analisar e apresentar os resultados;
- viii) Interpretar os resultados obtidos.

Para que a revisão seja considerada verdadeiramente sistemática, é essencial criar uma expressão de pesquisa explícita. Essa expressão deve ser formulada com base na questão de investigação, permitindo efetuar uma pesquisa bibliográfica mais direcionada e eficiente, além de definir claramente o âmbito da RSL. Uma das estratégias mais utilizadas para estruturar a questão de investigação é o PICO:

- **P:** *Population* - qual população ou problema a ser estudado;
- **I:** *Intervention* - qual a intervenção, tratamento, exposição ou teste que vai ser estudado;
- **C:** *Control* - qual o grupo de controlo que vai ser usado para a comparação;

- **O:** *Outcomes* - quais os resultados que vão ser avaliados.

A definição prévia de critérios de inclusão e exclusão de artigos é fundamental para assegurar a qualidade e objetividade da RSL. Esta prática permite manter o foco nos objetivos específicos da pesquisa, garantindo que apenas os estudos relevantes para a questão de investigação são incluídos. Geralmente, os critérios variam, podendo incluir, por exemplo: o idioma, o tipo de publicação ou estudo, as características dos participantes, a exposição/intervenção estudada e os resultados obtidos.

A seleção das bases de dados bibliográficas onde será aplicada a expressão de pesquisa é muito importante, uma vez que estas devem garantir a peritagem das publicações selecionadas. As bases de dados mais utilizadas atualmente para este tipo de revisão incluem a *PubMed*, a *Cochrane Library*, a *Embase* e a *AMED (Allied and Complementary Medicine Database)* (188).

De modo a efetuar uma pesquisa bibliográfica exaustiva e sistemática, geralmente é importante elaborar uma lista abrangente de termos-chave (ou seja, termos MeSH, *Medical Subject Headings*) relacionados com cada componente do PICO para poder identificar todos os estudos relevantes na área de interesse.

A presença de erros no processo de pesquisa pode resultar numa evidência enviesada ou incompleta. Assim, para desenvolver uma estratégia de pesquisa eficaz, é necessário equilibrar a sua sensibilidade e especificidade, de modo a obter um número adequado de registos. É importante compreender que, para obter uma alta sensibilidade, é necessário aceitar, inicialmente, uma menor precisão na pesquisa. De modo a limitar ou ampliar os resultados obtidos, devem adicionar-se à expressão determinados auxiliares de pesquisa, como truncaturas e operadores booleanos, tais como: “AND”, “OR”, “NOT” ou “XOR”.

O processo de seleção dos estudos deve ser sistemático e preciso, de modo a minimizar o risco de erros e vieses. Após compilar uma lista completa dos registos encontrados durante a pesquisa, todos os estudos potencialmente relevantes são obtidos e analisados na íntegra. Ao longo deste processo, aplicam-se os critérios de elegibilidade pré-definidos, de modo a seleccionar os estudos que serão incluídos. Este processo de revisão é geralmente realizado por dois ou mais revisores de modo a garantir a sua confiabilidade (189).

A recolha de dados envolve uma análise detalhada de cada estudo e é frequentemente organizada em tabelas. Esta tarefa também deve ser realizada por pelo menos dois revisores, de modo a evitar erros na introdução de dados (189).

Dependendo do rigor científico dos estudos, é estabelecida uma classificação hierárquica da qualidade da evidência, a partir da qual serão estabelecidos os graus de recomendação. Existem diferentes escalas de evidência, sendo uma das mais utilizadas a do *Oxford Centre for Evidence-Based Medicine* (OCEBM) (186).

Como descrito, a metodologia de uma RSL é um processo complexo que deve pautar-se por um elevado rigor. Como tal, devem ser seguidas normas orientadoras que garantam a sua qualidade e transparência, como as descritas na *guideline “Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses”* (PRISMA). O PRISMA é uma *checklist*, que contém 27 itens que garantem que o autor cobriu todos os aspetos da revisão. Também inclui um fluxograma que representa visualmente as etapas do processo de revisão sistemática, especificando o número total de referências encontradas, bem como quantas foram excluídas e incluídas nas várias fases (190,191).

B. Método

O presente estudo consiste numa RSL, cujo principal objetivo foi identificar e descrever os biomarcadores farmacogenómicos como fonte de evidência na efetividade e segurança dos DOAC.

1. Questão de Investigação

Elaborou-se uma questão de investigação geral (i), que serviu de linha orientadora para a questão de investigação estruturada (ii), formulada com base no acrónimo PICO, como referido anteriormente.

- i) Questão geral: Quais são os biomarcadores farmacogenómicos presentes na literatura que podem ser usados como fonte de evidência para a efetividade e segurança dos anticoagulantes?
- ii) Questão estruturada: A questão estruturada foi construída com recurso ao acrónimo PICO (*Population, Intervention, Control e Outcomes*):
 - **P**: Doentes com doenças tromboembólicas;
 - **I**: Farmacogenómica na resposta aos DOAC;
 - **C**: Informação farmacogenómica encontrada nos RCM e na literatura;
 - **O**: Efetividade e segurança da terapêutica.

2. Critérios de Seleção

Os critérios de elegibilidade são essenciais para garantir a eficiência na triagem dos estudos durante o processo de seleção, subdividindo-se em critérios de inclusão e exclusão.

Os critérios de seleção definidos para este estudo foram os seguintes:

i) Critérios de Inclusão

1. Artigos cujo objeto de estudo fosse um ou mais dos DOAC identificados;
2. Presença de informação farmacogenómica;
3. Qualquer tipo de registo (estudos primários, estudos secundários, *guidelines*, etc);
4. Artigos na língua inglesa, portuguesa e espanhola.

ii) Critérios de Exclusão

1. Ausência de informação farmacogenómica concreta associada a um dos DOAC identificados;
2. Artigos numa língua que não a inglesa, portuguesa ou espanhola.

3. Pesquisa

A pesquisa dos registos desta RSL efetuou-se através da base de dados: *PubMed*, onde foram aplicadas cinco expressões de pesquisa.

3.1. Palavras-Chave

Considerando a questão de investigação estruturada, foram selecionadas algumas palavras-chave cuja inclusão nas expressões de pesquisa resultasse na obtenção de registos relevantes para a presente RSL.

As expressões de pesquisa tiveram como base a truncatura “*pharmacog**”, de modo a incluir registos relacionados tanto com a farmacogenómica, como com a farmacogenética, tornando a expressão mais inclusiva. Seguidamente, utilizou-se o operador booleano “AND” e o nome do fármaco, de modo a obter resultados que o incluíssem. Utilizou-se novamente o operador booleano “AND” e acrescentaram-se os biomarcadores farmacogenómicos identificados na análise dos RCM na primeira fase do presente estudo. Entre os biomarcadores introduziu-se o operador booleano “OR”, de modo a incluir registos com um ou mais biomarcadores de interesse. Terminou-se a expressão com uma ou mais das seguintes truncaturas: “CYP*”, “ABC*”, “SLC*” e “CES*”, para que fossem obtidos possíveis registos com informação farmacogenómica adicional à obtida na pesquisa nos RCM.

3.2. Fontes de Informação

A fonte de informação utilizada foi a base de dados *PubMed*²².

²² <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>

3.3. Expressão de Pesquisa

De modo a responder à questão de investigação elaboraram-se cinco expressões de pesquisa (Tabela 3.1). Cada expressão associa o fármaco à informação farmacogenómica constante no seu RCM. Todas as expressões foram aplicadas na *PubMed* no dia 3 de abril de 2024, e a ordem da pesquisa seguiu a ordem dos códigos ATC.

Tabela 3.1 – Expressões de pesquisa definidas para a presente RSL

Fármaco	Expressão de Pesquisa
Bivalirudina	((pharmacog*) AND (bivalirudin))
Dabigatran etexilato	((pharmacog*) AND (dabigatran) AND ((P-Gp) OR (ABCB1) OR (ABC*)))
Rivaroxabano	((pharmacog*) AND (rivaroxaban) AND ((CYP3A4) OR (CYP2J2) OR (BCRP) OR (“breast cancer resistance protein”) OR (ABCG2) OR (P-Gp) OR (ABCB1) OR (ABC*) OR (CYP*)))
Apixabano	((pharmacog*) AND (apixaban) AND ((CYP3A4) OR (CYP3A5) OR (CYP1A2) OR (CYP2C8) OR (CYP2C9) OR (CYP2C19) OR (CYP2J2) OR (BCRP) OR (“breast cancer resistance protein”) OR (ABCG2) OR (P-Gp) OR (ABCB1) OR (ABC*) OR (CYP*)))
Edoxabano	((pharmacog*) AND (edoxaban) AND ((CYP3A4) OR (CYP3A5) OR (CES1) OR (P-Gp) OR (ABCB1) OR (OATP1B1) OR (SLCO1B1) OR (ABC*) OR (CES*) OR (SLC*) OR (CYP*)))

4. Seleção dos Estudos

Os registos obtidos através das expressões de pesquisa aplicadas na base de dados *PubMed* foram elencados na forma tabular, através da ferramenta “*Save citations to file*” da própria base de dados. De seguida, procedeu-se à construção de uma base de dados no *Microsoft Office Excel*[®], em que foram reunidos todos os registos obtidos, de modo a facilitar a seleção dos artigos, a remoção de duplicados e a extração de dados.

A seleção dos estudos é um processo sistemático, que decorreu em cinco etapas sequenciais:

- i) **Identificação e remoção dos duplicados**, recorrendo ao *Microsoft Office Excel*[®], foram identificados e excluídos todos os registos duplicados;

- ii) **Exclusão dos registos cujo texto integral não foi possível obter**, onde foram excluídos todos os registos cujo texto integral não se encontrava disponível;
- iii) **Triagem dos registos por título e abstracts**, onde foi efetuada uma seleção através da leitura dos títulos, bem como do *abstract* quando o título não fornecia informação suficiente para aplicar os critérios de seleção;
- iv) **Triagem dos registos por leitura integral**, através da leitura dos artigos na íntegra e exclusão daqueles que não cumpriam os critérios de inclusão definidos.

5. Processo de Recolha de Dados

Após aplicar os critérios de inclusão e exclusão definidos e selecionar os estudos a incluir na presente RSL, procedeu-se à extração dos dados dos estudos. De modo a apresentar os dados, construiu-se uma base de dados em formato tabular, com recurso ao *Microsoft Office Excel*[®], que pretendeu caracterizar os estudos a incluir no que diz respeito ao desenho do estudo, à amostra e às características da amostra.

A recolha de dados dos estudos incluídos na RSL efetuou-se com base nos seguintes itens:

- i. PMID (*PubMed Identifier*);
- ii. Referência bibliográfica completa;
- iii. Língua de redação do artigo;
- iv. Ano de realização do estudo;
- v. Tipo de estudo/publicação;
- vi. Presença de informação referente aos DOAC;
- vii. Presença de informação farmacogenómica;
- viii. Resultados e conclusões relativos à informação farmacogenómica e/ou DOAC;
- ix. Critérios de exclusão.

6. Análise dos Níveis de Evidência e Graus de Recomendação dos Estudos

Com o avançar da investigação em diversas áreas de saúde, a quantidade de informação disponível tem aumentando exponencialmente. Assim sendo, é essencial avaliar a qualidade dos estudos publicados para assegurar que a prática clínica e a decisão regulamentar se baseiam em evidência científica robusta.

A classificação dos estudos com base no seu nível de evidência garante a confiabilidade dos resultados, uma vez que níveis mais altos de evidência são menos propensos a vieses e erros metodológicos, sendo frequentemente utilizados na construção de *guidelines* e protocolos clínicos.

Nesse sentido, foram desenvolvidos sistemas que permitem avaliar a qualidade da informação disponível, de modo a fornecer aos profissionais de saúde a melhor evidência científica disponível para a tomada de decisões informadas.

Para avaliar os níveis de evidência e os graus de recomendação dos estudos incluídos nesta RSL, selecionou-se o sistema de classificação criado pelo *Oxford Centre for Evidence Based Medicine* (OCEBM), da Universidade de Oxford.

Os níveis de evidência correspondem aos seguintes graus de recomendação:

- **Grau de Recomendação A:** corresponde ao nível mais alto de evidência (nível 1), geralmente proveniente de ensaios clínicos randomizados (RCT, *Randomized Controlled Trials*) e revisões sistemáticas da literatura de RCT;
- **Grau de Recomendação B:** refere-se a estudos de nível 2 ou 3 (estudos de coorte e caso-controlo bem delineados) ou a extrapolações de estudos de nível 1;
- **Grau de Recomendação C:** abrange estudos de nível 4 ou extrapolações de estudos de níveis 2 ou 3. Este grau é geralmente composto por séries de casos ou estudos observacionais menos rigorosos;
- **Grau de Recomendação D:** corresponde ao menor nível de evidência (nível 5), incluindo estudos baseados em opiniões de especialistas, relatos de casos, ou estudos que apresentam resultados inconclusivos ou inconsistentes.

Nível de Evidência Científica por Tipo de Estudo - "Oxford Centre for Evidence-based Medicine"					
Grau de recomendação	Nível de evidência	Tratamento – Prevenção – Etiologia	Prognóstico	Diagnóstico	Diagnóstico Diferencial/ Prevalência de Sintomas
A	1A	Revisão sistemática de ensaios clínicos controlados randomizados	Revisão Sistemática de Coortes desde o início da doença. Critério Prognóstico validado em diversas populações.	Revisão Sistemática de estudos diagnósticos nível 1. Critério Diagnóstico de estudos nível 1B, em diferentes centros clínicos.	Revisão sistemática de estudos de coorte (contemporânea ou prospectiva)
	1B	Ensaio clínico controlado randomizado com intervalo de confiança estreito	Coorte desde o início da doença, com perda < 20%. Critério prognóstico validado em uma única população.	Coorte validada, com bom padrão de referência. Critério Diagnóstico testado em um único centro clínico.	Estudo de coorte com poucas perdas
	1C	Resultados terapêuticos do tipo "tudo ou nada"	Série de casos do tipo "tudo ou nada"	Sensibilidade e especificidade próximas de 100%	Série de casos do tipo "tudo ou nada"
B	2A	Revisão Sistemática de Estudos de Coorte	Revisão Sistemática de coortes históricas (retrospectivas) ou de seguimento de casos não tratados de grupo controle de ensaio clínico randomizado	Revisão Sistemática de estudos diagnósticos de nível >2	Revisão Sistemática de estudos sobre diagnóstico diferencial de nível >2
	2B	Estudo de Coorte (incluindo Ensaio Clínico Randomizado de menor qualidade)	Estudo de coorte histórica, seguimento de pacientes não-tratados de grupo de controle de ensaio clínico randomizado. Critério Prognóstico derivado ou validado somente de amostras fragmentadas.	Coorte exploratória com bom padrão de referência. Critério Diagnóstico derivado ou validado em amostras fragmentadas ou banco de dados	Estudo de coorte histórica ou com seguimento de casos comprometido (número grande de perdas)
	2C	Observação de resultados terapêuticos (<i>outcomes research</i>). Estudo Ecológico.	Observação de Evoluções Clínicas (<i>outcomes research</i>)	-----	Estudo Ecológico
	3A	Revisão Sistemática de Estudos Caso-Controle	-----	Revisão Sistemática de estudos diagnósticos de nível >3B	Revisão Sistemática de estudos de nível >3B
	3B	Estudo Caso-Controle	-----	Seleção não consecutiva de casos, ou padrão de referência aplicado de forma pouco consistente	Coorte com seleção não consecutiva de casos, ou população de estudo muito limitada
C	4	Relato de Casos (incluindo coorte ou caso-controle de menor qualidade)	Série de casos (e coorte prognostica de menor qualidade)	Estudo de caso-controle ou padrão de referência pobre ou não independente	Série de casos, ou padrão de referência superado
D	5	Opinião de especialistas desprovida de avaliação crítica ou baseada em matérias básicas (estudo fisiológico ou estudo com animais)			

No final da apresentação dos resultados relativos à RSL, será apresentada uma tabela com os níveis de evidência e respectivos graus de recomendação associados a cada estudo incluído, de modo a classificar a sua relevância.

C. Apresentação de Resultados

Do processo de seleção dos estudos resultou o fluxograma construído de acordo com o PRISMA, apresentado na **Figura 2.1**. Neste fluxograma estão discriminadas as etapas de seleção dos estudos, bem como os resultados obtidos em cada uma delas.

De seguida, apresenta-se uma descrição detalhada de cada etapa de seleção:

- i) **Aplicação das expressões de pesquisa:** a aplicação das expressões de pesquisa na base de dados definida resultou num total de **57** registos;
- ii) **Identificação e remoção dos duplicados:** após a análise dos registos obtidos, foram eliminados 14 duplicados. Esta duplicação deveu-se, principalmente, ao facto de um mesmo registo poder ser obtido através de diferentes expressões de pesquisa, nomeadamente pela menção de mais do que um dos fármacos estudados. Esta etapa resultou num total de **43** artigos;
- iii) **Remoção dos registos cujo texto integral não foi possível obter:** foram removidos 4 registos cujo texto integral não foi possível obter, tendo resultado em **39** artigos;
- iv) **Triagem dos artigos através dos títulos e *abstracts*:** na triagem pelo título e *abstract*, 3 registos foram excluídos, resultando em **36** artigos seleccionados;
- v) **Triagem dos registos através da leitura integral:** após uma leitura integral e detalhada de cada artigo foi excluído 1 registo, por não possuir informação farmacogenómica relevante, tendo sido seleccionados **35** artigos para incluir na RSL.

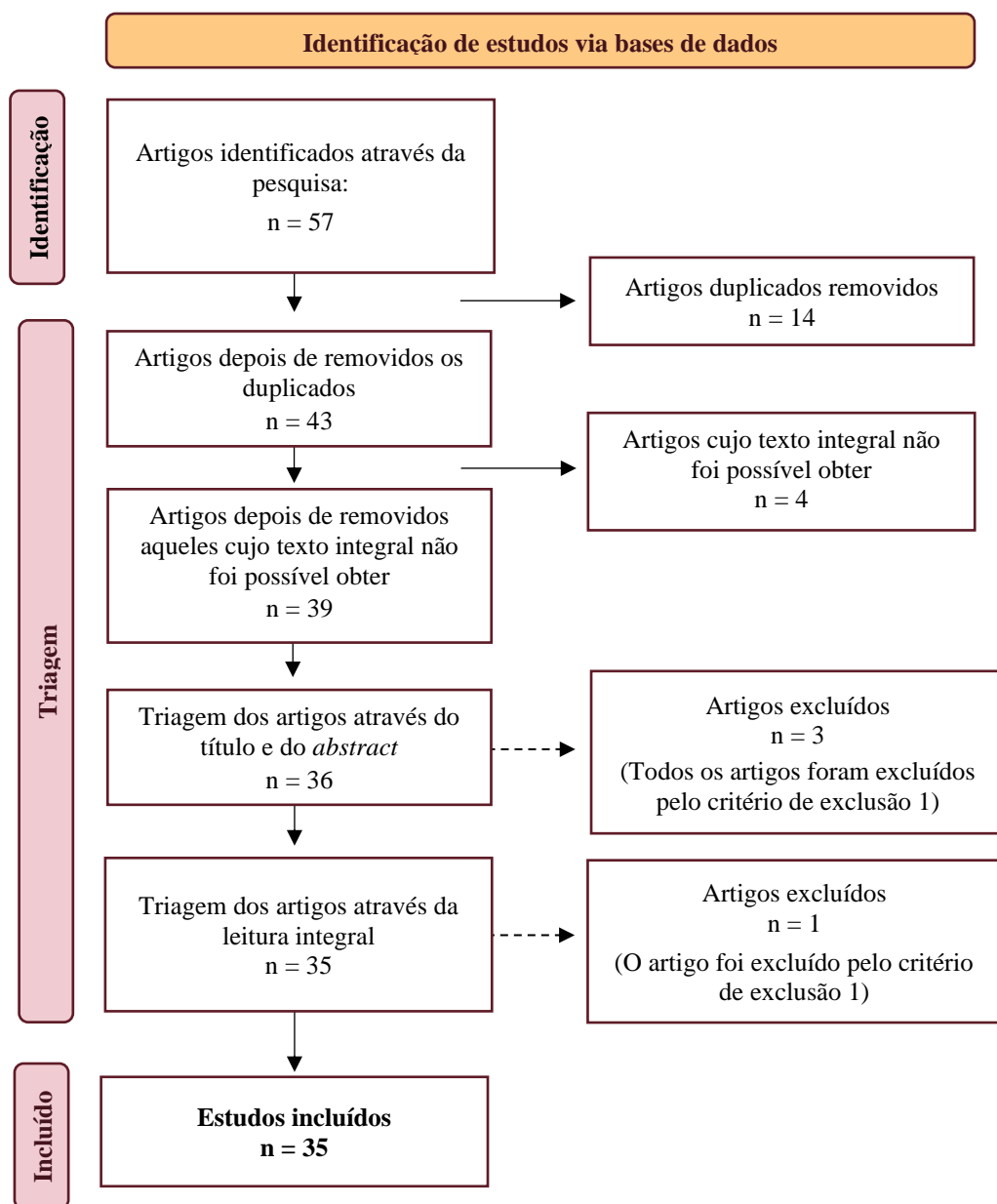


Figura 2.1 – Fluxograma PRISMA da RSL

Entre os artigos cujo texto integral não foi possível obter, dois atendiam ao critério de exclusão 2 (língua que não a inglesa, portuguesa ou espanhola). Durante a triagem dos artigos pelo título e *abstract*, três foram excluídos com base no critério de exclusão 1 (ausência de informação farmacogenômica concreta associada a um dos DOAC). Na triagem dos artigos através da leitura integral apenas um artigo foi excluído, também de acordo com o critério de exclusão 1. Foram analisados 35 artigos, cuja informação foi sistematizada em várias tabelas, nas quais os estudos estão ordenados pelo seu PMID.

A **Tabela 3.2** apresenta as frequências absolutas de artigos para cada DOAC.

Tabela 3.2 – Frequência absoluta dos artigos encontrados para cada fármaco

Fármacos e respetivo código ATC	Frequência absoluta de artigos
Bivalirudina B01AE06	1
Dabigatrano etexilato B01AE07	15
Rivaroxabano B01AF01	22
Apixabano B01AF02	16
Edoxabano B01AF03	3
Total	57

O rivaroxabano foi o fármaco que obteve um maior número de registos, com **22** artigos, seguido do apixabano, com **16** artigos. A aplicação da expressão de pesquisa da bivalirudina apresentou apenas um resultado, no entanto, este foi um dos artigos cujo texto integral não foi possível obter e apresenta-se na língua alemã.

Na **Tabela 3.3**, encontram-se as frequências absolutas de artigos encontrados por biomarcadores farmacogenómicos.

Tabela 3.3 – Frequência absoluta dos artigos encontrados por biomarcador farmacogenómico

Biomarcador farmacogenómico	Frequência absoluta de artigos
ABCB1	45
ABCC2	1
ABCG2	12
APOB	1
CES1	13

Biomarcador farmacogenómico	Frequência absoluta de artigos
CYP2C19	2
CYP2D6	1
CYP2J2	6
CYP3A4	14
CYP3A43	1
CYP3A5	20
NAT2	1
SLC22A1	2
SLCO1B1	3
SULT1A1	1
UGT1A3	1
UGT2B7	1

O biomarcador *ABCB1* foi aquele que apresentou um maior número de registos, com uma frequência absoluta de **45** artigos, seguido do *CYP3A5*, com **20** artigos. Os biomarcadores encontrados em apenas um estudo/artigo foram os seguintes: *ABCC2*, *APOB*, *CYP2D6*, *CYP3A43*, *NAT2*, *SULT1A1*, *UGT1A3* e *UGT2B7*.

Na **Tabela 3.4**, encontram-se apresentadas as principais informações sobre os estudos seleccionados, tais como o PMID, título, autores, ano de publicação e referência atribuível pelo software de gestão de referências bibliográficas, o Mendeley. Além disso, procedeu-se à numeração dos estudos, de modo a facilitar a sua identificação.

Tabela 3.4 - Identificação dos estudos incluídos na RSL

Numeração	PMID	Título	Autores	Ano	País	Referência
1	24088127	<i>Pharmacogenetics of antiplatelets and anticoagulants: a report on clopidogrel, warfarin and dabigatran</i>	Stephanie Ross 1, Guillaume Paré	2013	Canada	(192)
2	27261537	<i>Pharmacogenetics of dabigatran etexilate interindividual variability</i>	Claudia Dimatteo, Giovanna D'Andrea, Gennaro Vecchione, Oriana Paoletti, Filomena Cappucci, Giovanni Luca Tiscia, Matteo Buono, Elvira Grandone, Sophie Testa, Maurizio Margaglione.	2016	Itália	(193)
3	27893182	<i>Interindividual variability in dabigatran and rivaroxaban exposure: contribution of ABCB1 genetic polymorphisms and interaction with clarithromycin</i>	I Gouin-Thibault, X Delavenne, A Blanchard, Siguret, J E Salem, C Narjoz, P Gaussem, P Beaune, C Funck-Brentano, M Azizi, P Mismett, M A Lorient	2016	França	(194)
4	27897269	<i>An integrated pharmacokinetic/pharmacogenomic analysis of ABCB1 and SLCO1B1 polymorphisms on edoxaban exposure</i>	A G Vandell, J Lee, M Shi, I Rubets, K S Brown, J R Walker	2016	USA, Canada	(180)
5	28678049	<i>Impact of ABCB1, ABCG2, and CYP3A5 polymorphisms on plasma trough concentrations of apixaban in Japanese patients with atrial fibrillation</i>	Satoshi Ueshima, Daiki Hira, Ryo Fujii, Yuuma Kimura, Chiho Tomitsuka, Takuya Yamane, Yohei Tabuchi, Tomoya Ozawa, Hideki Itoh, Minoru Horie, Tomohiro Terada, Toshiya Katsura	2017	Japão	(195)
6	29345985	<i>CYP3A Activity and Rivaroxaban Serum Concentrations in Russian Patients with Deep Vein Thrombosis</i>	Dmitriy Alexeyevich Sychev, Arshak Vardanyan, Aleksandr Rozhkov, Edita Hachatryan, Ani Badanyan, Valery	2018	Rússia	(196)

Numeração	PMID	Título	Autores	Ano	País	Referência
			Smirnov, Anna Ananichuk, Natalya Denisenko			
7	29457840	<i>Population pharmacokinetics and pharmacogenomics of apixaban in Japanese adult patients with atrial fibrillation</i>	Satoshi Ueshima, Daiki Hira, Yuuma Kimura, Ryo Fujii, Chiho Tomitsuka, Takuya Yamane, Yohei Tabuchi, Tomoya Ozawa, Hideki Itoh, Seiko Ohno, Minoru Horie, Tomohiro Terada, Toshiya Katsura	2018	Japão	(197)
8	29606886	<i>Influence of ABCB1 and CYP3A5 gene polymorphisms on pharmacokinetics of apixaban in patients with atrial fibrillation and acute stroke</i>	Alexander Valerevich Kryukov, Dmitry Alekseevich Sychev, Denis Anatolevich Andreev, Kristina Anatolievna Ryzhikova, Elena Anatolievna Grishina, Anastasia Vladislavovna Ryabova, Mark Alekseevich Loskutnikov, Valeriy Valerevich Smirnov, Olga Dmitrievna Konova, Irina Andreevna Matsneva, Pavel Olegovich Bochkov	2018	Rússia	(198)
9	30002384	<i>Effect of ABCB1 genetic polymorphisms on the transport of rivaroxaban in HEK293 recombinant cell lines</i>	Anne-Laure Sennesael, Nadtha Panin, Christelle Vancraeynest, Lionel Pochet, Anne Spinewine, Vincent Haufroid, Laure Elens	2018	Bélgica	(199)
10	30018749	<i>Pharmacogenetic studies with oral anticoagulants. Genome-wide association studies in vitamin K antagonist and direct oral anticoagulants</i>	Natalia Cullell, Caty Carrera, Elena Muiño, Nuria Torres, Jerzy Krupinski, Israel Fernandez-Cadenas	2018	Espanha, Inglaterra	(200)
11	30100750	<i>The impact of ABCB1 (rs1045642 and rs4148738) and CES1 (rs2244613) gene polymorphisms on dabigatran equilibrium peak</i>	Dmitriy Alekseevich Sychev, Alexander Nikolaevich Levanov, Tatiana Vladimirovna Shelekhova, Pavel	2018	Rússia, Filândia	(165)

Numeração	PMID	Título	Autores	Ano	País	Referência
		<i>concentration in patients after total knee arthroplasty</i>	Olegovich Bochkov, Natalia Pavlovna Denisenko, Kristina Anatolyevna Ryzhikova, Karin Badavievich Mirzaev, Elena Anatolyevna Grishina, Mikhail Alekseevich Gavrilov, Galina Vladislavovna Ramenskaya, Aleksei Vladimirovich Kozlov, Tanya Bogoslovsky			
12	30455596	<i>Rivaroxaban plasma levels in patients admitted for bleeding events: insights from a prospective study</i>	Anne-Laure Sennesael, Anne-Sophie Larock, Jonathan Douxfils, Laure Elens, Gabriel Stillemans, Martin Wiesen, Max Taubert, Jean-Michel Dogné, Anne Spinewine, François Mullier	2018	Bélgica, Alemanha	(201)
13	30658513	<i>Pharmacogenomics of Novel Direct Oral Anticoagulants: Newly Identified Genes and Genetic Variants</i>	Sri H Kanuri, Rolf P Kreutz	2019	USA	(202)
14	31564018	<i>Drug interactions and pharmacogenetic factors contribute to variation in apixaban concentration in atrial fibrillation patients in routine care</i>	Markus Gulilat, Denise Keller, Bradley Linton, A Demetri Pananos, Daniel Lizotte, George K Dresser, Jeffrey Alfonsi, Rommel G Tirona, Richard B Kim, Ute I Schwarz	2019	Canada	(203)
15	31617197	<i>Effect of CYP3A4, CYP3A5, ABCB1 Gene Polymorphisms on Rivaroxaban Pharmacokinetics in Patients Undergoing Total Hip and Knee Replacement Surgery</i>	Dmitry Sychev, Radik Minnigulov, Pavel Bochkov, Kristina Ryzhikova, Irina Yudina, Aleksey Lychagin, Tatyana Morozova	2019	Rússia	(204)
16	32134727	<i>Effect of CES1 and ABCB1 genotypes on the pharmacokinetics and clinical outcomes of</i>	Dmitriy Sychev, Alena Skripka, Kristina Ryzhikova, Pavel Bochkov, Roman	2020	Rússia	(205)

Numeração	PMID	Título	Autores	Ano	País	Referência
		<i>dabigatran etexilate in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease</i>	Shevchenko, Pavel Krupenin, Dmitriy Ivashchenko, Veronika Kogay, Alexander Listratov, Arina Krainyaya, Olga Gurinovich, Anastasiya Sokolova, Dmitriy Napalkov, Viktor Fomin			
17	32564268	<i>Effect of Sex, Use of Pantoprazole and Polymorphisms in SLC22A1, ABCB1, CES1, CYP3A5 and CYP2D6 on the Pharmacokinetics and Safety of Dabigatran</i>	Pablo Zubiaur, Miriam Saiz-Rodríguez, Dolores Ochoa, Marcos Navares-Gómez, Gina Mejía, Manuel Román, Dora Koller, Paula Soria-Chacartegui, Susana Almenara, Francisco Abad-Santos	2020	Espanha	(206)
18	32920985	<i>Impact of gene polymorphisms in drug-metabolizing enzymes and transporters on trough concentrations of rivaroxaban in patients with atrial fibrillation</i>	Junichi Nakagawa, Takahiko Kinjo, Mei Iizuka, Kayo Ueno, Hirofumi Tomita, Takenori Niioka	2020	Japão	(207)
19	32961964	<i>An Exploratory Association Analysis of ABCB(1) rs1045642 and ABCB(1) rs4148738 with Non-Major Bleeding Risk in Atrial Fibrillation Patients Treated with Dabigatran or Apixaban</i>	Adela-Nicoleta Roșian, Mihaela Iancu, Adrian Pavel Trifa, Ștefan Horia Roșian, Cristina Mada, Cornelia Paula Gocan, Teodora Niță, Sabina Istratoaie, Paul-Mihai Boarescu, Anca Dana Buzoianu	2020	Roménia	(208)
20	33179295	<i>The impact of ABCB1 and CES1 polymorphisms on dabigatran pharmacokinetics and pharmacodynamics in patients with atrial fibrillation</i>	Qiuyi Ji, Chunyu Zhang, Qing Xu, Zi Wang, Xiaoye Li, Qianzhou Lv	2020	China	(209)

Numeração	PMID	Título	Autores	Ano	País	Referência
21	33440670	<i>Pharmacogenetics of Direct Oral Anticoagulants: A Systematic Review</i>	Johanna Raymond, Laurent Imbert, Thibault Cousin, Thomas Dufлот, Rémi Varin, Julien Wils, Fabien Lamoureux	2021	França	(162)
22	33935512	<i>The Impact of ABCB1 and CES1 Polymorphisms on Dabigatran Pharmacokinetics in Healthy Chinese Subjects</i>	Yue Liu, Chenguang Yang, Wenyuan Qi, Zuowei Pei, Wei Xue, Huolan Zhu, Min Dong, Ying Guo, Duanduan Cong, Fang Wang	2021	China	(210)
23	33935730	<i>Influence of ABCB1 Gene Polymorphism on Rivaroxaban Blood Concentration and Hemorrhagic Events in Patients With Atrial Fibrillation</i>	Yan Wang, Min Chen, Hui Chen, Fang Wang	2021	China	(211)
24	34043814	<i>Pharmacogenetics of Bleeding and Thromboembolic Events in Direct Oral Anticoagulant Users</i>	Jaakko Lähteenmäki, Anna-Leena Vuorinen, Juha Pajula, Kari Harno, Mika Lehto, Mikko Niemi, Mark van Gils	2021	Filândia	(212)
25	35455642	<i>Impact of the Genotype and Phenotype of CYP3A and P-gp on the Apixaban and Rivaroxaban Exposure in a Real-World Setting</i>	Camille Lenoir, Jean Terrier, Yvonne Gloor, Pauline Gosselin, Youssef Daali, Christophe Combescure, Jules Alexandre Desmeules, Caroline Flora Samer, Jean-Luc Reny, Victoria Rollason	2022	Suiça	(213)
26	35960493	<i>The Influence of ABCB1 (rs1045642 and rs4148738) Gene Polymorphisms on Rivaroxaban Pharmacokinetics in Patients Aged 80 Years and Older with Nonvalvular Atrial Fibrillation</i>	Dmitry Sychev, Olga Ostroumova, Marina Cherniaeva, Nataliia Shakhgildian, Karin Mirzaev, Sherzod Abdullaev, Natalia Denisenko, Zhannet Sozaeva, Anastasia Kachanova, Svetlana Gorbatenkova, Vera Santinha	2022	Rússia	(214)

Numeração	PMID	Título	Autores	Ano	País	Referência
27	36186466	<i>Genetic determinants of apixaban plasma levels and their relationship to bleeding and thromboembolic events</i>	Sofia Attelind, Pär Hallberg, Mia Wadelius, Anna-Karin Hamberg, Agneta Siegbahn, Christopher B Granger, Renato D Lopes, John H Alexander, Lars Wallentin, Niclas Eriksson	2022	Suécia, USA	(215)
28	36506510	<i>Eight pharmacokinetic genetic variants are not associated with the risk of bleeding from direct oral anticoagulants in non-valvular atrial fibrillation patients</i>	Alessandra M Campos-Staffico, Michael P Dorsch, Geoffrey D Barnes, Hao-Jie Zhu, Nita A Limdi, Jasmine A Luzum	2022	USA	(160)
29	36827667	<i>Risk Factors for Rivaroxaban-Related Bleeding Events-Possible Role of Pharmacogenetics: Case Series</i>	Livija Šimičević, Ana Marija Slišković, Majda Vrkić Kirhmajer, Lana Ganoci, Hrvoje Holik, Jozefina Palić, Jure Samardžić, Tamara Božina	2023	Croácia	(174)
30	37372371	<i>The Distribution of the Genotypes of ABCB1 and CES1 Polymorphisms in Kazakhstani Patients with Atrial Fibrillation Treated with DOAC</i>	Ayan Abdrakhmanov, Ainur Akilzhanova, Aizhan Shaimerdinova, Madina Zhalbinova, Gulnara Tuyakova, Svetlana Abildinova, Rustam Albayev, Bayan Ainabekova, Assel Chinybayeva, Zhanasyl Suleimen, Makhabbat Bekbossynova	2023	Cazaquistão	(216)
31	37385211	<i>NAT2 phenotype alters pharmacokinetics of rivaroxaban in healthy volunteers</i>	Gonzalo Villapalos-García, Pablo Zubiaur, Dolores Ochoa, Paula Soria-Chacartegui, Marcos Navares-Gómez, Miriam Matas, Gina Mejía-Abril, Ana Casajús-Rey, Diana Campodónico, Manuel Román, Samuel Martín-Vílchez, Carmen Candau-Ramos,	2023	Espanha, USA	(217)

Numeração	PMID	Título	Autores	Ano	País	Referência
			Marina Aldama-Martín, Francisco Abad-Santos			
32	37542618	<i>Mutant CYP3A4/5 Correlated with Clinical Outcomes by Affecting Rivaroxaban Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Patients with Atrial Fibrillation</i>	Xiaoye Li, Zhichun Gu, Zi Wang, Qing Xu, Chunlai Ma, Qianzhou Lv	2023	China	(218)
33	37763139	<i>Pharmacokinetic and Pharmacogenetic Predictors of Major Bleeding Events in Patients with an Acute Coronary Syndrome and Atrial Fibrillation Receiving Combined Antithrombotic Therapy</i>	Olga Baturina, Maria Chashkina, Denis Andreev, Karin Mirzaev, Alexandra Bykova, Alexandr Suvorov, Daria Yeryshova, Svetlana Suchkova, Dmitry Sychev, Abram Syrkin	2023	Rússia	(219)
34	37942082	<i>Pharmacogenetic Approach for the Prevention of Rivaroxaban's ADRs: A Systematic Review and Meta-Analysis</i>	Parham Mardi, Bahareh Abbasi, Arman Shafiee, Tara Afsharmoghaddam	2023	Irão	(220)
35	38460105	<i>Toward Genetic Testing of Rivaroxaban? Insights from a Systematic Review on the Role of Genetic Polymorphism in Rivaroxaban Therapy</i>	Yi Ma, Zaiwei Song, Xinya Li, Dan Jiang, Rongsheng Zhao, Zhanmiao Yi	2024	China	(221)

Ao analisar a **Tabela 3.4**, conclui-se que o país com mais estudos publicados foi a Rússia, com 7 artigos, seguido dos Estados Unidos da América e China, cada um com 5 artigos. É importante destacar que alguns dos estudos incluídos na RSL tiveram origem em mais do que um país.

Além disso, o ano em que foi publicado o maior número de artigos incluídos nesta RSL foi 2018, com 7 artigos; seguido de 2023, com 6 artigos. A maioria dos estudos encontrados foram publicados a partir de 2018, o que evidencia que a farmacogenómica dos DOAC é um tema emergente.

A **Tabela 3.5** apresenta as características de cada estudo incluído na RSL, nomeadamente o tipo de estudo, a amostra e a caracterização desta em relação à idade, sexo e grupo populacional.

Tabela 3.5 – Caracterização dos estudos incluídos na RSL

Identificação do Estudo/Publicação		Tipo de estudo/Publicação	Amostra	Caracterização		
Numeração	PMID			Sexo	Idade	Grupo populacional
1	24088127	Revisão narrativa da literatura	N/A ²³	N/A	N/A	N/A
2	27261537	Estudo de coorte prospetiva	92 doentes com fibrilhação auricular	Ambos (♂ = 55,4%)	52–92	Caucasiano
3	27893182	Estudo clínico randomizado, cruzado, aberto, bicêntrico, de três períodos (duas fases)	60 voluntários saudáveis	Masculino	18-45	Caucasiano
4	27897269	Estudo de coorte ambidirecional	458 indivíduos saudáveis	Ambos (♂ = 79,7%)	N/A	Ameríndio, nativo do Alasca, asiático, negro/afro-americano, branco, outro
5	28678049	Estudo de coorte prospetiva	44 doentes com fibrilhação auricular	Ambos (♂ = 81,8%)	38-80	Japonês
6	29345985	Estudo de coorte prospetiva	31 doentes com trombose venosa profunda	Ambos (♂ = 58,1%)	21-83	Russo
7	29457840	Estudo de coorte de tratamento (prospetiva)	81 doentes com fibrilhação auricular	Ambos (♂ = 75,3%)	40-84	Japonês

²³ N/A - Not Available ou Not Applicable

Identificação do Estudo/Publicação		Tipo de estudo/Publicação	Amostra	Caracterização		
Numeração	PMID			Sexo	Idade	Grupo populacional
8	29606886	Estudo de coorte de tratamento (prospetiva)	17 doentes com AVC cardioembólico	Ambos (♂ = 17,6%)	<90	N/A
9	30002384	Estudo pré-clínico <i>in vitro</i>	Linhas celulares recombinantes HEK293	N/A	N/A	N/A
10	30018749	Revisão descritiva da literatura	N/A	N/A	N/A	N/A
11	30100750	Estudo de coorte prospetiva	60 doentes submetidos a artroplastia total do joelho	Ambos (♂ = 3,3%)	37-81	N/A
12	30455596	Estudo de coorte prospetiva	10 doentes	Ambos	66-90	N/A
13	30658513	Revisão narrativa da literatura	N/A	N/A	N/A	N/A
14	31564018	Estudo de coorte prospetiva	358 doentes com fibrilhação auricular	Ambos (♂ = 53,6%)	41-97	Caucasiano
15	31617197	Estudo de coorte de tratamento (prospetiva)	78 doentes submetidos a cirurgia de artroplastia total da anca e joelho	Ambos (♂ = 28,2%)	N/A	N/A
16	32134727	Estudo de coorte prospetiva	96 doentes	Ambos (♂ = 40,6%)	51-89	N/A
17	32564268	Estudo clínico randomizado, cruzado, aberto, unicêntrico, de quatro períodos (quatro fases), cego (Fase I)	107 voluntários saudáveis	Ambos (♂ = 48,6%)	18-55	Caucasiano, latino-americano

Identificação do Estudo/Publicação		Tipo de estudo/Publicação	Amostra	Caracterização		
Numeração	PMID			Sexo	Idade	Grupo populacional
18	32920985	Estudo de coorte de tratamento (prospetiva)	86 doentes com fibrilhação auricular não valvular submetidos a ablação por cateter da fibrilhação auricular	Ambos (♂ = 84,9%)	31-82	Japonês
19	32961964	Estudo de coorte prospetiva	218 doentes com fibrilhação auricular	Ambos (♂ = 51,8%)	>18	Caucasiano
20	33179295	Estudo de coorte de tratamento (prospetiva)	198 doentes com fibrilhação auricular não valvular	Ambos (♂ = 60,6%)	N/A	Chinês
21	33440670	Revisão de âmbito (<i>scoping review</i>)	N/A	N/A	N/A	N/A
22	33935512	Estudo clínico randomizado, cruzado, aberto, unicêntrico, quatro períodos	104 indivíduos saudáveis	Ambos (♂ = 76,9%)	18-45	Chinês
23	33935730	Estudo de coorte retrospectiva	155 doentes com fibrilhação auricular não valvular	Ambos (♂ = 52,3%)	>18	Mongol
24	34043814	Estudo de coorte retrospectiva	1 806 doentes	Ambos (♂ = 52,4%)	>18	N/A
25	35455642	Estudo de coorte prospetiva	299 doentes diagnosticados com fibrilhação auricular, TVP ou EP	Ambos (♂ = 63,5%)	>18	N/A
26	35960493	Estudo transversal	128 doentes com fibrilhação auricular não valvular	Ambos	83-90	Caucasiano

Identificação do Estudo/Publicação		Tipo de estudo/Publicação	Amostra	Caracterização		
Numeração	PMID			Sexo	Idade	Grupo populacional
27	36186466	Estudo de coorte retrospectiva	1 325 doentes	Ambos (♂ = 67%)	N/A	Branco, negro/afro-americano, asiático, outro
28	36506510	Estudo de coorte retrospectiva	2 364 doentes com fibrilhação auricular não valvular	Ambos (♂ = 67,9%)	>18	Não hispânico, hispânico ou latino, outro não conhecido
29	36827667	Estudo de caso	16 doentes	Ambos (♂ = 43,8%)	61-80	N/A
30	37372371	Estudo de coorte prospetiva	150 doentes com fibrilhação auricular não valvular	Ambos (♂ = 60%)	<75	Cazaque
31	37385211	Estudo de coorte prospetiva	60 doentes	Ambos (♂ = 55%)	20-55	Europeu, latino
32	37542618	Estudo de coorte prospetiva	165 doentes com fibrilhação auricular não valvular	Ambos (♂ = 55,8%)	N/A	N/A
33	37763139	Estudo de coorte prospetiva	100 doentes com síndrome coronária aguda e fibrilhação auricular	Ambos (♂ = 56%)	>18	N/A
34	37942082	Revisão sistemática da literatura com meta-análise	10 artigos	N/A	N/A	N/A
35	38460105	Revisão sistemática da literatura	12 artigos	N/A	N/A	N/A

Como pode ser observado, foram incluídos vários tipos de estudo na RSL, sendo o mais frequente o estudo de coorte prospectiva (n=18). Através da caracterização da amostra, a maioria dos estudos inclui uma amostra de ambos os sexos (n=27). Não foi possível descrever um padrão quanto à idade ou grupo populacional das amostras, dada a sua variabilidade.

Na **Tabela 3.6** apresentam-se os biomarcadores encontrados relativamente aos fármacos **dabigatrano etexilato e rivaroxabano**.

Os biomarcadores cuja coluna apresenta um ponto (●) foram identificados quer nas pesquisas dos RCM, quer nos resultados da pesquisa bibliográfica desse fármaco. Os biomarcadores cuja coluna apresenta uma cruz (X) não foram identificados na pesquisa dos RCM, mas foram identificados na RSL através da aplicação da expressão de pesquisa na base de dados.

Os biomarcadores cuja coluna não apresenta nenhum ponto (●) ou cruz (X) foram identificados nas pesquisas dos RCM, no entanto não obtiveram resultados aquando da pesquisa bibliográfica.

Tabela 3.6 – Associação biomarcador/fármaco encontrada na RSL parte 1 de 2

Artigos		Fármaco/Biomarcador																	
		Dabigatran etexilato B01AE07					Rivaroxabano B01AF01												
#	PMID	ABCB1	CES1	SLC22A1	CYP3A5	CYP2D6	CYP3A4	CYP2J2	ABCG2	ABCB1	CYP3A5	CYP2C19	APOB	ABCC2	CYP3A43	NAT2	SLC22A1	UGT1A3	UGT2B7
1	24088127	● ²⁴	X ²⁵																
2	27261537	●	X																
3	27893182	●	X							●									
4	27897269																		
6	29345985						●												
9	30002384									●									
10	30018749	●	X																
11	30100750	●	X																
12	30455596									●									
13	30658513	●	X				●			●									
15	31617197						●			●	X								

²⁴ ●: biomarcador identificado nos RCM e na pesquisa literária

²⁵ X: biomarcador identificado apenas na pesquisa literária

Os biomarcadores cuja coluna não apresenta ● ou X foram identificados nas pesquisas nos RCM, mas não obtiveram resultados na pesquisa literária.

Artigos		Fármaco/Biomarcador																	
		Dabigatrano etexilato B01AE07					Rivaroxabano B01AF01												
#	PMID	ABCB1	CES1	SLC22A1	CYP3A5	CYP2D6	CYP3A4	CYP2J2	ABCG2	ABCB1	CYP3A5	CYP2C19	APOB	ABCC2	CYP3A43	NAT2	SLC22A1	UGT1A3	UGT2B7
16	32134727	•	X																
17	32564268	•	X	X	X	X													
18	32920985							•	•	•	X								
19	32961964	•																	
20	33179295	•	X																
21	33440670	•	X				•			•									
22	33935512	•	X																
23	33935730									•									
24	34043814	•	X							•									
25	35455642						•			•	X								
26	35960493									•									
28	36506510						•	•	•	•	X								
29	36827667						•	•	•	•	X								
30	37372371	•	X																
31	37385211									•				X	X	X	X	X	X

Artigos		Fármaco/Biomarcador																	
		Dabigatrano etexilato B01AE07					Rivaroxabano B01AF01												
#	PMID	ABCB1	CES1	SLC22A1	CYP3A5	CYP2D6	CYP3A4	CYP2J2	ABCG2	ABCB1	CYP3A5	CYP2C19	APOB	ABCC2	CYP3A43	NAT2	SLC22A1	UGT1A3	UGT2B7
32	37542618						•				X								
33	37763139									•	X	X							
34	37942082						•	•	•	•	X		X						
35	38460105						•	•	•	•	X	X							

No que diz respeito ao **dabigatrano etexilato (B01AE07)**, apenas um biomarcador farmacogenómico de interesse foi identificado nos RCM, o ABCB1 (P-gp). Após a aplicação da expressão de pesquisa, foram identificados outros quatro possíveis biomarcadores: o CES1, o SLC22A1, o CYP3A5 e o CYP2D6.

O possível biomarcador mais frequentemente identificado ao aplicar a expressão de pesquisa foi o ABCB1, presente em todos os artigos relativos ao fármaco. Em seguida, destaca-se o CES1, cuja alta frequência de registos merece atenção, dado que os RCM do fármaco não identificam especificamente este biomarcador, referindo-se apenas às esterases como enzimas envolvidas na ativação do pró-fármaco. Os possíveis biomarcadores SLC22A1, CYP3A5 e CYP2D6 foram identificados em apenas um estudo.

Relativamente ao **rivaroxabano (B01AE01)**, os possíveis biomarcadores identificados através da leitura dos RCM foram o CYP3A4, o CYP2J2, o ABCG2 e o ABCB1. Ao utilizar a expressão de pesquisa direcionada para este fármaco, todos os artigos encontrados continham informação relativa a, pelo menos, um destes biomarcadores. Além disso, foram identificados mais nove possíveis biomarcadores com impacto na resposta ao fármaco: CYP3A5, CYP2C19, APOB, ABCC2, CYP3A43, NAT2, SLC22A1, UGT1A3 e UGT2B7.

Na RSL, os possíveis biomarcadores mais frequentemente identificados foram o ABCB1, o CYP3A4 e o CYP3A5. Em contraste, os possíveis biomarcadores: APOB, ABCC2, CYP3A43, NAT2, SLC22A1, UGT1A3 e UGT2B7, foram encontrados em apenas um estudo.

Na **Tabela 3.7** apresentam-se os biomarcadores que foram encontrados nos estudos incluídos na RSL referentes aos fármacos **apixabano** e **edoxabano**.

Tabela 3.7 – Associação biomarcador/fármaco encontrada na RSL parte 2 de 2

Artigos		Fármaco/Biomarcador															
		Apixabano B01AF02											Edoxabano B01AF03				
#	PMID	CYP3A4	CYP3A5	ABCG2	ABCB1	CYP2J2	CYP1A2	CYP2C8	CYP2C9	CYP2C19	SULT1A1	CES1	CYP3A4	CYP3A5	CES1	ABCB1	SLCO1B1
4	27897269															•	•
5	28678049		• ²⁶	•	•												
7	29457840		•	•	•												
8	29606886		•		•												
13	30658513		•		•											•	•
14	31564018	•	•	•	•												
19	32961964				•												
21	33440670		•	•	•												•
24	34043814				•												
25	35455642				•												
27	36186466				•						X ²⁷						

²⁶ •: biomarcador identificado nos RCM e na pesquisa literária

Os biomarcadores cuja coluna não apresenta • ou X foram identificados nas pesquisas nos RCM, mas não obtiveram resultados na pesquisa literária.

²⁷ X: biomarcador identificado apenas na pesquisa literária

Os biomarcadores cuja coluna não apresenta • ou X foram identificados nas pesquisas nos RCM, mas não obtiveram resultados na pesquisa literária.

Artigos		Fármaco/Biomarcador															
		Apixabano B01AF02											Edoxabano B01AF03				
#	PMID	CYP3A4	CYP3A5	ABCG2	ABCB1	CYP2J2	CYP1A2	CYP2C8	CYP2C9	CYP2C19	SULT1A1	CES1	CYP3A4	CYP3A5	CES1	ABCB1	SLCO1B1
28	36506510	•	•	•	•												
30	37372371				•							X					

Quanto ao **apixabano (B01AF02)**, a pesquisa inicial nos RCM forneceu nove possíveis biomarcadores farmacogenômicos: CYP3A4, CYP3A5, ABCG2, ABCB1, CYP2J2, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 e CYP2C19. Ao aplicar a expressão de pesquisa referente ao apixabano, não foram encontrados estudos que identificassem os biomarcadores: CYP1A2, CYP2J2, CYP2C8, CYP2C9 e CYP2C19. No entanto, foram identificados mais dois possíveis biomarcadores, o SULT1A1 e o CES1.

A respeito do **edoxabano (B01AF03)**, foram identificados cinco possíveis biomarcadores na pesquisa inicial nos RCM: o CYP3A4, o CYP3A5, o CES1, o ABCB1 e o SLCO1B1. No entanto, ao aplicar a expressão de pesquisa, apenas foram encontrados resultados para o SLCO1B1 e o ABCB1, sendo o SLCO1B1 o mais frequentemente identificado. O edoxabano foi o DOAC com menos informação farmacogenômica disponível na RSL.

Na **Tabela 3.8** estão apresentados os resultados que podem ser previstos pela utilização destes biomarcadores, tanto os identificados na RSL como na pesquisa nos RCM. Esses resultados incluem: efeitos indesejáveis, falta de efetividade e interações medicamentosas. Os resultados não aplicáveis correspondem a pares fármaco/biomarcador que não apresentaram resultados na pesquisa bibliográfica, impossibilitando a comparação com os dados obtidos nos RCM. Já os resultados cuja informação não está disponível referem-se a biomarcadores cuja influência sobre os resultados supramencionados não foi estudada ou comprovada.

Tabela 3.8 – Números de artigos encontrados para cada par fármaco/biomarcador e respectivos resultados

Pares fármaco/biomarcador		Número de Artigos	Resultados
Dabigatranato etexilato B01AE07	ABCB1	14	Efeitos indesejáveis Interações
	CES1	13	Efeitos indesejáveis
	CYP2D6	1	Informação não disponível
	CYP3A5	1	Informação não disponível
	SLC22A1	1	Efeitos indesejáveis ²⁸

²⁸ O efeito indesejável observado foi a náusea, no entanto, o resultado pode ser pouco expressivo, uma vez que apenas dois indivíduos apresentaram esse efeito.

Pares fármaco/biomarcador		Número de Artigos	Resultados
Rivaroxabano B01AF01	ABCB1	17	Efeitos indesejáveis Interações
	ABCC2	1	Informação não disponível
	ABCG2	5	Informação não disponível
	APOB	1	Informação não disponível
	CYP2C19	2	Informação não disponível
	CYP2J2	5	Informação não disponível
	CYP3A4	10	Efeitos indesejáveis Interações
	CYP3A43	1	Informação não disponível
	CYP3A5	9	Informação não disponível
	NAT2	1	Informação não disponível
	SLC22A1	1	Informação não disponível
	UGT1A3	1	Informação não disponível
	UGT2B7	1	Informação não disponível
Apixabano B01AF02	ABCB1	12	Efeitos indesejáveis Interações
	ABCG2	7	Informação não disponível
	CES1	1	Informação não disponível
	CYP1A2	0	Não aplicável
	CYP2C8	0	Não aplicável
	CYP2C9	0	Não aplicável
	CYP2C19	0	Não aplicável
	CYP2J2	0	Não aplicável
	CYP3A4	4	Efeitos indesejáveis Interações
	CYP3A5	10	Informação não disponível
	SULT1A1	1	Informação não disponível
Edoxabano B01AF03	ABCB1	2	Interações
	CES1	0	Não aplicável
	CYP3A4	0	Não aplicável
	CYP3A5	0	Não aplicável
	SLCO1B1	3	Informação não disponível

Através da análise da **Tabela 3.8**, conclui-se que ainda não existe informação disponível relativamente a resultados clínicos derivados da utilização da maior parte dos biomarcadores acima mencionados. Os biomarcadores mais vezes identificados – o ABCB1, o CYP3A4 e o CES1 – preveem predominantemente efeitos indesejáveis, associados ou não a interações medicamentosas.

Na **Tabela 3.9** pode observar-se a classificação da evidência e dos graus de recomendação de cada um dos estudos incluídos na RSL, de acordo com os níveis de evidência definidos pela OCEBM.

Tabela 3.9 - Classificação dos níveis de evidência e graus de recomendação dos estudos incluídos na RSL

#	PMID	Fármaco	Biomarcador	Tipo de Estudo	Nível de Evidência	Grau de Recomendação
1	24088127	Dabigatrano	ABCB1, CES1	Revisão narrativa da literatura	4	C
2	27261537	Dabigatrano	ABCB1, CES1	Estudo de coorte prospetiva	2B	B
3	27893182	Dabigatrano, rivaroxabano	ABCB1, CES1	Estudo clínico randomizado, cruzado, aberto, bicêntrico, de três períodos (duas fases)	1B	A
4	27897269	Edoxabano	ABCB1, SLCO1B	Estudo de coorte ambidirecional	2B	B
5	28678049	Apixabano	ABCB1, ABCG2, CYP3A5	Estudo de coorte prospetiva	2B	B
6	29345985	Rivaroxabano	CYP3A	Estudo de coorte prospetiva	2B	B
7	29457840	Apixabano	ABCB1, ABCG2, CYP3A5	Estudo de coorte de tratamento (prospetiva)	2B	B
8	29606886	Apixabano	ABCB1, CYP3A5	Estudo de coorte de	2B	B

#	PMID	Fármaco	Biomarcador	Tipo de Estudo	Nível de Evidência	Grau de Recomendação
				tratamento (prospetiva)		
9	30002384	Rivaroxabano	ABCB1	Estudo pré-clínico <i>in vitro</i>	5	D
10	30018749	Dabigatran	ABCB1 CES1	Revisão descritiva da literatura	4	C
11	30100750	Dabigatran	ABCB1, CES1	Estudo de coorte prospetiva	2B	B
12	30455596	Rivaroxabano	ABCB1	Estudo de coorte prospetiva	2B	B
13	30658513	Dabigatran, rivaroxabano, apixabano, edoxabano	ABCB1, CES1, CYP3A, SLCO1B1	Revisão narrativa da literatura	4	C
14	31564018	Apixabano	ABCB1, ABCG2, CYP3A4, CYP3A5	Estudo de coorte prospetiva	2B	B
15	31617197	Rivaroxabano	ABCB1, CYP3A4, CYP3A5	Estudo de coorte de tratamento (prospetiva)	2B	B
16	32134727	Dabigatran	ABCB1, CES1	Estudo de coorte prospetiva	2B	B
17	32564268	Dabigatran	ABCB1, CES1, CYP3A5, CYP2D6, SLC22A1	Estudo clínico randomizado, cruzado, aberto, unicêntrico, de quatro períodos (quatro fases), cego (fase I)	1B	A
18	32920985	Rivaroxabano	ABCB1, ABCG2, CYP2J2, CYP3A5	Estudo de coorte de tratamento (prospetiva)	2B	B
19	32961964	Dabigatran, Apixabano	ABCB1	Estudo de coorte prospetiva	2B	B
20	33179295	Dabigatran	ABCB1, CES1	Estudo de coorte de	2B	B

#	PMID	Fármaco	Biomarcador	Tipo de Estudo	Nível de Evidência	Grau de Recomendação
				tratamento (prospetiva)		
21	33440670	Dabigatrano, Rivaroxabano, Apixabano, Edoxabano	ABCB1, ABCG2, CES1, CYP3A4, CYP3A5, SLCO1B1	Revisão de âmbito (<i>scoping review</i>)	4	C
22	33935512	Dabigatrano	ABCB1, CES1	Estudo clínico randomizado, cruzado, aberto, unicêntrico, quatro períodos	1B	A
23	33935730	Rivaroxabano	ABCB1	Estudo de coorte retrospectiva	2B	B
24	34043814	Dabigatrano, Rivaroxabano, Apixabano	ABCB1, ABCG2, CES1, CYP3A5	Estudo de coorte retrospectiva	2B	B
25	35455642	Rivaroxabano, Apixabano	ABCB1, CYP3A	Estudo de coorte prospetiva	2B	B
26	35960493	Rivaroxabano	ABCB1	Estudo transversal	4	C
27	36186466	Apixabano	ABCB1, ABCG2, CYP3A4, CYP3A5, SULT1A1	Estudo de coorte retrospectiva	2B	B
28	36506510	Rivaroxabano, Apixabano	ABCB1, ABCG2, CYP2J2, CYP3A4, CYP3A5	Estudo de coorte retrospectiva	2B	B
29	36827667	Rivaroxabano	CYP2J2, CYP3A4, CYP3A5, ABCB1, ABCG2	Estudo de caso	4	C
30	37372371	Dabigatrano, Apixabano	ABCB1, CES1	Estudo de coorte prospetiva	2B	B

#	PMID	Fármaco	Biomarcador	Tipo de Estudo	Nível de Evidência	Grau de Recomendação
31	37385211	Rivaroxabano	ABCB1 ABCC2, CYP3A43, NAT2, SLC22A1, UGT1A3, UGT2B7	Estudo de coorte prospectiva	2B	B
32	37542618	Rivaroxabano	CYP3A4, CYP3A5	Estudo de coorte prospectiva	2B	B
33	37763139	Rivaroxabano	ABCB1, CYP3A5, CYP2C19	Estudo de coorte prospectiva	2B	B
34	37942082	Rivaroxabano	ABCB1, ABCG2, APOB, CYP2J2, CYP3A4, CYP3A5	Revisão sistemática da literatura com meta-análise	2A	B
35	38460105	Rivaroxabano	ABCB1, ABCG2, CYP2J2, CYP2C9, CYP3A4, CYP3A5	Revisão sistemática da literatura	2A	B

Ao analisar a **Tabela 3.9** pode verificar-se que a maioria são estudos observacionais, nomeadamente de coorte. Os estudos observacionais de associação farmacogenómica são uma abordagem comum para a avaliação inicial do valor de um biomarcador farmacogenómico e geralmente oferecem um bom grau de recomendação. Estes estudos são frequentemente utilizados para analisar a associação entre um biomarcador farmacogenómico e um resultado clínico de interesse. No entanto, a avaliação da utilidade clínica com base nesses estudos nem sempre é imediata, sendo necessários estudos adicionais de validação clínica.

Além disso, também foram identificadas algumas RSL e ensaios clínicos randomizados. As revisões sistemáticas oferecem uma visão abrangente e consolidada do estado atual da evidência ao sintetizar e avaliar os estudos existentes. Por outro lado, os ensaios clínicos randomizados fornecem evidências mais robustas e confiáveis, devido ao seu *design* metodológico rigoroso que minimiza vieses e permite estabelecer associações causais mais precisas.

De forma geral, foi obtido um conjunto de estudos com níveis de evidência satisfatórios, os quais permitem desenvolver algumas recomendações.

Capítulo 4

Discussão de Resultados

Neste capítulo serão abordados de forma mais detalhada os dados dos biomarcadores encontrados nos RCM dos DOAC com AIM em Portugal (presentes no Capítulo 2), paralelamente aos resultados encontrados na RSL (descritos no Capítulo 3).

Posteriormente, serão abordadas as limitações do estudo e, por fim, serão apresentadas recomendações baseadas nos resultados obtidos.

A. Discussão Integrada dos Resultados

Neste subcapítulo serão discutidos os resultados obtidos tanto pela análise dos RCM, como na RSL. A análise dos resultados obtidos para os respetivos fármacos será efetuada seguindo a ordem da classificação ATC. Os biomarcadores investigados serão citados de acordo com a sua presença ou ausência nas pesquisas anteriormente realizadas, bem como pelos seus resultados. Por fim, será realizada a análise dos resultados obtidos nos diferentes estudos.

No final da apresentação e discussão dos resultados relativos a cada fármaco, encontra-se uma tabela resumo com os resultados estatisticamente significativos dos estudos farmacogenómicos incluídos na RSL. A tabela referencia os estudos e destaca a relação entre as variantes genéticas e os resultados avaliados, incluindo os valores p que demonstram a robustez dos resultados.

1. Inibidores Diretos da Trombina

1.1. Dabigatran

- **CES1**

Ao analisar e interpretar os resultados apresentados é importante considerar que a distribuição dos genótipos dos polimorfismos no gene *CES1* varia entre diferentes populações, com diferenças notáveis entre asiáticos e europeus.

- **SNP rs2244613**

Quanto ao SNP rs2244613 no gene *CES1*, os resultados tendem a ser concordantes. Paré *et al.* (2013) conduziram um estudo de associação genómica que envolveu 2 944 participantes do ensaio RE-LY. Este estudo revelou uma associação significativa entre o polimorfismo

rs2244613 e uma redução de 15% na concentração plasmática mínima do dabigatrano por cada alelo menos frequente C (162,165,192,200,202).

De forma semelhante, Dimatteo *et al.* (2016) demonstraram que o polimorfismo rs2244613 está associado a uma diminuição da concentração mínima do fármaco, de 2% nos heterozigotos (AC) e de 3% nos homozigotos para a variante (CC) (162,193,202). Esses resultados também foram corroborados pelo estudo de Gouin-Thibault *et al.* (2016), que demonstrou que os portadores do SNP rs2244613 apresentaram valores de concentração plasmática máxima e *AUC* (*area under the curve*) mais baixos do que os homozigotos para a sequência de referência. Contudo, esses resultados não foram estatisticamente significativos (162,194).

No estudo de Ji *et al.* (2020), os doentes portadores do alelo A apresentaram concentrações plasmáticas mínimas de dabigatrano mais elevadas do que os portadores do genótipo CC (209). É importante destacar a diferença na distribuição dos genótipos entre populações: 39,4% dos indivíduos na população chinesa tinham o genótipo AA, enquanto na população caucasiana essa proporção era de 58,6%. Estas diferenças sugerem que a exposição ao dabigatrano pode ser maior na população europeia e menor na população chinesa. Assim sendo, a variabilidade interpopulacional deve ser considerada, de modo a permitir uma abordagem mais personalizada e eficaz no tratamento com dabigatrano (209).

Sychev *et al.* (2020) avaliaram a influência da farmacogenética e do grau de insuficiência renal no tratamento com dabigatrano, em doentes com fibrilhação auricular e insuficiência renal crónica nos estádios 3A e 3B. Os resultados demonstraram que o polimorfismo rs2244613 afetou a concentração plasmática mínima ajustada pela dose (C/D) de dabigatrano, dado que os portadores do genótipo CC apresentaram valores significativamente mais baixos do que os portadores do alelo A. No entanto, a análise de regressão linear *stepwise* revelou que apenas a função renal se manteve como preditor significativo da C/D (205).

Sychev *et al.* (2018) não detetaram diferenças significativas na concentração máxima de equilíbrio do dabigatrano entre os diferentes genótipos do SNP rs2244613. No entanto, estudos anteriores indicaram que a atividade da enzima CES1 está relacionada com o envelhecimento, o que motivou a análise da influência desse polimorfismo na farmacocinética do dabigatrano em função da idade. Ao analisar um subgrupo de doentes com idade inferior a 60 anos, observou-se que os indivíduos homozigotos para a variante apresentaram uma redução estatisticamente significativa da concentração máxima de equilíbrio do fármaco. Esta

observação sugere que o dabigatrano pode ter uma efetividade reduzida nos doentes com esse genótipo (165).

Liu *et al.* (2021) também não identificaram diferenças estatisticamente significativas nas concentrações máximas de dabigatrano entre os diferentes genótipos do polimorfismo (210).

No estudo de Paré *et al.* (2013), o polimorfismo rs2244613 foi associado a uma redução do risco de qualquer hemorragia em doentes tratados com dabigatrano, bem como a uma redução não significativa do risco de hemorragia *major* (162,192,200,202). Ji *et al.* (2020) corroboram esses resultados, tendo demonstrado que os portadores do alelo A apresentaram um risco acrescido de hemorragias *minor* em comparação com os portadores do genótipo CC. Além disso, foram observadas variações nos valores de tempo de trombina entre os diferentes genótipos do SNP rs2244613, embora essas diferenças não tenham apresentado significância estatística na análise *post-hoc* de comparação entre pares (209).

- **SNP rs8192935**

Paré *et al.* (2013) demonstraram que cada alelo menos frequente A do SNP rs8192935 levou a uma diminuição de aproximadamente 12% na concentração máxima do dabigatrano (162,192,200,202).

Liu *et al.* (2021) corroboram estes resultados, tendo demonstrado que os portadores do alelo G do polimorfismo rs8192935 apresentavam concentrações máximas de dabigatrano mais elevadas do que os portadores do genótipo AA. Além disso, os portadores do genótipo GG apresentaram um $t_{1/2}$ mais elevado do que os portadores do alelo A (210).

Abdrakhmanov *et al.* (2023) avaliaram a influência do polimorfismo rs8192935 no gene *CESI* nas concentrações plasmáticas do dabigatrano em doentes cazaques com fibrilhação auricular não valvular. A análise de regressão linear revelou uma correlação significativa entre o polimorfismo rs8192935 e variações nas concentrações plasmáticas (máxima e mínima) do fármaco. Adicionalmente, a análise de regressão logística multinomial demonstrou que os indivíduos com o genótipo GG apresentaram concentrações plasmáticas máximas de dabigatrano significativamente mais elevadas do que os portadores do alelo A. Estes resultados sugerem que a biotransformação do dabigatrano é mais eficiente nos portadores do genótipo GG, resultando numa ativação mais rápida do fármaco nesses doentes (216).

Dimatteo *et al.* (2016) demonstraram que a concentração mínima ajustada do dabigatrano foi significativamente mais baixa em portadores do alelo T, em comparação com os portadores do genótipo homozigota de referência, CC (162,193,202). Este resultado foi corroborado pelo estudo de Ji *et al.* (2020), que evidenciou que os portadores do alelo C do polimorfismo rs8192935 apresentaram concentrações plasmáticas mínimas significativamente mais elevadas do que os portadores do genótipo TT (209). Além disso, os portadores do alelo C também foram associados a valores de TTPa significativamente mais elevados (209).

Em relação aos resultados clínicos, a variante rs8192935 apresentou uma possível associação com eventos hemorrágicos, embora não tenha sido alcançada significância estatística (212). Similarmente, Ross *et al.* (2013) também não encontraram uma associação significativa entre o polimorfismo rs8192935 e eventos tromboembólicos ou hemorrágicos (162,192,200,202).

- **SNP rs71647871**

O polimorfismo rs71647871 (G143E) no gene *CESI*, sendo uma variante de perda de função, atenua o metabolismo do dabigatrano e dos seus metabolitos intermediários M1 e M2. Assim sendo, nos portadores da variante rs71647871, as taxas de ativação do dabigatrano etexilato e dos seus metabolitos M1 e M2 diminuem em 53%, 43% e 37%, respetivamente. Consequentemente, a variante rs71647871 está associada a uma diminuição acentuada da concentração plasmática do dabigatrano (202). O estudo de Raymond *et al.* (2021) encontrou resultados semelhantes (162).

- **ABCB1**

- **SNP rs4148738 (c.2482-2236G>A)**

No estudo de associação genómica ampla de Paré *et al.* (2013), o SNP rs4148738 no gene *ABCB1* foi significativamente associado a concentrações máximas de dabigatrano, com um aumento de 12% por cada alelo menos frequente G (162,192,200,222). No entanto, esses resultados não foram corroborados pelos estudos subsequentes de Dimatteo *et al.* (2016), Sychev *et al.* (2018), Sychev *et al.* (2020) e Ji *et al.* (2020), que não encontraram correlações significativas entre o polimorfismo rs4148738 e as concentrações plasmáticas mínimas ou máximas do dabigatrano (165,193,205,209).

Em relação aos resultados clínicos, nenhum dos estudos revistos destacou uma associação significativa entre o polimorfismo rs4148738 e eventos hemorrágicos ou tromboembólicos durante o tratamento com dabigatrano (192,200,202).

- **SNP rs1045642 (c.3435C>T)**

Sychev *et al.* (2018) investigaram a influência do polimorfismo rs1045642 nas concentrações plasmáticas máximas e mínimas do dabigatrano em doentes submetidos a artroplastia total do joelho. Os resultados mostraram que os portadores do genótipo TT apresentaram concentrações máximas do fármaco significativamente mais elevadas do que os portadores do genótipo homocigota de referência, CC. Além disso, o polimorfismo rs1045642 demonstrou uma tendência de associação com um risco acrescido de hemorragia, embora não tenha sido alcançada significância estatística. Estes resultados sugerem que o polimorfismo rs1045642 pode ter um papel relevante na segurança do dabigatrano em doentes após artroplastia total do joelho (162,165,202).

Por outro lado, Sychev *et al.* (2020) não encontraram uma associação significativa entre o polimorfismo rs1045642 e as concentrações plasmáticas mínimas ajustadas pela dose de dabigatrano em doentes com fibrilhação auricular e DRC (205). De forma semelhante, Ji *et al.* (2020) também não observaram correlações significativas entre este SNP e os parâmetros farmacocinéticos ou farmacodinâmicos do fármaco (209).

- **Haplótipos ABCB1**

O estudo de Roşian *et al.* (2020) teve como objetivo investigar o impacto dos polimorfismos rs1045642 e rs4148738 no gene *ABCB1* na evolução clínica dos doentes tratados com dabigatrano. Os resultados mostraram que a variante rs1045642 estava associada a uma diminuição do risco de hemorragia, enquanto no caso da variante rs4148738 se verificava o contrário. No entanto, essas associações não alcançaram significância estatística. Adicionalmente, observou-se que os doentes com o haplótipo TG, formado pelo alelo T do polimorfismo rs1045642 e pelo alelo G do polimorfismo rs4148738, tendem a apresentar um efeito protetor contra hemorragias (208).

O estudo de Gouin-Thibault *et al.* (2016) foi concebido para avaliar a influência dos polimorfismos no gene *ABCB1* na farmacocinética do dabigatrano em voluntários saudáveis.

Dado o desequilíbrio de ligação (*linkage disequilibrium*, LD) entre os SNP c.2677G>A/T (rs2032582) e c.3435C>T (rs1045642), optou-se por estudar o efeito do haplótipo 2677-3435 na farmacocinética do dabigatrano, em vez de analisar cada SNP separadamente. Os grupos heterozigotas e homozigotas para as variantes apresentaram valores de concentração máxima e *AUC* mais elevados do que o grupo homozigota de referência. No entanto, essas diferenças não foram estatisticamente significativas (194).

Além disso, o efeito da coadministração de claritromicina, um inibidor da P-gp e do CYP3A4, na farmacocinética do dabigatrano também foi avaliado. A claritromicina aumentou a concentração máxima do dabigatrano em 80% e a *AUC* em 100%, sendo esses efeitos independentes do genótipo *ABCB1* (194).

O estudo também avaliou o efeito do polimorfismo c.1236C>T em combinação com os SNP c.2677G>A/T e c.3435C>T (haplótipo 1236-2677-3435), e não foram observadas alterações nos parâmetros farmacocinéticos do dabigatrano em relação ao haplótipo 2677-3435. Estes resultados sugerem que o genótipo *ABCB1* não é um determinante significativo da variabilidade interindividual do dabigatrano e que a coadministração do dabigatrano etexilato com inibidores da P-gp exige precaução (194).

Liu *et al.* (2021) também analisaram o impacto dos polimorfismos rs1045642, rs2032582 e rs4148738 na farmacocinética do dabigatrano, tanto como polimorfismos individuais quanto como haplótipos. Os resultados mostraram que nenhum dos polimorfismos ou haplótipos estudados contribuiu significativamente para a variabilidade farmacocinética do dabigatrano, provavelmente devido ao seu baixo impacto na atividade da P-gp (210).

Similarmente, o estudo de Zubiaur *et al.* (2020) concluiu que nenhum haplótipo ou SNP individual no gene *ABCB1* foi significativamente associado à variabilidade farmacocinética do dabigatrano (206).

- **SLC22A1**

No estudo de Zubiaur *et al.* (2020) avaliou-se a influência das variantes *2, *3 e *5 no gene *SLC22A1*, analisadas em conjunto como haplótipo, na farmacocinética e segurança do dabigatrano. Os portadores do haplótipo variante apresentaram um tempo necessário para atingir a concentração máxima ($T_{máx}$) e um tempo de semivida ($t_{1/2}$) mais elevados em comparação com os haplótipos heterozigotas e homozigotas de referência. O aumento do $t_{1/2}$

está associado a uma diminuição na eliminação do fármaco, resultando numa maior exposição ao mesmo. Já o aumento do $T_{máx}$ sugere um atraso na absorção do fármaco. Estes resultados sugerem que o dabigatrano pode ser substrato do transportador SLC22A1 e que sua farmacocinética pode ser influenciada pelos polimorfismos neste gene (206).

Além disso, o haplótipo variante foi associado a um risco reduzido de náusea. No entanto, este resultado pode ser pouco expressivo, já que apenas dois casos de náuseas foram registados (206).

- **CYP2D6**

Os indivíduos classificados como metabolizadores lentos do CYP2D6²⁹ apresentaram uma depuração (Cl/F) reduzida do dabigatrano em comparação com os metabolizadores intermédios, rápidos e ultrarrápidos. Além disso, nestes indivíduos, verificou-se uma tendência para uma AUC e uma concentração máxima mais elevadas, além de um volume de distribuição reduzido. Assim, o fenótipo de metabolizador lento foi associado a uma maior exposição ao fármaco, levando à sua acumulação, o que sugere que o CYP2D6 pode estar envolvido na metabolização do dabigatrano (206).

- **CYP3A5**

Neste estudo, os indivíduos com o genótipo $*1/*1$ para o SNP rs776746 (6986A>G) no gene *CYP3A5* apresentaram um $t_{1/2}$ significativamente mais elevado em relação aos portadores do alelo $*3$. No entanto, após a estratificação para o tratamento concomitante com pantoprazol, os portadores do genótipo $*1/*1$ apresentaram uma associação significativa com um $t_{1/2}$ mais baixo. Assim sendo, esses resultados podem estar enviesados devido ao tamanho reduzido da amostra ou à presença de um *outlier*³⁰ $*1/*1$ (206).

²⁹ Metabolizadores lentos do CYP2D6 são indivíduos cuja atividade da enzima CYP2D6 é significativamente reduzida ou ausente devido a variações genéticas.

³⁰ *Outliers* podem resultar em interpretações erróneas, atribuindo significado a resultados que, na realidade, são valores atípicos. Além disso, os *outliers* aumentam a variabilidade dos dados, distorcendo a verdadeira tendência central e afetando a precisão das análises estatísticas.

- **Combinações de Genótipos**

A análise das combinações haplotípicas dos polimorfismos rs1045642 no gene *ABCB1* e rs2244613 no gene *CES1* revelou que a combinação de haplótipos mais frequente: ABCB1 (rs1045642 CT+TT)/CES1 (rs2244613 CC) está associada a concentrações plasmáticas máximas de dabigatrano significativamente mais elevadas em comparação com as demais combinações haplotípicas (165).

Na **Tabela 4.1** apresenta-se um resumo dos resultados estatisticamente significativos dos estudos farmacogenômicos analisados referentes ao dabigatrano.

Tabela 4.1 - Resumo dos resultados significativos dos estudos farmacogenômicos do dabigatrano

Variante genética/ Fenótipo	Referência bibliográfica	Resultado avaliado	Alelo(s) afetado(s)/ Fenótipo	Direção do efeito	Valor-p*	Grupo Populacional
CES1 rs2244613	(192)	C _{min} Hemorragia	C	↓	1,2×10 ⁻⁸ 7×10 ⁻⁵	Caucasiano
	(193)	C _{min}	C	↓	0,04	Caucasiano
	(205)	C _{min} /D	CC	↓	0,001	Russo
	(209)	C _{min} Hemorragia	A	↑	< 0,001 0,034	Chinês
CES1 rs8192935	(192)	C _{máx}	A	↓	3,2×10 ⁻⁸	Caucasiano
	(193)	C _{min}	T	↓	0,023	Caucasiano
	(209)	C _{min} TTPa	C	↑	< 0,001 0,015	Chinês
	(210)	C _{máx} /DW t _{1/2}	G	↑	<0,05	Chinês
	(216)	C _{máx}	GG	↑	0,05	Cazaque
ABCB1 rs1045642	(165)	C _{máx}	TT	↑	0,016	Russo
ABCB1 rs4148738	(192)	C _{máx}	G	↑	8,2×10 ⁻⁸	Caucasiano
SLC22A1 Haplótipo formado pelas variantes *2, *3 e *5	(206)	t _{1/2} T _{máx}	Haplótipo variante	↑ ↑	< 0,05	Caucasiano e latino americano

Variante genética/ Fenótipo	Referência bibliográfica	Resultado avaliado	Alelo(s) afetado(s)/ Fenótipo	Direção do efeito	Valor-p*	Grupo Populacional
CYP3A5 rs776746	(206)	t _{1/2} (após a estratificação para o uso de pantoprazol)	AA	↓	< 0,05	Caucasiano e latino americano
CYP2D6 Fenótipo de metabolizador lento	(206)	CI/F	Metabolizador lento	↓	< 0,05	Caucasiano e latino americano

2. Inibidores Diretos da Trombina

2.1. Rivaroxabano

No caso do rivaroxabano, vários artigos analisam mais do que um polimorfismo, não sendo realizada uma diferenciação tão sistematizada entre os mesmos, pelo que se apresenta a informação obtida em seguida:

- **ABCB1**

Sennesael *et al.* (2018) analisaram o efeito *in vitro* dos SNP c.1236C>T (rs1128503), c.2677G>A/T (rs2032582), c.3435C>T (rs1045642) e c.1199G>A (rs2229109) na atividade de transporte do rivaroxabano. A expressão do ABCB1 nas células HEK293 resultou numa menor acumulação intracelular do fármaco em comparação com as células de controlo, confirmando o envolvimento da P-gp no transporte ativo do rivaroxabano. No entanto, nenhum dos SNP analisados influenciou significativamente a acumulação intracelular do rivaroxabano. Estes resultados sugerem que a contribuição desses polimorfismos genéticos para a variabilidade interindividual nas concentrações plasmáticas do fármaco é provavelmente limitada (199).

Nakagawa *et al.* (2020) corroboraram estes resultados, tendo demonstrado que nenhum dos polimorfismos rs2032582, rs1045642 e rs1128503 influenciou significativamente a concentração plasmática mínima ajustada pela dose de rivaroxabano (207).

Sychev *et al.* (2019) e Wang *et al.* (2021) avaliaram a influência dos *loci* rs1045642 e rs4148738 nas concentrações plasmáticas do rivaroxabano, não tendo encontrado diferenças

estatisticamente significativas entre os diferentes genótipos (204,211,213). Por outro lado, Wang *et al.* (2021) sugeriram que a presença do *locus* rs1128503 está associada a variações na concentração plasmática mínima do rivaroxabano em indivíduos de ascendência mongol com FA, destacando que os portadores do genótipo TT apresentaram concentrações plasmáticas significativamente mais elevadas do que os portadores do genótipo CC. Além disso, nenhuma das variantes genéticas estudadas apresentou uma correlação significativa com eventos hemorrágicos (211,213).

Durante o seguimento de um doente neste estudo, observou-se uma diferença significativa entre duas medições da concentração plasmática mínima no estado estacionário (C_{min}^{ss}). A investigação das causas subjacentes revelou que, na segunda medição, o doente estava a tomar fluconazol, um antifúngico que inibe a P-gp e o CYP3A4, resultando num aumento acentuado da concentração plasmática do fármaco. Além disso, este doente era portador da variante rs1128503. Após a descontinuação do fluconazol, os níveis plasmáticos do rivaroxabano retornaram ao seu valor inicial. Essa observação sugere que a coadministração de inibidores da P-gp com rivaroxabano requer precaução, especialmente em doentes com risco de sobre-exposição. Assim sendo, o ajuste de dose com base no perfil genético do doente é uma opção a ser considerada (211,213).

Sychev *et al.* (2022) também avaliaram a influência dos polimorfismos rs1045642 e rs4148738 na variabilidade farmacocinética do rivaroxabano em doentes com fibrilhação auricular não valvular com 80 anos ou mais. O estudo não revelou diferenças estatisticamente significativas nos parâmetros farmacocinéticos entre os diferentes genótipos desses polimorfismos. No entanto, para o polimorfismo rs1045642, os doentes homozigotos para o alelo T apresentaram valores de TP significativamente mais elevados e uma maior incidência de hemorragias clinicamente relevantes não-*major* do que os homozigotos de referência, CC. De forma semelhante, os homozigotos para a variante rs4148738 (portadores do genótipo TT) também apresentaram uma maior incidência de hemorragias clinicamente relevantes não-*major* em relação aos portadores do alelo C (214,221).

Num estudo subsequente, Sennesael *et al.* (2018) analisaram dez doentes tratados com rivaroxabano, admitidos no serviço de urgência devido a eventos hemorrágicos, com o objetivo de investigar a relação entre esses eventos e as concentrações plasmáticas do fármaco. Entre os doentes admitidos, três sofreram hemorragias *major* (principalmente gastrointestinais) associadas a concentrações plasmáticas mínimas de rivaroxabano acima do intervalo

terapêutico. Estes doentes foram genotipados para os polimorfismos c.1236C>T, c.2677G>A/T, c.3435C>T e rs4148738 no gene *ABCB1*, observando-se que todos eram portadores de pelo menos um alelo variante para cada um desses SNP. Esse resultado sugere uma possível diminuição do efluxo de rivaroxabano, resultando numa acumulação do fármaco e, conseqüentemente, num risco acrescido de hemorragia. É importante notar que os três doentes estavam a tomar medicamentos com potencial para interagir com o rivaroxabano a nível farmacocinético ou farmacodinâmico, aumentando os níveis do fármaco ou os seus efeitos por sinergismo farmacodinâmico. Esses medicamentos incluía o diltiazem, claritromicina, sinvastatina, escitalopram, amiodarona e aspirina (162,201).

Baturina *et al.* (2023) avaliaram os efeitos de fatores farmacocinéticos e farmacogenéticos na hemorragia *major* em doentes com síndrome coronária aguda e fibrilhação auricular não valvular a receber terapêutica antitrombótica combinada (p.ex. rivaroxabano, clopidogrel e aspirina como parte de uma terapêutica dupla ou tripla). Neste estudo, o alelo T do polimorfismo rs4148738 foi associado a um aumento da frequência de hemorragias *major*, conforme evidenciado pelas escalas BARC e ISTH. Esses resultados sugerem que a genotipagem desse polimorfismo pode ser útil na personalização da terapêutica antitrombótica em doentes com risco elevado de hemorragia. Contudo, são necessários estudos em larga escala que envolvam coortes mais amplas para confirmar estes resultados (219).

No estudo de Campos-Staffico *et al.* (2022), nenhuma das variantes no gene *ABCB1* analisadas mostrou uma associação significativa com o risco de hemorragia em doentes com fibrilhação auricular não valvular tratados com rivaroxabano. Contudo, análises exploratórias indicaram que o genótipo GG do polimorfismo rs4148732 pode estar associado a um risco acrescido de hemorragia nesses doentes (160).

Ma *et al.* (2024) descreveram um estudo que associou o SNP rs2032582 (c.2677G>A/T) a uma elevação dos parâmetros farmacocinéticos do rivaroxabano. Os resultados indicaram que os doentes portadores do alelo G apresentaram concentrações plasmáticas máximas ajustadas pela dose significativamente mais elevadas do que os não portadores. Além disso, o alelo G foi associado a um risco acrescido de hemorragia (221).

Outro estudo incluído nesta RSL encontrou uma forte associação entre o polimorfismo rs4728709 no gene *ABCB1* e os parâmetros farmacocinéticos do rivaroxabano. De acordo com este estudo, os indivíduos portadores do alelo A (genótipos AA e GA) apresentaram

concentrações plasmáticas mínimas do fármaco abaixo do intervalo terapêutico e um aumento de 47,6% na depuração aparente (*Cl/F*) em relação aos portadores do genótipo GG (221).

- **Haplótipos ABCB1**

O estudo de Gouin-Thibault *et al.* (2016) também avaliou a influência dos polimorfismos no gene *ABCB1* (haplótipo 2677-3435) na farmacocinética do rivaroxabano em voluntários saudáveis. Os grupos de heterozigotos e homozigotos para as variantes apresentaram valores de concentração máxima e *AUC* mais elevados do que o grupo de homozigotas de referência, embora essas diferenças não tenham alcançado significância. Além disso, o efeito do haplótipo 1236-2677-3435 também foi analisado, mas não se observaram diferenças estatisticamente significativas em relação ao haplótipo 2677-3435 (162,194,202).

Adicionalmente, o estudo também analisou o efeito da claritromicina na farmacocinética do rivaroxabano. A claritromicina aumentou a concentração máxima do rivaroxabano em 92% e a *AUC* em 94%, sendo esse efeito independente do genótipo *ABCB1*. Como a claritromicina é um potente inibidor do CYP3A4 e um inibidor moderado da P-gp, esperava-se que o seu impacto na farmacocinética do rivaroxabano fosse mais pronunciado do que no dabigatran. No entanto, o efeito semelhante da claritromicina nas exposições a ambos os fármacos levanta questões sobre os mecanismos subjacentes a esses efeitos inibitórios e sobre as contribuições relativas do transporte e do metabolismo na farmacocinética do rivaroxabano (162,194,202).

Estes resultados sugerem que o genótipo *ABCB1* não tem um impacto significativo na variabilidade farmacocinética do rivaroxabano. Contudo, a coadministração de rivaroxabano com inibidores da P-gp e do CYP3A4 deve ser feita com precaução em doentes com risco de sobre-exposição ao fármaco (162,194,202).

Lähteenmäki *et al.* (2021) desenvolveram um estudo em contexto real, que permitiu aumentar o período de seguimento dos doentes envolvidos. Relativamente ao gene *ABCB1*, os resultados deste estudo demonstraram que o polimorfismo c.3435C>T (rs1045642), bem como o haplótipo 1236T-2677T-3435T, estavam associados a um menor risco de eventos tromboembólicos em doentes tratados com rivaroxabano. Em contraste, os haplótipos 1236C-2677G-3435C e 1236T-2677G-3435C foram associados a um risco acrescido desses eventos (212).

No estudo de Sychev *et al.* (2022), a análise do haplótipo formado pelos polimorfismos rs1045642 e rs4148738 revelou que o haplótipo TT-TT estava associado a uma maior

frequência de hemorragias clinicamente relevantes não-*major*. Além disso, a análise de desequilíbrio de ligação revelou uma estreita ligação entre os polimorfismos estudados (214).

Os SNP rs1045642 e rs2032582 também estão em desequilíbrio de ligação e são frequentemente analisados como haplótipos. Na população caucasiana, a frequência do haplótipo TT varia entre 25% e 40%. O estudo de Raymond *et al.* (2021) inclui um relato de caso que sugere que os doentes homocigotos para o haplótipo TT-TT podem apresentar níveis plasmáticos mais elevados, um tempo de semivida prolongado e um risco acrescido de complicações hemorrágicas. No entanto, estudos adicionais são necessários para confirmar essas associações (202).

- **ABCG2**

A BCRP é um transportador de efluxo pertencente à família das proteínas ABC, que está envolvido na absorção, distribuição e eliminação do rivaroxabano. Dado que cerca de 33% do rivaroxabano é excretado por via renal, e que esse processo é em grande parte mediado pelo BCRP, os polimorfismos no gene *ABCG2* será expectável que possam modificar as características farmacocinéticas do rivaroxabano (177).

No estudo de Nakagawa *et al.* (2020), não foi encontrada uma associação significativa entre o polimorfismo rs2231142 (c.421C>A) no gene *ABCG2* e a concentração plasmática mínima ajustada pela dose de rivaroxabano. Estes resultados sugerem que esta variação genética pode apresentar um papel limitado na modulação da farmacocinética do rivaroxabano. No entanto, são necessários estudos adicionais com amostras mais amplas para confirmar esses resultados e investigar a influência de outros polimorfismos potencialmente relevantes no gene *ABCG2* (207,221).

- **CYP3A**

Sychev *et al.* (2018) analisaram a relação entre a atividade da família CYP3A e a efetividade do tratamento com rivaroxabano em doentes com TVP. Os resultados revelaram uma correlação direta e estatisticamente significativa entre a atividade do CYP3A e os níveis máximos e mínimos do rivaroxabano, sublinhando o papel essencial desta enzima no metabolismo do fármaco. No entanto, embora se esperasse que as variações nos níveis séricos do rivaroxabano pudessem influenciar a efetividade do tratamento, o estudo não encontrou qualquer relação

entre as concentrações do fármaco e a dinâmica do coágulo. Deste modo, a atividade do CYP3A não influenciou a efetividade ou os resultados do tratamento (162,196,202).

- **CYP3A4**

Xiaoye *et al.* (2023) demonstraram que os polimorfismos rs2242480, rs2246709 e rs3735451 no gene *CYP3A4* têm um impacto significativo na farmacocinética do rivaroxabano. Neste estudo, os doentes homocigotos para essas variantes apresentaram um aumento significativo das concentrações plasmáticas mínimas. Além disso, esses SNP foram associados a um prolongamento significativo do TP (218).

Em relação aos resultados clínicos, os portadores do alelo menos frequente (C) do SNP rs3735451 e do alelo menos frequente (A) do SNP rs2246709 foram associados a um risco acrescido de hemorragia *minor* (218).

Os estudos de Sychev *et al.* (2019) e Campos-Staffico *et al.* (2022) avaliaram o efeito da variante rs35599367 (*CYP3A4**22) na farmacocinética do rivaroxabano e no risco de hemorragia, respetivamente; no entanto, não foram encontrados resultados estatisticamente significativos (160,204).

- **CYP3A5**

O CYP3A5 também tem um papel preponderante no metabolismo do rivaroxabano. Variantes no gene *CYP3A5*, como a *3, que leva à produção de proteínas não funcionais, podem influenciar significativamente a efetividade e a segurança do rivaroxabano. Assim sendo, é fundamental identificar variantes genéticas relevantes na resposta ao rivaroxabano, de modo a personalizar o tratamento e otimizar os resultados clínicos.

No estudo de Sychev *et al.* (2019), o impacto da variante *CYP3A5**3 (rs776746, c.6986A> G) na farmacocinética do rivaroxabano foi avaliado em doentes submetidos à artroplastia total da anca ou joelho, no entanto, não foram encontradas diferenças significativas entre os genótipos (204). De forma semelhante, Nakagawa *et al.* (2020) também não identificaram uma associação significativa entre a variante *CYP3A5**3 e a concentração plasmática mínima ajustada à dose de rivaroxabano. No entanto, é importante salientar que, neste estudo, apenas quatro doentes apresentavam o genótipo *1/*1 (207).

Xiaoye *et al.* (2023) também avaliaram a influência da variante *CYP3A5*3* na farmacocinética e farmacodinâmica do rivaroxabano. Os resultados deste estudo indicaram que os portadores da variante apresentaram concentrações plasmáticas mínimas e tempos de protrombina significativamente mais elevados do que os portadores do genótipo homozigota de referência. Estes resultados sugerem que doentes com este genótipo podem apresentar uma maior exposição ao fármaco e uma maior efetividade terapêutica, no entanto, o impacto da variante *CYP3A5*3* no risco de hemorragia não foi comprovado (218). Da mesma forma, Campos-Staffico *et al.* (2022) também não identificaram uma associação significativa entre a variante *CYP3A5*3* e o risco de hemorragia (160).

- **CYP2J2**

A enzima CYP2J2, juntamente com os citocromos P450 3A4 e 3A5, desempenha um papel crucial no metabolismo do rivaroxabano. A variante funcional melhor caracterizada no gene *CYP2J2* é a *CYP2J2*7*.

Nakagawa *et al.* (2020) analisaram a influência da variante *CYP2J2*7* (rs890293) na concentração plasmática mínima ajustada pela dose de rivaroxabano em doentes japoneses com fibrilhação auricular não valvular. Contudo, nenhum dos doentes era homozigoto para o alelo *7, o que limitou a avaliação dos efeitos deste SNP na farmacocinética do rivaroxabano. É importante salientar que a baixa frequência do alelo *7 na população japonesa (cerca de 6,2%) destaca a limitação da amostra estudada (207).

Em relação aos resultados clínicos, a variante *CYP2J2*7* não foi associada a um aumento do risco de hemorragia em doentes tratados com rivaroxabano (160).

- **CYP2C19**

Um dos estudos identificados pela RSL de Ma *et al.* (2024) analisou a influência da variante *CYP2C19*17* (rs12248560, c.-806C>T) na efetividade e segurança da terapêutica antitrombótica combinada com rivaroxabano e clopidogrel. Os portadores da variante *CYP2C19*17* (genótipos CT e TT) apresentam uma taxa de inibição plaquetária (PIR) significativamente mais elevada e uma redução das unidades de reatividade plaquetária (PRU) em comparação com o genótipo CC (homozigota de referência). Essa diminuição na reatividade plaquetária está associada a um aumento do risco de hemorragia (221).

O clopidogrel é um pró-fármaco que é ativado pela isoenzima CYP2C19 no seu metabolito ativo. Dado que a variante *CYP2C19*17* está associada a um aumento da atividade dessa enzima, indivíduos com o genótipo **17/*17* podem apresentar uma conversão mais eficiente do clopidogrel, resultando num efeito antiplaquetário potencialmente mais pronunciado. Por conseguinte, a combinação com rivaroxabano pode levar um efeito anticoagulante excessivo, elevando o risco de hemorragia. Desta forma, em doentes com fibrilhação auricular e síndrome coronária aguda tratados com rivaroxabano e clopidogrel, a identificação da variante *CYP2C19*17* pode ser clinicamente relevante (221).

Quanto à variante *CYP2C19*2* (rs4244285, c.681G>A), Ma *et al.* (2024) identificaram um estudo no qual os doentes portadores do alelo G (genótipos GG e GA) apresentaram valores de $C_{máx}/D$ significativamente mais elevados do que os portadores genótipo AA. No entanto, esse aumento não se traduziu num aumento do risco de hemorragia (221).

- **NAT2**

Diversos estudos têm analisado a relação entre variantes genéticas e a farmacocinética, segurança e efetividade do rivaroxabano. No entanto, a evidência é inconclusiva e os resultados frequentemente contraditórios. Em 2023, Villalpalos-García *et al.* conduziram um estudo com o objetivo de investigar os farmacogenes envolvidos no transporte e metabolismo do rivaroxabano (217).

Neste estudo, os indivíduos com o fenótipo de metabolizador lento da NAT2 apresentaram um aumento significativo da *AUC* e da concentração plasmática máxima do rivaroxabano, além de uma redução do tempo necessário para atingir a concentração máxima ($T_{máx}$). Apesar dessas associações, a incidência de reações adversas não aumentou entre os metabolizadores lentos (217).

Estima-se que aproximadamente 11% do rivaroxabano é metabolizado através de mecanismos não identificados. Por conseguinte, é plausível que a enzima NAT2 possa estar envolvida no metabolismo do rivaroxabano. Assim sendo, são necessários estudos com amostras mais amplas e períodos de seguimento prolongados para esclarecer o papel da NAT2 na farmacocinética do rivaroxabano e avaliar a relevância clínica desta enzima (217).

- **APOB**

De acordo com a síntese qualitativa do estudo de Mardi *et al.* (2023), o SNP rs13306198 (c.581C>T) no gene *APOB* pode influenciar a concentração do fármaco (220).

- **ABCC2, CYP3A43, SLC22A1, UGT1A3 e UGT2B7**

Villalpalos-García *et al.* (2023) avaliaram a influência de polimorfismos específicos nos genes *ABCC2*, *CYP3A43*, *SLC22A1*, *UGT1A3* e *UGT2B7* na farmacocinética do rivaroxabano. Embora análises iniciais tenham sugerido possíveis associações entre as variantes genéticas e os parâmetros farmacocinéticos, essas associações não permaneceram significativas após a análise multivariada. Assim sendo, é improvável que estas variantes tenham um impacto relevante na farmacocinética do rivaroxabano (217).

- **Fenótipo da Pgp e do CYP3A**

Evidências crescentes têm sublinhado a relevância das interações medicamentosas entre o rivaroxabano e os moduladores da P-gp e do CYP3A na ocorrência de eventos adversos e na diminuição da resposta ao fármaco. No entanto, as recomendações atuais para o ajuste de dose não consideram nem o genótipo nem o fenótipo dessas proteínas, podendo subestimar a influência dessas interações na segurança e efetividade do fármaco (213).

Lenoir *et al.* (2022) sugerem que a conversão fenotípica de metabolizador normal para metabolizador lento da P-gp pode aumentar a AUC_{0-6h} do rivaroxabano em 25%. Embora esse aumento na AUC não seja tão expressivo como o causado por um inibidor específico da P-gp, o resultado é clinicamente relevante, uma vez que essa conversão fenotípica tem um efeito equivalente ao aumento da dose do fármaco (213).

Em contraste, a atividade fenotípica dos CYP3A não foi associada a variações significativas na exposição ao rivaroxabano. Essa ausência de associação pode ser atribuída ao facto de apenas 18% do metabolismo do fármaco ser mediado pela enzima CYP3A. Além disso, muitos moduladores do CYP3A são também moduladores da P-gp, e a modulação isolada do CYP3A4/5 pode ter apenas um efeito modesto no metabolismo do rivaroxabano (213).

Estes resultados sugerem que a adaptação da dose de rivaroxabano deve ser considerada na presença de moduladores da P-gp. No entanto, são necessários mais estudos para avaliar a

utilidade clínica da adição da P-gp à seleção da dose em termos de efeitos adversos e de efetividade (213).

- **Combinações de Genótipos**

Sychev *et al.* (2019) também investigaram a influência dos haplótipos formados pelos SNP rs1045642 e rs35599367 dos genes *ABCB1* e *CYP3A4*, respetivamente, e pelos SNP rs4148738 e rs35599367 dos mesmos genes, na concentração plasmática máxima no estado estacionário ($C_{máx}^{ss}$) do rivaroxabano. Os resultados indicaram que não houve diferenças estatisticamente significativas na $C_{máx}^{ss}$ do rivaroxabano entre os haplótipos analisados (162,204).

Na **Tabela 4.2** apresenta-se um resumo dos resultados estatisticamente significativos dos estudos farmacogenómicos analisados referentes ao rivaroxabano.

Tabela 4.2 - Resumo dos resultados significativos dos estudos farmacogenómicos do rivaroxabano

Variante genética/ Fenótipo	Referência bibliográfica	Resultado avaliado	Alelo(s)/ fenótipo afetado(s)	Direção do efeito	Valor-p*	Grupo Populacional
ABCB1 rs1045642	(212)	Eventos tromboembólicos	T	↓	0,044	Finlandês Caucasiano
	(214)	TP Hemorragias CRNM*	T	↑	0,049 0,021	Caucasiano
ABCB1 rs1128503	(211)	C_{min}	TT	↑	0,0421	Chinês
ABCB1 rs4148738	(214)	Hemorragias CRNM*	TT	↑	0,002	Caucasiano
	(219)	Hemorragias <i>major</i>	T	↑	< 0,018	Russo
ABCB1 rs2032582	(221,223)	$C_{máx}/D$ Hemorragia	G	↑	0,025 0,013	Chinês
ABCB1 rs4728709	(221,224)	C_{min}	A	↓	N/A ³¹	Chinês
		CI/F		↑	< 0,01	

³¹ N/A - *Not Available* ou *Not Applicable*

Variante genética/ Fenótipo	Referência bibliográfica	Resultado avaliado	Alelo(s)/ fenótipo afetado(s)	Direção do efeito	Valor-p*	Grupo Populacional
Haplótipo 1236-2677-3435	(212)	Eventos tromboembólicos	1236T-2677T-3435T	↓	0,036	Finlandês Caucasiano
Haplótipo formado pelos polimorfismos rs1045642 e rs4148738	(214)	Hemorragias CRNM	TT-TT	↑	< 0,038	Caucasiano
CYP3A4 *1G, rs2242480, 20239G>A	(218)	C_{min} TP	T	↑ ↑	0,015 0,020	Chinês
CYP3A4 rs2246709	(218)	C_{min} TP Hemorragias <i>minor</i>	A	↑ ↑ ↑	0,019 0,020 0,028	Chinês
CYP3A4 rs3735451	(218)	C_{min} TP Hemorragias <i>minor</i>	C	↑ ↑ ↑	0,0214 0,011 0,038	Chinês
CYP3A5 *3, rs776746	(218)	C_{min} TP	T	↑ ↑	0,005 0,0057	Chinês
CYP2C19 *17, rs12248560	(221,225)	PIR PRU	T	↑ ↓	0,013 0,044	Russo
CYP2C19 *2, rs4244285	(221,223)	$C_{máx}/D$	G	↑	0,022	Chinês
NAT2 Metabolizador lento	(217)	AUC $C_{máx}$ $T_{máx}$	Metabolizador lento	↑ ↑ ↓	0,044 0,002 0,047	Europeu, latino

* CRNM – Clinicamente relevante não-*major*

2.2. Apixabano

- *ABCB1*

No estudo de Ueshima *et al.* (2017), nenhum dos polimorfismos rs1128503, rs2032582 e rs1045642 no gene *ABCB1* apresentou uma associação significativa com concentrações plasmáticas mínimas do apixabano (162,195). Kryulov *et al.* (2018) corroboraram estes

resultados, tendo demonstrado que os polimorfismos rs1045642 e rs4148738 no gene *ABCB1* não afetaram a farmacocinética deste fármaco (162,198,202).

Na mesma linha, Campos-Staffico *et al.* (2022) também não encontraram associações significativas entre as variantes genéticas no gene *ABCB1* e o risco de hemorragia com o uso de apixabano (160).

De acordo com os estudos de Kanuri *et al.* (2019) e Raymond *et al.* (2021), a variante rs4148738 no gene *ABCB1* foi associada a um aumento da concentração plasmática máxima de apixabano, uma vez que os portadores do genótipo AA apresentaram níveis máximos de apixabano mais elevados do que os portadores do alelo G (162,202). Este resultado sugere que a P-gp, codificada pelo gene *ABCB1*, pode influenciar significativamente os níveis plasmáticos do fármaco.

Em contraste, Lähteenmäki *et al.* (2021) encontraram uma associação entre o polimorfismo rs4148738 (c.2482-2236G>A) no gene *ABCB1* e uma diminuição do risco de hemorragia em doentes tratados com apixabano (212). Estes resultados não foram corroborados pelo estudo de maior escala, desenvolvido por Attelind *et al.* (2022) (215).

- **Haplótipos ABCB1**

Roşian *et al.* (2020) avaliaram o impacto dos polimorfismos rs4148738 e rs1045642 no gene *ABCB1* na evolução clínica de doentes tratados com apixabano. A análise dos haplótipos formados por esses SNP revelou que o haplótipo TG pode estar associado a um efeito protetor contra hemorragias. No entanto, para confirmar esses resultados, são necessários estudos com amostras de maior dimensão (208).

- **ABCG2**

A variante rs2231142 (c.421C>A), um dos polimorfismos mais frequentes no gene *ABCG2*, reduz a expressão e a atividade do transportador. Evidências crescentes sugerem que essa variante pode diminuir o efluxo do apixabano, levando a um aumento da sua concentração plasmática (177).

Ueshima *et al.* (2017) demonstraram que os doentes homozigotos para o alelo A apresentaram concentrações plasmáticas mínimas ajustadas pela dose significativamente mais elevadas do que os homozigotos de referência, CC (162,195).

Gulilat *et al.* (2020) corroboraram esses resultados, evidenciando que os portadores do alelo A para o SNP rs2231142 apresentaram concentrações plasmáticas de apixabano superiores às dos portadores do genótipo de referência, CC. Por outro lado, o polimorfismo rs2231137 (c.34G>A) no gene *ABCG2* não parece afetar significativamente os parâmetros farmacocinéticos do fármaco (162,203).

O polimorfismo rs2231142 é mais frequente em asiáticos orientais (30-60%) do que em caucasianos e afro-americanos (5-10%). Embora menos prevalente na população caucasiana, este SNP tem sido identificado como um fator determinante na variabilidade interindividual na resposta ao apixabano nessa população. Além disso, a coadministração de amiodarona também contribui substancialmente para a variabilidade na concentração plasmática do apixabano. Assim sendo, considerar as interações medicamentosas e os biomarcadores genéticos que modulam a atividade da BCRP, além dos fatores clínicos conhecidos, poderá ser relevante na seleção da dose do apixabano (203).

Adicionalmente, Lähteenmäki *et al.* (2021) sugerem uma possível associação entre a variante rs2231142 e eventos hemorrágicos em doentes tratados com apixabano, embora não tenha sido alcançada significância estatística (212).

Em 2022, Attelind *et al.* publicaram um estudo de associação genômica ampla que envolveu dados de 1 325 participantes do principal ensaio de fase III do apixabano, com o objetivo de identificar fatores genéticos que influenciem a farmacocinética do apixabano e contribuam para predição do risco de hemorragia ou tromboembolismo. A análise dos genes candidatos revelou uma associação estatisticamente significativa entre a variante c.421C>A no gene *ABCG2* e o aumento dos parâmetros farmacocinéticos: AUC^{SS} , C_{min}^{SS} e $C_{máx}^{SS}$. No entanto, esse efeito não se traduziu numa associação significativa entre o polimorfismo e a ocorrência de eventos hemorrágicos ou tromboembólicos (215).

- **CYP3A4**

Attelind *et al.* (2022) avaliaram o impacto das variantes rs35599367 (*CYP3A4**22) e rs2740574 (*CYP3A4**1B) no gene *CYP3A4* na farmacocinética do apixabano. No entanto, os resultados não demonstraram associações estatisticamente significativas entre os diferentes genótipos e os parâmetros farmacocinéticos do fármaco (215). Similarmente, Campos-Staffico *et al.* (2022) não identificaram uma associação estatisticamente significativa entre a variante rs35599367 (*CYP3A4**22) e o risco de hemorragia relacionado ao uso de apixabano. Essa ausência de

correlação pode ser explicada, em parte, pela participação de outras enzimas na metabolização do apixabano, que compensam a menor eficiência do CYP3A4. Além disso, variações nos parâmetros farmacocinéticos nem sempre se traduzem em eventos clínicos (160).

- **CYP3A5**

Quanto à variante *CYP3A5*3* (rs776746), Ueshima *et al.* (2017) demonstraram que a concentração plasmática mínima ajustada pela dose de apixabano foi significativamente mais elevada nos portadores do genótipo **1/*3* ou **3/*3* do que nos homozigotos de referência, **1/*1* (162,195).

No estudo de Kryukov *et al.* (2018), não foram observadas diferenças significativas na farmacocinética do apixabano entre os diferentes genótipos da variante **3*. Além disso, a análise revelou que a atividade metabólica mediada pelos CYP3A também não variou significativamente entre esses genótipos, sugerindo um efeito de compensação por outras enzimas da mesma subfamília (162,198,202).

Embora estudos anteriores tenham revelado uma associação significativa entre a variante *CYP3A5*3* e variações na farmacocinética do apixabano, o estudo de Attelind *et al.* (2022), que se destaca pela sua maior dimensão amostral e pela robustez das suas estimativas, não conseguiu replicar esses resultados (215).

- **SULT1A1**

A via metabólica das sulfotransferases desempenha um papel importante na conjugação/biotransformação do apixabano. A SULT1A1 é a principal responsável pela sulfatação do o-demetil-apixabano³², convertendo-o no seu sulfato correspondente (202).

Attelind *et al.* (2022) investigaram o impacto da variante *SULT1A1*2* (rs1042028) na farmacocinética do apixabano, não tendo observado diferenças estatisticamente significativas nos parâmetros AUC^{ss} , C_{min}^{ss} e C_{max}^{ss} (215).

³² O o-demetil-apixabano é o principal metabolito do apixabano, que contribui para cerca de 25% da sua atividade farmacológica.

- **CES1**

O estudo de Abdrakhmanov *et al.* (2023) avaliou a influência dos polimorfismos rs2244613, rs8192935 e rs71647871 no gene *CES1* nas concentrações plasmáticas do apixabano em doentes cazaques com fibrilhação auricular não valvular. No entanto, esses polimorfismos genéticos não se revelaram preditores significativos das concentrações plasmáticas do fármaco (216).

- **Combinações de Genótipos**

Ueshima *et al.* (2018) estimaram os parâmetros farmacocinéticos populacionais do apixabano em doentes japoneses com fibrilhação auricular. Para um doente típico com uma depuração de creatinina de 70 mL.min⁻¹, e portador dos genótipos *1/*1 para o *CYP3A5* e C/C ou C/A para o polimorfismo 421C>A no gene *ABCG2*, a depuração aparente (*Cl/F*) do apixabano foi estimada em 3,06 L.h⁻¹. Quando os valores de *Ccr* foram definidos para o valor típico, a média populacional da *Cl/F* foi 1,52 vezes superior nos portadores do genótipo *1/*1 em comparação com os portadores do genótipo *1/*3 ou *3/*3, e 1,49 vezes superior nos portadores do genótipo C/C e C/A em comparação com os portadores do genótipo A/A. Doentes com ambos os genótipos *1/*3 ou *3/*3 para o *CYP3A5* e A/A para o polimorfismo *ABCG2* 421C>A apresentaram valores de *Cl/F* ainda mais reduzidos (197).

Estes resultados sugerem que o SNP 421C>A no gene *ABCG2*, a variante *3 no gene *CYP3A5* e a função renal são fatores preditivos importantes da farmacocinética do apixabano. Considerar esses fatores pode ser fundamental para personalizar e otimizar a terapêutica com apixabano, reduzindo o risco de reações adversas. Além disso, é importante reconhecer a variabilidade interpopulacional, já que a *Cl/F* do apixabano na população asiática é mais baixa do que nas populações não asiáticas (195).

Neste estudo, a *Cl/F* em doentes japoneses com fibrilhação auricular foi ligeiramente inferior à observada em indivíduos japoneses saudáveis do sexo masculino. Assim sendo, considera-se que as diferenças populacionais e patológicas entre indivíduos afetam significativamente a farmacocinética do apixabano (197).

- **Fenótipo da Pgp e do CYP3A**

Evidências crescentes destacam que as interações medicamentosas entre o apixabano e os moduladores da P-gp e do CYP3A resultam em eventos adversos ou numa resposta diminuída ao fármaco. Ainda assim, as recomendações atuais para o ajuste de dose não consideram nem o genótipo nem o fenótipo dessas proteínas (213).

O estudo de Lenoir *et al.* (2022) sugeriu que a mudança fenotípica de metabolizador normal para metabolizador lento da P-gp resultou num aumento de 16% na AUC_{0-6h} do apixabano. Este resultado é clinicamente relevante, uma vez que é equivalente a uma diminuição de $38 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ na depuração de creatinina, implicando uma descida na categoria de função renal. Estes resultados sugerem que o ajuste da dose deve ser considerada na presença de moduladores da P-gp (213).

Por outro lado, a atividade fenotípica dos CYP3A não foi associada a variações na farmacocinética do apixabano. A ausência dessa associação pode resultar de cenários diferentes e complementares. Primeiramente, os CYP3A são responsáveis por apenas 15% do metabolismo do apixabano, o que sugere que alterações na sua atividade podem ter um impacto reduzido na farmacocinética do fármaco. Além disso, muitos moduladores dos CYP3A são também moduladores da P-gp, e a modulação isolada do CYP3A4/5 pode ter um efeito modesto no metabolismo do apixabano. Este facto realça a necessidade de investigar mais aprofundadamente a relevância clínica das interações combinadas e das interações isoladas de modificadores do CYP3A4 e da P-gp (213).

Na **Tabela 4.3** apresenta-se um resumo dos resultados estatisticamente significativos dos estudos farmacogenómicos analisados referentes ao apixabano.

Tabela 4.3 - Resumo dos resultados significativos dos estudos farmacogenómicos do apixabano

Polimorfismo	Referência bibliográfica	Resultado avaliado	Alelo ou genótipo afetado	Direção do efeito	Valor-p*	Grupo Populacional
ABCB1 rs4148738	(212)	Hemorragia	A	↓	0,025	Finlandês Caucasiano

Polimorfismo	Referência bibliográfica	Resultado avaliado	Alelo ou genótipo afetado	Direção do efeito	Valor-p*	Grupo Populacional
ABCB1 rs4148738	(162,202,226)	$C_{máx}$	AA	↑	N/A ³³	Caucasiano
	(195)	C_{min}/D	AA	↑	< 0,01	Japonês
	(197)	Cl/F	C	↑	N/A	Japonês
ABCG2 rs2231142	(203)	C_{min} $C_{máx}$	A	↑	0,04	Caucasiano
	(215)	AUC^{ss}	A	↑	0,0013	Múltiplos grupos
		C_{min}^{ss} $C_{máx}^{ss}$			0,0009 0,0002	
CYP3A5 *3, rs776746	(195)	Concentração	G	↑	< 0,05	Japonês
	(197)	Cl/F	AA	↑	N/A	Japonês

2.3. Edoxabano

A literatura científica disponível referente à farmacogenómica do edoxabano é limitada, tendo sido identificado apenas um estudo relevante através da aplicação da expressão de pesquisa respetiva.

- **ABCB1**

À semelhança dos restantes DOAC, a P-gp desempenha um papel fundamental na farmacocinética do edoxabano, limitando a absorção do fármaco no trato gastrointestinal e facilitando a sua eliminação pelo fígado e rins. Assim sendo, o gene *ABCB1* é um candidato relevante na investigação da variabilidade na resposta ao edoxabano.

O estudo de Vandell *et al.* (2018) demonstrou que a variante genética rs1045642 teve um impacto mínimo na exposição ao edoxabano, o que sugere que este polimorfismo poderá não ser clinicamente relevante. No entanto, é importante ressaltar, que o estudo se focou exclusivamente neste SNP específico, pelo que não avaliou o impacto de outros polimorfismos ou haplótipos potencialmente relevantes na farmacocinética e farmacodinâmica do edoxabano (162,180,202).

³³ N/A - Not Available ou Not Applicable

- **SLCO1B1**

O OATP1B1 (*Organic Anion-Transporting Polypeptide 1B1*) é um transportador expresso no fígado que desempenha um papel essencial no transporte de fármacos e substâncias endógenas do sangue para os hepatócitos, codificado pelo gene *SLCO1B1*. Como mencionado anteriormente, o metabolito ativo do edoxabano, M4, é substrato desse transportador. Assim, alterações na função do OATP1B1 podem influenciar a farmacocinética do M4, podendo afetar a efetividade e a segurança do tratamento com edoxabano.

No estudo de Vandell *et al.* (2018), observou-se uma ligeira elevação na exposição ao M4 entre os portadores do alelo C do polimorfismo rs4149056 (c.521T>C). No entanto, é improvável que esta elevação seja clinicamente relevante, uma vez que as concentrações plasmáticas do M4 compreendem menos de 10% dos níveis totais de edoxabano. Além disso, embora alguns inibidores farmacológicos do OATP1B1 possam aumentar a exposição ao edoxabano, o polimorfismo rs4149056 não teve um impacto significativo na farmacocinética do edoxabano (162,180,202).

B. Limitações

Durante o desenvolvimento deste projeto de investigação, que compreendeu duas fases metodológicas, foram identificadas algumas limitações.

Uma das principais limitações consiste na probabilidade de alguns RCM dos DOAC com AIM em Portugal não terem sido obtidos e analisados devido ao intervalo temporal entre a obtenção dos RCM para o estudo e a apresentação dos resultados. Além disso, os RCM obtidos podem ter sido atualizados com nova informação farmacogenómica de interesse, que não foi analisada.

No caso da **bivalirudina**, uma das principais dificuldades encontradas foi a ausência de informação farmacogenómica no RCM. Embora tenha sido formulada uma expressão de pesquisa específica, a sua aplicação não permitiu obter informações farmacogenómicas relevantes. Por outro lado, o **edoxabano** apresentou apenas três registos aquando da RSL, o que é insuficiente para elaborar conclusões válidas e aumenta a possibilidade de vieses de informação.

Devido ao elevado número de registos obtidos para alguns fármacos, e mais especificamente para alguns pares fármaco/biomarcador, como é o caso do **rivaroxabano/ABCB1**, tornou-se complexo selecionar e classificar a relevância de toda a informação.

Adicionalmente, como os estudos farmacogenómicos necessitam de um elevado número de participantes para detetar associações significativas entre os biomarcadores farmacogenómicos e a resposta ao tratamento, incluir estudos com amostras relativamente pequenas pode enviesar os resultados e comprometer as conclusões da RSL. A revisão pode ainda ser influenciada pelo viés de publicação, em que estudos com resultados positivos são mais propensos a serem publicados do que aqueles com resultados negativos ou não significativos (227).

Por fim, é importante desatacar que apenas foram selecionados estudos em português, inglês ou espanhol, podendo haver estudos igualmente relevantes em outras línguas não dominadas pelos investigadores, o que pode ter induzido um viés de seleção.

C. Considerações Finais

De acordo com os dados anteriormente discutidos, as enzimas CES1 e CYP3A4 desempenham papéis cruciais no metabolismo dos DOAC, enquanto os transportadores P-gp e BCRP são fundamentais para a absorção e eliminação desses fármacos. Deste modo, os polimorfismos nestes genes são particularmente relevantes, uma vez que irão contribuir de forma mais significativa para a alteração da farmacocinética e/ou farmacodinâmica dos DOAC.

Vários relatos de caso demonstraram que o uso de anticoagulantes orais pode resultar em hospitalizações mais frequentes e internamentos hospitalares prolongados, devido a efeitos adversos como hemorragias. Os anticoagulantes orais foram classificados como medicamentos de alerta máximo de acordo com o *Institute for Safe Medication Practices* (ISMP), uma vez que têm o potencial de causar danos quando utilizados incorretamente. Deste modo, torna-se essencial compreender os fatores que contribuem para a variabilidade na resposta a esses fármacos, de modo a implementar estratégias que reduzam os riscos associados ao seu uso (79).

As *guidelines* de ajuste de dose baseadas em farmacogenômica, como as elaboradas pelo CPIC³⁴ ou DPWG³⁵, pretendem integrar a farmacogenômica na prática clínica de rotina de forma a personalizar e otimizar a terapêutica farmacológica. Ao contrário de outros fármacos antitrombóticos, como a varfarina e o clopidogrel, as evidências disponíveis sobre a farmacogenômica dos DOAC ainda é insuficiente e inconclusiva, limitando a recomendação de testes farmacogenômicos na prática clínica atual. Esta limitação é corroborada pela informação disponível no PharmaGKB, cuja evidência relativa aos polimorfismos em genes de interesse para os DOAC foi classificada como baixa (nível de evidência 3). Apesar disso, a constante evolução e atualização das informações farmacogenômicas relacionadas aos DOAC oferece um panorama promissor para futuras aplicações clínicas (162).

Entre os possíveis biomarcadores de interesse para o dabigatrano, o CES1 foi o que mais se destacou. Neste projeto de investigação foram identificados três polimorfismos no gene *CES1* com potencial para influenciar a farmacocinética e/ou farmacodinâmica do dabigatrano: rs2244613, rs8192935 e rs71647871. Estes polimorfismos foram significativamente associados a uma diminuição das concentrações plasmáticas do fármaco, e, no caso do polimorfismo rs2244613, a uma redução do risco de hemorragia. Os estudos incluídos na RSL apresentaram

³⁴ CPIC – *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium*

³⁵ DPWG – *Dutch Pharmacogenetics Working Group*

resultados tendencialmente concordantes relativamente à associação entre a variante rs2244613 e a resposta ao fármaco. Assim sendo, este polimorfismo está entre os principais candidatos à utilização em futuros testes farmacogenómicos antes da administração do dabigatrano. No entanto, é essencial que a sua associação com os resultados clínicos seja devidamente validada em estudos subsequentes (228).

Quanto ao *ABCB1*, os polimorfismos que parecem contribuir de forma mais significativa para a variabilidade interindividual na resposta ao dabigatrano são o rs1045642 e o rs4148738, frequentemente associados à elevação dos níveis plasmáticos do fármaco. No entanto, os resultados apresentados são inconsistentes, refletindo possivelmente variações no desenho dos estudos ou na composição étnica das populações estudadas. Assim sendo, são necessários estudos adicionais para determinar a relevância clínica desses polimorfismos no tratamento com dabigatrano.

Os possíveis biomarcadores CYP3A5 e CYP2D6 foram identificados apenas por um estudo com uma amostra relativamente pequena. No entanto, os resultados que associam a variante *CYP3A5*3* e o fenótipo de metabolizador lento do CYP2D6 a uma maior exposição ao fármaco podem ser relevantes, especialmente considerando que a literatura indica que o dabigatrano não é metabolizado pelos citocromos P450. Desta forma, são necessários estudos adicionais para esclarecer o papel dos CYP na metabolização do dabigatrano e para confirmar a associação entre esses polimorfismos genéticos e a variabilidade na farmacocinética do fármaco (206).

Além disso, diversos estudos têm demonstrado que a sensibilidade ao dabigatrano pode variar significativamente entre diferentes grupos populacionais, devido a variações na distribuição alélica e genotípica entre populações. Desta forma, é essencial compreender profundamente como essa variabilidade interpopulacional pode influenciar a efetividade e a segurança do tratamento, através da realização de estudos multicêntricos que incluam uma maior representatividade interindividual. Essa compreensão permitirá a formulação de orientações clínicas que incorporem considerações genéticas e etnográficas, possibilitando a personalização eficiente do tratamento (229).

No caso do rivaroxabano, a evidência atualmente disponível não é suficiente para tirar conclusões sobre a correlação entre as variantes genéticas e os resultados clínicos associados ao fármaco. Assim sendo, o *screening* de variantes genéticas antes do tratamento com rivaroxabano ainda não é recomendado na prática clínica (221).

No que diz respeito ao gene *ABCB1*, a literatura apresenta resultados contraditórios. Alguns estudos demonstraram que as variantes neste gene têm um impacto significativo na farmacocinética e farmacodinâmica do rivaroxabano, enquanto outros não conseguiram estabelecer uma relação direta entre essas variantes e alterações na resposta ao fármaco. Essa inconsistência pode ser atribuída a vários fatores, incluindo a heterogeneidade dos estudos incluídos nas RSL, que utilizaram diferentes métodos estatísticos e definições de resultados. Além disso, a relação entre os polimorfismos genéticos no gene *ABCB1* e a expressão da P-gp ainda não está completamente elucidada (211).

Diversas variantes no gene *ABCB1* foram associadas ao aumento das concentrações plasmáticas do fármaco e, conseqüentemente, a um risco acrescido de hemorragia. No entanto, os polimorfismos rs1045642 e rs4148738 são aqueles para os quais a evidência é mais consistente. Esses resultados sugerem que estes polimorfismos podem ter um impacto significativo na resposta ao rivaroxabano. Além disso, alguns polimorfismos no gene *ABCB1* encontram-se em desequilíbrio de ligação, o que leva à herança conjunta de vários alelos variantes no mesmo cromátide. A combinação desses polimorfismos, conhecida como haplótipo, pode ter um efeito aditivo ou sinérgico sobre a função do gene ou a resposta ao fármaco. Estudos incluídos nesta RSL demonstraram que certos haplótipos variantes estão associados a um risco acrescido de hemorragia e a um menor risco de eventos tromboembólicos. Assim sendo, são necessários estudos adicionais que confirmem essas associações e validem a utilidade clínica desses polimorfismos e haplótipos como biomarcadores preditivos (230).

O impacto dos polimorfismos nos genes *CYP3A4*, *CYP3A5* e *CYP2J2* na resposta ao rivaroxabano ainda não foi amplamente estudado. No entanto, polimorfismos potencialmente relevantes na resposta do rivaroxabano identificados nesta RSL incluem o rs2246709 e o rs3735451 no gene *CYP3A4* e o rs776746 no gene *CYP3A5*. Assim, são necessários estudos com amostras mais amplas que possibilitem a confirmação das associações encontradas e a identificação de novos polimorfismos genéticos que possam ser relevantes (218).

Quanto ao *CYP2C19*, o alelo *17 está associado a uma menor reatividade plaquetária e a um aumento do risco de hemorragia em doentes com síndrome coronária aguda e fibrilhação auricular tratados com clopidogrel e rivaroxabano. A terapêutica antitrombótica combinada, por si só, está associada a um risco acrescido de hemorragia. Adicionalmente, portadores do alelo *17 apresentam uma conversão mais eficiente do clopidogrel no seu metabolito ativo, resultando num efeito antiplaquetário mais pronunciado. Posto isto, o *screening* do alelo *17

poderá ser clinicamente relevante na gestão da terapêutica antitrombótica combinada; no entanto, estudos adicionais devem ser realizados de modo a confirmar a associação entre o alelo *17 e resultados clínicos (225,231).

O gene *NAT2* foi identificado por um estudo que associou o fenótipo de metabolizador lento a um aumento da exposição ao rivaroxabano. Embora o *NAT2* não tenha sido reconhecido, até ao momento, como uma enzima envolvida na metabolização deste fármaco, evidências sugerem que cerca de 11% do fármaco é metabolizado através de mecanismos não identificados. Deste modo, são necessários estudos adicionais para esclarecer o papel desta enzima na farmacocinética do rivaroxabano e para avaliar a sua relevância clínica (217).

Relativamente ao apixabano, o gene que mais se destacou como potencial biomarcador foi o *ABCG2*. Diversos estudos demonstraram que a variante genética rs2231142 no gene *ABCG2* está associada a um aumento das concentrações plasmáticas do fármaco, o que pode implicar um aumento no risco de hemorragia. No entanto, um estudo de associação genómica ampla revelou que, embora esta variante esteja associada a alterações na farmacocinética do apixabano, esse efeito não parece traduzir-se num aumento do risco de hemorragia ou tromboembolismo. As evidências que associam a variante rs2231142 a um aumento da concentração e exposição ao apixabano, sugerem a potencial utilidade clínica desta variante. Contudo, é importante notar que o impacto desse polimorfismo na ocorrência de eventos adversos não foi claramente demonstrado até ao momento. Assim sendo, são necessários estudos adicionais que esclareçam se o *screening* desta variante pode, de facto, ser útil na personalização do tratamento com apixabano (215).

O *CYP3A4* é uma das principais enzimas envolvidas no metabolismo do apixabano, desempenhando um papel crucial na sua farmacocinética. Dada a sua importância no metabolismo deste fármaco, seria esperado que os polimorfismos no gene que codifica esta enzima contribuíssem de forma significativa para a variabilidade na resposta ao apixabano. No entanto, a presente RSL não identificou associações significativas entre os polimorfismos estudados e variações no comportamento farmacocinético ou nos resultados clínicos relacionados ao apixabano. Deste modo, é necessário realizar estudos adicionais com amostras mais amplas para investigar novos polimorfismos que possam ser potencialmente relevantes e para confirmar ou excluir a influência dos polimorfismos atualmente investigados na variabilidade da resposta ao fármaco (160,215).

Quanto ao CYP3A5, os resultados obtidos são contraditórios. Estudos indicaram que os indivíduos portadores do alelo *3 podem apresentar concentrações plasmáticas aumentadas de apixabano e uma depuração oral diminuída, o que é concordante com o facto de que essa variante leva à ausência de expressão da proteína. É importante destacar que os estudos que identificaram essa associação entre a variante *CYP3A5*3* e a farmacocinética do fármaco incluíram uma amostra exclusivamente japonesa, o que limita a extrapolação dos resultados para outras populações (195,197).

O edoxabano é o fármaco mais recente entre os estudados, tendo sido aprovado na Europa e nos Estados Unidos da América apenas em 2015. Como tal, não é surpreendente que os dados farmacogenómicos sobre este fármaco ainda sejam limitados. Atualmente, os RCM do edoxabano não incluem informações farmacogenómicas relevantes, e os estudos disponíveis na literatura sobre este tema são limitados. Um estudo incluído nesta RSL investigou o efeito de polimorfismos nos genes *ABCB1* e *SLCO1B1* na exposição ao edoxabano; no entanto, os resultados não revelaram associações significativas. Os genes *ABCB1*, *CES1*, *CYP3A4*, *CYP3A5* e *SLCO1B1* codificam enzimas e transportadores relevantes na farmacocinética do edoxabano, pelo que são considerados fortes candidatos para futuros estudos farmacogenómicos. Nesse contexto, a realização de estudos de associação genómica ampla pode ser especialmente relevante, dada a sua eficácia comprovada na identificação de variantes genéticas associadas à resposta a fármacos (3,180).

As interações medicamentosas entre DOAC e fármacos que modulam a atividade da P-gp e/ou CYP3A4 são amplamente reconhecidas e têm um impacto significativo na resposta a estes fármacos. O dabigatrano e o edoxabano são afetados pela modulação da P-gp. Já o apixabano e rivaroxabano são substratos tanto do CYP3A4 como da P-gp, o que os torna vulneráveis à modulação de ambas as vias (232).

Um resultado deste projeto de investigação que pode ser relevante é a ausência de informação farmacogenómica relativa à bivalirudina. Inicialmente, na análise do RCM, verificou-se a ausência de informação farmacogenómica. Consequentemente, a formulação da expressão de pesquisa foi simplificada, utilizando apenas a truncatura "*pharmacog**" e a DCI do fármaco, mas, mesmo assim, não foram obtidos registos que cumprissem os critérios de seleção definidos. Embora não exista bibliografia que sustente esta hipótese, diversos fatores podem justificar a ausência de estudos farmacogenómicos sobre a bivalirudina. Primeiramente, a bivalirudina apresenta um mecanismo de ação direto, uma semivida curta e é metabolizada

principalmente por proteases (incluindo a trombina), apresentando uma resposta farmacológica previsível. Além disso, este é um medicamento de uso exclusivo hospitalar, sendo administrado por via intravenosa durante procedimentos médicos específicos, em condições controladas. É fundamental ressaltar que, a ausência de informação farmacogenômica deve ser interpretada cautelosamente.

Por fim, é importante destacar a evidência dos estudos incluídos na RSL e o seu grau de recomendação. A maioria dos registros analisados apresenta um nível de evidência 2B, o que sugere que as recomendações e conclusões baseadas nessa evidência são, muito provavelmente, confiáveis e válidas, devendo ser interpretadas de forma objetiva. No que diz respeito à base de dados, os resultados sugerem que os conteúdos descritos têm um caráter meramente informativo, não resultando em recomendações concretas.

1. Recomendações

Atualmente não existem biomarcadores farmacogenômicos validados para uso clínico no tratamento com DOAC. Assim sendo, as recomendações para atualização dos RCM refletem o estado da arte da farmacogenômica desses fármacos.

A evidência científica disponível ainda não é suficientemente robusta para justificar a integração de testes farmacogenômicos antes da administração dos DOAC estudados. Desta forma, a prática clínica continua a basear-se em abordagens clínicas tradicionais, como a idade, a função renal, interações medicamentosas e outras comorbidades relevantes, para orientar a dosagem e o monitorizar o tratamento com DOAC. Posto isto, os RCM devem fornecer informações detalhadas sobre como esses fatores clínicos podem influenciar a efetividade e a segurança destes fármacos, além de recomendações concretas para o ajuste da dose.

Evidências crescentes têm demonstrado a relevância das interações medicamentosas na efetividade e segurança do tratamento com DOAC. Apesar disso, apenas o edoxabano possui recomendações específicas para o ajuste de dose na presença de interações medicamentosas com alguns fármacos inibidores da P-gp. No caso do dabigatrano, rivaroxabano e apixabano a inclusão de recomendações mais detalhadas sobre ajustes de dose em função de interações medicamentosas, especialmente com substratos da P-gp e/ou CYP3A4, seria benéfica. Esses ajustes são particularmente relevantes em doentes com fatores risco predisponentes a hemorragia ou com comorbidades específicas, como a insuficiência renal.

É relevante salientar que a farmacogenómica dos DOAC é uma área de investigação emergente, que tem evoluído rapidamente, pelo que que futuros estudos podem vir a fornecer *insights* valiosos que permitam uma maior integração da farmacogenómica na personalização do tratamento com DOAC. Por fim, importa alertar para a necessidade de atualização e gestão contínuas da informação dos RCM, de modo a assegurar que os profissionais de saúde têm acesso às evidências mais recentes e de maior qualidade sobre os DOAC.

Capítulo 5

Conclusões e Perspetivas Futuras

A. Conclusões

As conclusões-chave deste projeto de investigação encontram-se apresentadas em seguida:

- Os DOAC apresentam uma variabilidade interindividual considerável. Evidências crescentes demonstram que tanto a farmacogenómica, como as interações medicamentosas podem contribuir significativamente para essa variabilidade;
- A informação farmacogenómica encontrada nos RCM dos DOAC com AIM em Portugal é limitada e apresenta um carácter meramente informativo, pelo que carece de recomendações concretas para o ajuste da dose com base no genótipo do doente;
- Na literatura internacional, foram identificadas diversas variantes genéticas que afetam as concentrações plasmáticas desses fármacos, algumas das quais também mostraram influenciar os resultados clínicos. No entanto, a sistematização dos resultados salientou que a evidência científica atualmente disponível ainda é insuficiente ou, nalguns casos, inconclusiva, limitando a recomendação de testes farmacogenómicos antes da administração de qualquer um dos DOAC estudados;
- Os dados anteriormente descritos e discutidos evidenciam que as enzimas CES1, CYP3A4 e CYP3A5 desempenham papéis centrais no metabolismo dos DOAC. No que se refere à distribuição e excreção desses fármacos, os transportadores mais relevantes são a P-gp e a BCRP. Assim sendo, os polimorfismos nos genes codificadores dessas enzimas e transportadores têm uma maior relevância como potenciais biomarcadores;
- No caso do dabigatrano, os genes *CES1* e *ABCB1* e os seus polimorfismos têm sido associados a variações nos níveis plasmáticos do fármaco, e, menos frequentemente, a resultados clínicos como hemorragias;
- Embora o dabigatrano não seja metabolizado pelas enzimas do citocromo P450, um estudo incluído nesta RSL identificou associações significativas entre as enzimas CYP3A5 e CYP2D6 e a variabilidade na resposta ao fármaco. Este resultado pode ser relevante, uma vez que levanta questões relativamente ao papel destas enzimas na farmacocinética do fármaco. Assim sendo, esta hipótese poderá ser alvo de futuros estudos;
- Relativamente ao rivaroxabano, os polimorfismos nos genes *ABCB1* e *CYP3A4* foram associados a alterações nos parâmetros farmacocinéticos do fármaco. Diversos estudos têm evidenciado que os polimorfismos no gene *ABCB1* podem afetar a resposta ao

fármaco, resultando num incremento dos seus níveis plasmáticos e, conseqüentemente, num risco acrescido de hemorragias. Contudo, os resultados são contraditórios e necessitam de uma maior fundamentação científica para serem conclusivos. No que diz respeito às variantes genéticas no *CYP3A4* a evidência científica ainda é limitada. Embora alguns polimorfismos neste gene tenham sido associados a uma maior incidência de hemorragias, são necessários estudos adicionais para aumentar a robustez dessas evidências;

- No que concerne ao apixabano, os polimorfismos nos genes *ABCG2* e *CYP3A5* foram associados a alterações nos parâmetros farmacocinéticos do fármaco; no entanto, o seu impacto nos resultados clínicos não foi comprovado. A evidência que estabelece o impacto do polimorfismo rs2231142 no gene *ABCG2* na exposição ao fármaco é consistente, pelo que a sua relevância como biomarcador preditivo deve ser alvo de pesquisa adicional;
- A carência de informações farmacogenómicas sobre a bivalirudina e a insuficiência de dados disponíveis acerca do edoxabano evidenciam a necessidade premente de realizar pesquisas adicionais para suprir essas lacunas;
- Para que a farmacogenómica se consolide numa ferramenta eficaz na personalização do tratamento com DOAC, é imperativo conduzir estudos adicionais que confirmem a associação entre os polimorfismos genéticos identificados e a variabilidade na resposta a esses fármacos. Esses estudos devem ser desenhados de forma adequada para avaliar o impacto das variantes genéticas nos resultados clínicos, de modo a otimizar a gestão da anticoagulação numa população crescente de doentes tratados com DOAC. Subseqüentemente, torna-se fundamental validar a utilidade clínica desses polimorfismos através de estudos de validação interna e externa, que são indispensáveis para a formulação de *guidelines* precisas para a implementação de testes farmacogenómicos.

B. Perspetivas Futuras

O futuro da farmacogenómica será determinado pela integração crescente de biomarcadores como preditores da efetividade e segurança da terapêutica farmacológica (233). A integração dos biomarcadores farmacogenómicos na prática clínica, antes da administração de DOAC, seria uma mais-valia, uma vez que poderia evitar a ocorrência de efeitos adversos graves como hemorragias, e aumentar a efetividade terapêutica, contribuindo para o controlo da doença e para a prevenção das suas complicações.

Embora haja indícios de que variantes genéticas em genes como o *CES1*, o *ABCB1* e o *ABCG2* possam influenciar a resposta aos DOAC, no geral, são necessários mais estudos para comprovar a sua utilidade clínica. A integração desses biomarcadores na prática clínica ainda está em desenvolvimento e depende de avanços significativos, incluindo estudos adicionais de confirmação e validação.

A capacitação dos profissionais de saúde é fundamental para a aplicação eficaz da farmacogenómica, promovendo uma compreensão aprofundada do impacto das variantes genéticas nos perfis de eficácia e segurança dos fármacos. A formação de profissionais qualificados deve incluir a capacidade de interpretar testes farmacogenómicos e de integrar essas informações nas decisões terapêuticas (233).

Uma equipa multidisciplinar, responsável pela genotipagem e serviços conexos, pode desempenhar um papel central na integração da farmacogenómica nos cuidados clínicos. Neste âmbito, os farmacêuticos ocupam uma posição chave, devido à sua especialização em genética, farmacocinética e farmacodinâmica. As suas funções incluem a promoção da utilização adequada e oportuna dos testes farmacogenómicos, a interpretação dos respetivos resultados, bem como a formação de profissionais de saúde, doentes e do público em geral acerca dos princípios e aplicações da farmacogenómica (234,235).

Um dos principais obstáculos para a implementação da farmacogenómica nos cuidados de saúde é o custo elevado dos testes genéticos. No entanto, estudos têm demonstrado que a realização desses testes antes da prescrição de determinados medicamentos pode reduzir significativamente os custos gerais dos cuidados de saúde e melhorar a qualidade dos tratamentos. Além disso, o custo dos testes farmacogenómicos tem diminuído nos últimos anos, tendência que deverá acentuar-se à medida que aumenta o número de testes realizados. Assim

sendo, é essencial desenvolver políticas que promovam o uso de testes genéticos na prática clínica (233,236,237).

Com este trabalho, pretende-se mostrar que há ainda um longo caminho a percorrer na validação de potenciais biomarcadores farmacogenômicos relevantes no tratamento com DOAC. Neste sentido, é necessário um maior investimento nesta área, inclusive no estudo: (1) de associações farmacogenômicas já estabelecidas; (2) de novas variantes genéticas no caso de fármacos previamente estudados; (3) de variantes potencialmente relevantes em fármacos menos estudados ou introduzidos futuramente no mercado; e (4) da influência dessas variantes em diferentes grupos populacionais.

Referências Bibliográficas

1. Wendelboe A, Weitz JI. Global Health Burden of Venous Thromboembolism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2024 May;44(5):1007–11.
2. Ashorobi D, Ameer MA, Fernandez R. Thrombosis [Internet]. 2024 [cited 2024 Sep 29]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538430/>
3. Shnayder NA, Petrova MM, Shesternya PA, Savinova A V., Bochanova EN, Zimnitskaya O V., et al. Using Pharmacogenetics of Direct Oral Anticoagulants to Predict Changes in Their Pharmacokinetics and the Risk of Adverse Drug Reactions. *Biomedicines.* 2021 Apr 22;9(5):451.
4. Lasne D, Jude B, Susen S. From normal to pathological hemostasis. *Can J Anaesth.* 2006 Jun;53(6 Suppl):S2-11.
5. GREEN D. Coagulation cascade. *Hemodialysis International* [Internet]. 2006 Oct 3;10(S2). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1542-4758.2006.00119.x>
6. Das UN. Inflammation. In: *Molecular Basis of Health and Disease.* Dordrecht: Springer Netherlands; 2011. p. 15–100.
7. Evangelista V, Smyth SS. Interactions Between Platelets, Leukocytes and the Endothelium. In: *Platelets, Third Edition.* Elsevier; 2012. p. 295–312.
8. Falati S, Liu Q, Gross P, Merrill-Skoloff G, Chou J, Vandendries E, et al. Accumulation of tissue factor into developing thrombi in vivo is dependent upon microparticle P-selectin glycoprotein ligand 1 and platelet P-selectin. *J Exp Med.* 2003 Jun 2;197(11):1585–98.
9. Koupenova M, Clancy L, Corkrey HA, Freedman JE. Circulating Platelets as Mediators of Immunity, Inflammation, and Thrombosis. *Circ Res.* 2018 Jan 19;122(2):337–51.
10. João C. Doença de von. Vol. 8, ARTIGOS ORIGINAIS *Medicina Interna.* 2001.
11. Gigler CR, Oertel LB. Understanding hypercoagulopathies [Internet]. 2010. Available from: www.Nursing2010.com
12. Guimarães S, Moura D, Soares da Silva P. *Terapêutica medicamentosa e suas bases farmacológicas.* 6ª edição. Porto Editora, editor. 2014.
13. Wilson MR, Campbell Tait R. Hemostasis and Anticoagulants. In: *Handbook of Pharmacogenomics and Stratified Medicine.* Elsevier; 2014. p. 479–96.
14. Mikaelsson ME. The Role of Calcium in Coagulation and Anticoagulation. In: *Coagulation and Blood Transfusion* [Internet]. Boston, MA: Springer US; 1991. p. 29–37. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-1-4615-3900-1_3
15. Adams RL, Bird R. Review article: Coagulation cascade and therapeutics update: Relevance to nephrology. Part 1: Overview of coagulation, thrombophilias and history of anticoagulants. *Nephrology.* 2009 Aug 23;14(5):462–70.
16. Smith SA, Travers RJ, Morrissey JH. How it all starts: Initiation of the clotting cascade. Vol. 50, *Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology.* Taylor and Francis Ltd; 2015. p. 326–36.
17. Neuenschwander PF. Coagulation Cascade: Intrinsic Factors. In: *Encyclopedia of Respiratory Medicine.* Elsevier; 2022. p. 512–20.

18. Müller F, Gailani D, Renné T. Factor XI and XII as antithrombotic targets. Vol. 18, *Current Opinion in Hematology*. 2011. p. 349–55.
19. Chaudhry R, Usama SM, Babiker HM. *Physiology, Coagulation Pathways*. 2024.
20. Yeh CH, Fredenburgh JC, Weitz JI. Oral Direct Factor Xa Inhibitors. *Circ Res*. 2012 Sep 28;111(8):1069–78.
21. Danckwardt S, Hentze MW, Kulozik AE. Pathologies at the nexus of blood coagulation and inflammation: thrombin in hemostasis, cancer, and beyond. *J Mol Med*. 2013 Nov 17;91(11):1257–71.
22. Brunton L, Chabner BA, Knollmann BC. *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 12th ed. JAMA: The Journal of the American Medical Association. McGraw Hill Professional; 2011.
23. Booth SL. Vitamin K: food composition and dietary intakes. *Food Nutr Res*. 2012;56.
24. Mladěnka P, Macáková K, Kujovská Krčmová L, Javorská L, Mrštná K, Carazo A, et al. Vitamin K - sources, physiological role, kinetics, deficiency, detection, therapeutic use, and toxicity. *Nutr Rev*. 2022 Mar 10;80(4):677–98.
25. Franco RF. Fisiologia da coagulação, anticoagulação e fibrinólise. *Medicina (Ribeirão Preto)*. 2001 Dec 30;34(3/4):229–37.
26. EMA. Summary of product characteristics: Ceprothin [Internet]. 2024 [cited 2024 Sep 29]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ceprothin-epar-product-information_en.pdf
27. Mast AE. Tissue Factor Pathway Inhibitor: Multiple Anticoagulant Activities for a Single Protein. Vol. 36, *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. Lippincott Williams and Wilkins; 2016. p. 9–14.
28. Morris JG. Coagulopathies and Stroke. In: *Encyclopedia of the Neurological Sciences*. Elsevier; 2014. p. 807–10.
29. Ndonwi M, Broze G. Protein S enhances the tissue factor pathway inhibitor inhibition of factor Xa but not its inhibition of factor VIIa-tissue factor. Vol. 6, *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2008. p. 1044–6.
30. Hackeng TM, Rosing J. Protein s as cofactor for TFPI. Vol. 29, *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2009. p. 2015–20.
31. Rezaie AR, Giri H. Anticoagulant and signaling functions of antithrombin. Vol. 18, *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. Blackwell Publishing Ltd; 2020. p. 3142–53.
32. Dziedzic E, Machowski M, Oleszczak-Kostyra M, Dąbrowski MJ. Atherothrombosis as a Leading Cause of Acute Coronary Syndromes and Stroke: The Main Killers in Developed Countries. In: *Atherosclerosis - Yesterday, Today and Tomorrow*. InTech; 2018.
33. Phillippe HM. Overview of venous thromboembolism. *Am J Manag Care*. 2017 Dec;23(20 Suppl):S376–82.
34. Bělohávek J, Dytrych V, Linhart A. Pulmonary embolism, part I: Epidemiology, risk factors and risk stratification, pathophysiology, clinical presentation, diagnosis and nonthrombotic pulmonary embolism. *Exp Clin Cardiol*. 2013;18(2):129–38.

35. Aynalem M, Adane T, Getawa S. Magnitude of Coagulation Abnormalities and Associated Factors Among Patients with Heart Diseases at the University of Gondar Comprehensive Specialized Hospital. *Vasc Health Risk Manag.* 2022;18:617–27.
36. Di Cesare M, Perel P, Taylor S, Kabudula C, Bixby H, Gaziano TA, et al. The Heart of the World. *Glob Heart.* 2024;19(1):11.
37. Mensah GA, Fuster V, Murray CJL, Roth GA, Mensah GA, Abate YH, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risks, 1990–2022. *J Am Coll Cardiol.* 2023 Dec;82(25):2350–473.
38. Caprini JA. Thrombosis risk assessment as a guide to quality patient care. *Dis Mon.* 2005;51(2–3):70–8.
39. Brækkan SK, Hansen JB. VTE epidemiology and challenges for VTE prevention at the population level. *Thrombosis Update.* 2023 Mar;10:100132.
40. Wendelboe AM, Raskob GE. Global Burden of Thrombosis. *Circ Res.* 2016 Apr 29;118(9):1340–7.
41. Bagot CN, Arya R. Virchow and his triad: a question of attribution. *Br J Haematol.* 2008 Oct;143(2):180–90.
42. Kumar DR, Hanlin E, Glurich I, Mazza JJ, Yale SH. Virchow’s contribution to the understanding of thrombosis and cellular biology. *Clin Med Res.* 2010 Dec;8(3–4):168–72.
43. Anne Koda-Kimble M, Young LY, Alldredge BK, Corelli RL, Guglielmo BJ. *Applied Therapeutics: The Clinical Use of Drugs.* 9th ed. Wolters Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
44. Nakagawa K, Tanaka M, Hahm TH, Nguyen HN, Matsui T, Chen YX, et al. Accumulation of Plasma-Derived Lipids in the Lipid Core and Necrotic Core of Human Atheroma: Imaging Mass Spectrometry and Histopathological Analyses. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2021 Nov;41(11).
45. Jebari-Benslaïman S, Galicia-García U, Larrea-Sebal A, Olaetxea JR, Alloza I, Vandembroeck K, et al. Pathophysiology of Atherosclerosis. *Int J Mol Sci.* 2022 Mar 20;23(6).
46. Previtali E, Bucciarelli P, Passamonti SM, Martinelli I. Risk factors for venous and arterial thrombosis. Vol. 9, *Blood Transfusion.* 2011. p. 120–38.
47. Pastori D, Cormaci VM, Marucci S, Franchino G, Del Sole F, Capozza A, et al. A Comprehensive Review of Risk Factors for Venous Thromboembolism: From Epidemiology to Pathophysiology. *Int J Mol Sci.* 2023 Feb 5;24(4):3169.
48. Jones A, Al-Horani RA. Venous Thromboembolism Prophylaxis in Major Orthopedic Surgeries and Factor XIa Inhibitors. *Med Sci (Basel).* 2023 Aug 11;11(3).
49. Flevas DA, Megaloikonomos PD, Dimopoulos L, Mitsiokapa E, Koulouvaris P, Mavrogenis AF. Thromboembolism prophylaxis in orthopaedics: an update. *EFORT Open Rev.* 2018 Apr;3(4):136–48.
50. O’Donnell M, Weitz JI. Thromboprophylaxis in surgical patients. *Can J Surg.* 2003 Apr;46(2):129–35.
51. Caine GJ, Stonelake PS, Lip GYH, Kehoe ST. The hypercoagulable state of malignancy: pathogenesis and current debate. *Neoplasia.* 2002;4(6):465–73.

52. Guntupalli SR, Spinosa D, Wethington S, Eskander R, Khorana AA. Prevention of venous thromboembolism in patients with cancer. *BMJ*. 2023 Jun 1;e072715.
53. Heit JA. Epidemiology of venous thromboembolism. *Nat Rev Cardiol*. 2015 Aug 16;12(8):464–74.
54. Angelini D, Khorana AA. Risk Assessment Scores for Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease. *Semin Thromb Hemost*. 2017 Jul;43(5):469–78.
55. Ana Glória Fonseca, Mário Amaro. Trombofilias: importância do seu estudo na patologia tromboembólica. Almada; 2007 Dec.
56. Bjøri E, Arshad N, Johnsen HS, Hansen J -B., Brækkan SK. Hospital-related first venous thromboembolism and risk of recurrence. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2016 Dec;14(12):2368–75.
57. Bremme KA. Haemostatic changes in pregnancy. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2003 Jun;16(2):153–68.
58. Gomes MP V., Deitcher SR. Risk of Venous Thromboembolic Disease Associated With Hormonal Contraceptives and Hormone Replacement Therapy. *Arch Intern Med*. 2004 Oct 11;164(18):1965.
59. Bremme KA. Haemostatic changes in pregnancy. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2003 Jun;16(2):153–68.
60. Pomp ER, Lenselink AM, Rosendaal FR, Doggen CJM. Pregnancy, the postpartum period and prothrombotic defects: risk of venous thrombosis in the MEGA study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2008 Apr;6(4):632–7.
61. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Forgie M, Kearon C, Dreyer J, et al. Evaluation of D-Dimer in the Diagnosis of Suspected Deep-Vein Thrombosis. *New England Journal of Medicine*. 2003 Sep 25;349(13):1227–35.
62. Hugli O, Righini M, Le Gal G, Roy P -M., Sanchez O, Verschuren F, et al. The pulmonary embolism rule-out criteria (PERC) rule does not safely exclude pulmonary embolism. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2011 Feb;9(2):300–4.
63. Lim W, Le Gal G, Bates SM, Righini M, Haramati LB, Lang E, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: diagnosis of venous thromboembolism. *Blood Adv*. 2018 Nov 27;2(22):3226–56.
64. Silickas J, Black SA, Phinikaridou A, Gwozdz AM, Smith A, Saha P. Use of Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging in Central Venous Disease. *Methodist Debaquey Cardiovasc J*. 2018;14(3):188–95.
65. Mojca S. Atherothrombosis: Pathogenesis of Cardiovascular Disease. *EJIFCC*. 2003 Jul;14(2):47–50.
66. Shabani Varaki E, Gargiulo GD, Penkala S, Breen PP. Peripheral vascular disease assessment in the lower limb: a review of current and emerging non-invasive diagnostic methods. *Biomed Eng Online*. 2018 Dec 11;17(1):61.
67. Akbarzadeh MA, Sanaie S, Kuchaki Rafsanjani M, Hosseini MS. Role of imaging in early diagnosis of acute ischemic stroke: a literature review. *Egypt J Neurol Psychiatr Neurosurg*. 2021 Dec 20;57(1):175.

68. Sakhuja R, Gandhi S. Diagnostic Coronary Angiography. In: PanVascular Medicine. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2014. p. 1–72.
69. Nicholson M, Chan N, Bhagirath V, Ginsberg J. Prevention of Venous Thromboembolism in 2020 and Beyond. *J Clin Med*. 2020 Aug 1;9(8).
70. Tomić M. The current place of direct oral anticoagulants in the prevention/treatment of venous thromboembolism. *Arh Farm (Belgr)*. 2020;70(5):284–96.
71. Makover ME, Shapiro MD, Toth PP. There is urgent need to treat atherosclerotic cardiovascular disease risk earlier, more intensively, and with greater precision: A review of current practice and recommendations for improved effectiveness. *Am J Prev Cardiol*. 2022 Dec;12:100371.
72. van Trier TJ, Mohammadnia N, Snaterse M, Peters RJG, Jørstad HT, Bax WA. Lifestyle management to prevent atherosclerotic cardiovascular disease: evidence and challenges. *Neth Heart J*. 2022 Jan;30(1):3–14.
73. Olie RH, van der Meijden PEJ, Spronk HMM, ten Cate H. Antithrombotic Therapy: Prevention and Treatment of Atherosclerosis and Atherothrombosis. In 2020.
74. De Caterina R, Husted S, Wallentin L, Andreotti F, Arnesen H, Bachmann F, et al. New oral anticoagulants in atrial fibrillation and acute coronary syndromes: ESC Working Group on Thrombosis-Task Force on Anticoagulants in Heart Disease position paper. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Apr 17;59(16):1413–25.
75. Kim JH, Lim KM, Gwak HS. New Anticoagulants for the Prevention and Treatment of Venous Thromboembolism. *Biomol Ther (Seoul)*. 2017 Sep 1;25(5):461–70.
76. Oduah EI, Linhardt RJ, Sharfstein ST. Heparin: Past, Present, and Future. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2016 Jul 4;9(3).
77. Boroumand M, Goodarzynejad H. Monitoring of anticoagulant therapy in heart disease: considerations for the current assays. *J Tehran Heart Cent*. 2010;5(2):57–68.
78. Franchini M, Liumbruno GM, Bonfanti C, Lippi G. The evolution of anticoagulant therapy. *Blood Transfus*. 2016 Mar;14(2):175–84.
79. Amaraneni A, Chippa V, Rettew AC. Anticoagulation Safety [Internet]. *StatPearls*. 2024. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30221541>
80. Garcia DA, Baglin TP, Weitz JI, Samama MM. Parenteral Anticoagulants. *Chest*. 2012 Feb;141(2):e24S-e43S.
81. Haqqani OP, Iafrati MD, Freedman JE. Pharmacology of Antithrombotic Drugs. In: *Vascular Medicine: A Companion to Braunwald's Heart Disease*. Elsevier; 2013. p. 94–109.
82. Schmid P, Fischer AG, Wuillemin WA. Low-molecular-weight heparin in patients with renal insufficiency. *Swiss Med Wkly*. 2009 Aug 8;139(31–32):438–52.
83. Abdelnabi M, Benjanuwattra J, Okasha O, Almaghraby A, Saleh Y, Gerges F. Switching from warfarin to direct-acting oral anticoagulants: it is time to move forward! *The Egyptian Heart Journal*. 2022 Dec 28;74(1):18.
84. Mekaj A, Mekaj Y, Duci S, Miftari E. New oral anticoagulants: their advantages and disadvantages compared with vitamin K antagonists in the prevention and treatment of patients with thromboembolic events. *Ther Clin Risk Manag*. 2015 Jun;967.

85. Scaglione F. New Oral Anticoagulants: Comparative Pharmacology with Vitamin K Antagonists. *Clin Pharmacokinet.* 2013 Feb 5;52(2):69–82.
86. Padda IS, Patel P, Citla Sridhar D. Protein C and S. In: StatPearls [Internet]. 2023. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23986205>
87. Adam SS, McDuffie JR, Ortel TL, Williams JW. Comparative Effectiveness of Warfarin and New Oral Anticoagulants for the Management of Atrial Fibrillation and Venous Thromboembolism. *Ann Intern Med.* 2012 Dec 4;157(11):796.
88. Bauer KA. Pros and cons of new oral anticoagulants. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2013;2013:464–70.
89. De Caterina R, Husted S, Wallentin L, Andreotti F, Arnesen H, Bachmann F, et al. New oral anticoagulants in atrial fibrillation and acute coronary syndromes: ESC Working Group on Thrombosis-Task Force on Anticoagulants in Heart Disease position paper. *J Am Coll Cardiol.* 2012 Apr 17;59(16):1413–25.
90. Udomnilobol U, Dunkoksung W, Sakares W, Jianmongkol S, Prueksaritanont T. Assessing the relative contribution of CYP3A-and P-gp-mediated pathways to the overall disposition and drug-drug interaction of dabigatran etexilate using a comprehensive mechanistic physiological-based pharmacokinetic model. *Front Pharmacol.* 2024;15:1356273.
91. Lee CJ, Ansell JE. Direct thrombin inhibitors. *Br J Clin Pharmacol.* 2011 Oct;72(4):581–92.
92. Kam PCA, Kaur N, Thong CL. Direct thrombin inhibitors: pharmacology and clinical relevance. *Anaesthesia.* 2005 Jun 18;60(6):565–74.
93. Di Nisio M, Middeldorp S, Büller HR. Direct Thrombin Inhibitors. *New England Journal of Medicine.* 2005 Sep 8;353(10):1028–40.
94. Jadhav P, Ray I, Vieira A, Ghanekar J, Deshmukh Y. Expanding horizons of anticoagulant therapy: Dabigatran etexilate a novel oral anticoagulant. *Int J Basic Clin Pharmacol.* 2013;2(5):663.
95. Laizure SC, Chen F, Farrar JE, Ali D, Yang B, Parker RB. Carboxylesterase-2 plays a critical role in dabigatran etexilate active metabolite formation. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2022 Dec;47:100479.
96. Eisert WG, Huel N, Stangier J, Wienen W, Clemens A, van Ryn J. Dabigatran: An Oral Novel Potent Reversible Nonpeptide Inhibitor of Thrombin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010 Oct;30(10):1885–9.
97. Ellis CR, Kaiser DW. The clinical efficacy of dabigatran etexilate for preventing stroke in atrial fibrillation patients. *Vasc Health Risk Manag.* 2013;9:341–52.
98. INFARMED. Resumo Das Características Do Medicamento - Dabigatrano de Etexilato.
99. Eikelboom JW, Kozek-Langenecker S, Exadaktylos A, Batorova A, Boda Z, Christory F, et al. Emergency care of patients receiving non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Br J Anaesth.* 2018 Apr;120(4):645–56.
100. Hankey GJ, Eikelboom JW. Dabigatran Etexilate. *Circulation.* 2011 Apr 5;123(13):1436–50.
101. Steffel J, Collins R, Antz M, Cornu P, Desteghe L, Haeusler KG, et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *EP Europace.* 2021 Oct 9;23(10):1612–76.

102. Lin JH, Yamazaki M. Role of P-Glycoprotein in Pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet*. 2003;42(1):59–98.
103. Di Minno A, Frigerio B, Spadarella G, Ravani A, Sansaro D, Amato M, et al. Old and new oral anticoagulants: Food, herbal medicines and drug interactions. *Blood Rev*. 2017 Jul;31(4):193–203.
104. INFARMED. Resumo Das Características Do Medicamento - Praxbind.
105. Jia Y, Wang SH, Cui NJ, Liu QX, Wang W, Li X, et al. Idarucizumab reverses dabigatran-induced anticoagulation in treatment of gastric bleeding: A case report. *World J Clin Cases*. 2022 Mar 16;10(8):2537–42.
106. Abuzeid W, Al-Lawati H, Fam N. Acute myocardial infarction after switching from warfarin to dabigatran. *Oman Med J*. 2015 Jan;30(1):55–8.
107. Staerk L, Gislason GH, Lip GYH, Fosbøl EL, Hansen ML, Lamberts M, et al. Risk of gastrointestinal adverse effects of dabigatran compared with warfarin among patients with atrial fibrillation: a nationwide cohort study. *Europace*. 2015 Aug;17(8):1215–22.
108. Brufatto N, Ward A, Nesheim ME. Factor Xa is highly protected from antithrombin–fondaparinux and antithrombin–enoxaparin when incorporated into the prothrombinase complex. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2003 Jun;1(6):1258–63.
109. Bratsos S. Pharmacokinetic Properties of Rivaroxaban in Healthy Human Subjects. *Cureus*. 2019 Aug 25;11(8):e5484.
110. INFARMED. Resumo Das Características Do Medicamento - Rivaroxabano.
111. Kaplovitch E, Eikelboom JW, Dyal L, Aboyans V, Abola MT, Verhamme P, et al. Rivaroxaban and Aspirin in Patients With Symptomatic Lower Extremity Peripheral Artery Disease. *JAMA Cardiol*. 2020 Sep 30;
112. Stampfuss J, Kubitzka D, Becka M, Mueck W. The effect of food on the absorption and pharmacokinetics of rivaroxaban. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2013 Jul;51(7):549–61.
113. Reed M, Tadi P, Nicolas D. Andexanet Alfa. In: StatPearls [Internet]. 2024. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29926311>
114. Singh R, Emmady PD. Rivaroxaban. In: StatPearls [Internet]. 2024. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29720261>
115. INFARMED. Resumo Das Características Do Medicamento - Apixabano.
116. Agrawal A, Kerndt CC, Manna B. Apixaban. In: StatPearls [Internet]. 2024. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30821668>
117. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2011 Sep 15;365(11):981–92.
118. Monaco L, Biagi C, Conti V, Melis M, Donati M, Venegoni M, et al. Safety profile of the direct oral anticoagulants: an analysis of the WHO database of adverse drug reactions. *Br J Clin Pharmacol*. 2017 Jul 19;83(7):1532–43.
119. Van Ganse E, Danchin N, Mahé I, Hanon O, Jacoud F, Nolin M, et al. Comparative Safety and Effectiveness of Oral Anticoagulants in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Stroke*. 2020 Jul;51(7):2066–75.

120. Grymonprez M, De Backer TL, Bertels X, Steurbaut S, Lahousse L. Long-term comparative effectiveness and safety of dabigatran, rivaroxaban, apixaban and edoxaban in patients with atrial fibrillation: A nationwide cohort study. *Front Pharmacol.* 2023 Feb 2;14.
121. INFARMED. Resumo Das Características Do Medicamento - Edoxabano.
122. Dunois C. Laboratory Monitoring of Direct Oral Anticoagulants (DOACs). *Biomedicines.* 2021 Apr 21;9(5).
123. Mar PL, Gopinathannair R, Gengler BE, Chung MK, Perez A, Dukes J, et al. Drug Interactions Affecting Oral Anticoagulant Use. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2022 Jun;15(6).
124. Parasrampur DA, Mendell J, Shi M, Matsushima N, Zahir H, Truitt K. Edoxaban drug–drug interactions with ketoconazole, erythromycin, and cyclosporine. *Br J Clin Pharmacol.* 2016 Dec 23;82(6):1591–600.
125. Mendell J, Chen S, He L, Desai M, Parasramupria DA. The Effect of Rifampin on the Pharmacokinetics of Edoxaban in Healthy Adults. *Clin Drug Investig.* 2015 Jul 12;35(7):447–53.
126. Lu G, Pine P, Leeds JM, DeGuzman F, Pratikhya P, Lin J, et al. Andexanet alfa effectively reverses edoxaban anticoagulation effects and associated bleeding in a rabbit acute hemorrhage model. *PLoS One.* 2018 Mar 28;13(3):e0195122.
127. Padda IS, Chowdhury YS. Edoxaban. In: StatPearls [Internet]. 2024. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27563246>
128. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al. Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine.* 2013 Nov 28;369(22):2093–104.
129. ATC/DDD INDEX - B BLOOD AND BLOOD FORMING ORGANS [Internet]. 2024 [cited 2024 Sep 20]. Available from: https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_index/?code=B&showdescription=no
130. Tripodi A. The laboratory and the direct oral anticoagulants. *Blood.* 2013 May 16;121(20):4032–5.
131. Dunois C. Laboratory Monitoring of Direct Oral Anticoagulants (DOACs). *Biomedicines.* 2021 Apr 21;9(5).
132. Marco-Rico A. Laboratory Monitoring of Direct Oral Anticoagulants. In: *Anticoagulation - An Update [Working Title]. IntechOpen; 2023.*
133. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-Vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2018 Apr 21;39(16):1330–93.
134. Watanabe H, Watanabe T, Sasaki S, Nagai K, Roden DM, Aizawa Y. Close bidirectional relationship between chronic kidney disease and atrial fibrillation: The Niigata preventive medicine study. *Am Heart J.* 2009 Oct;158(4):629–36.
135. Chen A, Stecker E, Warden BA. Direct oral anticoagulant use: A practical guide to common clinical challenges. *J Am Heart Assoc.* 2020 Jul 7;9(13).

136. Kumar S, Lim E, Covic A, Verhamme P, Gale CP, Camm AJ, et al. Anticoagulation in Concomitant Chronic Kidney Disease and Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Oct;74(17):2204–15.
137. Ioannou M, Leonidou E, Chaziri I, Mouzarou A. Direct Oral Anticoagulants: Navigating Through Clinical Challenges. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2023 Aug 8;
138. Sin C fung, Wong K ping, Wong T fu, Siu C wah, Yap DYH. Plasma apixaban levels in Chinese patients with chronic kidney disease—Relationship with renal function and bleeding complications. *Front Pharmacol*. 2022 Dec 8;13.
139. Xu Y, Chang AR, Inker LA, McAdams-DeMarco M, Grams ME, Shin JI. Associations of Apixaban Dose With Safety and Effectiveness Outcomes in Patients With Atrial Fibrillation and Severe Chronic Kidney Disease. *Circulation*. 2023 Nov 7;148(19):1445–54.
140. Stoica MC, Gáll Z, Gliga ML, Căldăraru CD, Székely O. Oral Anticoagulant Treatment in Patients with Atrial Fibrillation and Chronic Kidney Disease. *Medicina (B Aires)*. 2021 Apr 27;57(5):422.
141. Verbeeck RK, Horsmans Y. Effect of hepatic insufficiency on pharmacokinetics and drug dosing. *Pharm World Sci*. 1998 Oct;20(5):183–92.
142. Qamar A, Vaduganathan M, Greenberger NJ, Giugliano RP. Oral Anticoagulation in Patients With Liver Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2018 May;71(19):2162–75.
143. Hebbes CP, Thompson JP. Pharmacokinetics of anaesthetic drugs at extremes of body weight. *BJA Educ*. 2018 Dec;18(12):364–70.
144. McCaughan GJB, Favaloro EJ, Pasalic L, Curnow J. Anticoagulation at the extremes of body weight: choices and dosing. *Expert Rev Hematol*. 2018 Oct;11(10):817–28.
145. Martin KA, Beyer-Westendorf J, Davidson BL, Huisman M V., Sandset PM, Moll S. Use of direct oral anticoagulants in patients with obesity for treatment and prevention of venous thromboembolism: Updated communication from the ISTH SSC Subcommittee on Control of Anticoagulation. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2021 Aug;19(8):1874–82.
146. Gurwitz D, Manolopoulos VG. Personalized Medicine. In: *Comprehensive Medicinal Chemistry II*. Elsevier; 2007. p. 279–95.
147. Vicente AM, Ballensiefen W, Jönsson JI. How personalised medicine will transform healthcare by 2030: The ICPeMed vision. *J Transl Med*. 2020 Apr 28;18(1).
148. Bhaskar N, Kaur H. Personalized Medicine versus era of “Trial and Error” [Internet]. 2012. Available from: www.jpbums.info
149. Medicines Agency E. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Guideline on key aspects for the use of pharmacogenomics in the pharmacovigilance of medicinal products Draft Agreed by Pharmacogenomics Working Party [Internet]. 2015. Available from: www.ema.europa.eu/contact
150. Kim DY, Park JY. Genetic risk factors associated with NAFLD. *Hepatoma Res*. 2020 Dec 5;2020.
151. Califf RM. Biomarker definitions and their applications. *Exp Biol Med*. 2018 Feb 6;243(3):213–21.

152. Aronson JK, Ferner RE. Biomarkers—A General Review. *Curr Protoc Pharmacol*. 2017 Mar 17;76(1).
153. Califf RM. Biomarker definitions and their applications. *Exp Biol Med*. 2018 Feb 6;243(3):213–21.
154. FDA-NIH Biomarker Working Group. BEST (Biomarkers, Endpoints, and other Tools) Resource. Silver Spring (MD): Food and Drug Administration (US), editor. Bethesda (MD): National Institutes of Health (US); 2016.
155. European Medicines Agency. Step 4 Note for Guidance on Definitions for Genomic Biomarkers, Pharmacogenomics, Pharmacogenetics, Genomic Data and Sample Coding Categories. In: ICH Topic E15 Definitions for genomic biomarkers, pharmacogenomics, pharmacogenetics, genomic data and sample coding categories [Internet]. 2007. Available from: <http://www.emea.europa.eu>
156. Ventola CL. Role of pharmacogenomic biomarkers in predicting and improving drug response: part 1: the clinical significance of pharmacogenetic variants. *Pharmacy and Therapeutics: a peer-reviewed journal for formulary management* [Internet]. 2013 Sep;38(9):545–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24273401>
157. Arbitrio M, Scionti F, Di Martino MT, Caracciolo D, Pensabene L, Tassone P, et al. Pharmacogenomics Biomarker Discovery and Validation for Translation in Clinical Practice. *Clin Transl Sci*. 2021 Jan 22;14(1):113–9.
158. Lauschke VM, Milani L, Ingelman-Sundberg M. Pharmacogenomic Biomarkers for Improved Drug Therapy—Recent Progress and Future Developments. *AAPS J*. 2018 Jan 27;20(1):4.
159. Thompson LE, Davis BH, Narayan R, Goff B, Brown TM, Limdi NA. Personalizing Direct Oral Anticoagulant Therapy for a Diverse Population: Role of Race, Kidney Function, Drug Interactions, and Pharmacogenetics. *Clin Pharmacol Ther*. 2023 Mar;113(3):585–99.
160. Campos-Staffico AM, Dorsch MP, Barnes GD, Zhu HJ, Limdi NA, Luzum JA. Eight pharmacokinetic genetic variants are not associated with the risk of bleeding from direct oral anticoagulants in non-valvular atrial fibrillation patients. *Front Pharmacol*. 2022 Nov 24;13.
161. Cross B, Turner RM, Zhang JE, Pirmohamed M. Being precise with anticoagulation to reduce adverse drug reactions: are we there yet? *Pharmacogenomics J*. 2024 Apr 5;24(2):7.
162. Raymond J, Imbert L, Cousin T, Duflot T, Varin R, Wils J, et al. Pharmacogenetics of direct oral anticoagulants: A systematic review. Vol. 11, *Journal of Personalized Medicine*. MDPI AG; 2021. p. 1–11.
163. Laizure SC, Chen F, Farrar JE, Ali D, Yang B, Parker RB. Carboxylesterase-2 plays a critical role in dabigatran etexilate active metabolite formation. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2022 Dec;47:100479.
164. Her L, Zhu HJ. Carboxylesterase 1 and Precision Pharmacotherapy: Pharmacogenetics and Nongenetic Regulators. *Drug Metab Dispos*. 2020 Mar;48(3):230–44.
165. Sychev DA, Levanov AN, Shelekhova TV, Bochkov PO, Denisenko NP, Ryzhikova KA, et al. The impact of ABCB1 (rs1045642 and rs4148738) and CES1 (rs2244613) gene polymorphisms on dabigatran equilibrium peak concentration in patients after total knee arthroplasty. *Pharmgenomics Pers Med*. 2018;11:127–37.
166. Jarrar Y, Lee SJ. The Functionality of UDP-Glucuronosyltransferase Genetic Variants and their Association with Drug Responses and Human Diseases. *J Pers Med*. 2021 Jun 14;11(6).

167. Hodges LM, Markova SM, Chinn LW, Gow JM, Kroetz DL, Klein TE, et al. Very important pharmacogene summary: ABCB1 (MDR1, P-glycoprotein). *Pharmacogenet Genomics*. 2011 Mar;21(3):152–61.
168. Jiang ZP, Xu P, Liu RR, Li HD, Wang GP, Zhao XL, et al. Correlation between MDR1 methylation status in the promoter region and MDR1 genetic polymorphism in 194 healthy Chinese Han subjects. *Pharmacogenomics*. 2008 Dec;9(12):1801–8.
169. Candeloro M, Carlin S, Shapiro MJ, Douketis JD. Drug-drug interactions between direct oral anticoagulants and anticonvulsants and clinical outcomes: A systematic review. *Res Pract Thromb Haemost*. 2023 Mar;7(3):100137.
170. Teo YL, Ho HK, Chan A. Metabolism-related pharmacokinetic drug-drug interactions with tyrosine kinase inhibitors: current understanding, challenges and recommendations. *Br J Clin Pharmacol*. 2015 Feb;79(2):241–53.
171. Werk AN, Cascorbi I. Functional gene variants of CYP3A4. *Clin Pharmacol Ther*. 2014 Sep;96(3):340–8.
172. Zanger UM, Schwab M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: Regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. Vol. 138, *Pharmacology and Therapeutics*. 2013. p. 103–41.
173. Berlin DS, Sangkuhl K, Klein TE, Altman RB. PharmGKB summary: cytochrome P450, family 2, subfamily J, polypeptide 2: CYP2J2. *Pharmacogenet Genomics*. 2011 May;21(5):308–11.
174. Šimičević L, Slišković AM, Kirhmajer MV, Ganoci L, Holik H, Palić J, et al. Risk Factors for Rivaroxaban-Related Bleeding Events—Possible Role of Pharmacogenetics: Case Series. *Pharmacy*. 2023 Feb 5;11(1):29.
175. Yee SW, Brackman DJ, Ennis EA, Sugiyama Y, Kamdem LK, Blanchard R, et al. Influence of Transporter Polymorphisms on Drug Disposition and Response: A Perspective From the International Transporter Consortium. *Clin Pharmacol Ther*. 2018 Nov;104(5):803–17.
176. Fohner AE, Brackman DJ, Giacomini KM, Altman RB, Klein TE. PharmGKB summary: very important pharmacogene information for ABCG2. *Pharmacogenet Genomics*. 2017 Nov;27(11):420–7.
177. Santos AF Dos, Francisco QAS, Nunes JB, Colombo FA, Boralli VB. ABCG2 polymorphism and rivaroxaban pharmacokinetics in healthy individuals after a single dose. *Braz J Med Biol Res*. 2024;57:e13257.
178. Oshiro C, Mangravite L, Klein T, Altman R. PharmGKB very important pharmacogene: SLCO1B1. *Pharmacogenet Genomics*. 2010 Mar;20(3):211–6.
179. Kiander W, Vellonen KS, Malinen MM, Gynther M, Hagström M, Bhattacharya M, et al. The Effect of Single Nucleotide Variations in the Transmembrane Domain of OATP1B1 on in vitro Functionality. *Pharm Res*. 2021 Oct 1;38(10):1663–75.
180. Vandell AG, Lee J, Shi M, Rubets I, Brown KS, Walker JR. An integrated pharmacokinetic/pharmacogenomic analysis of ABCB1 and SLCO1B1 polymorphisms on edoxaban exposure. *Pharmacogenomics Journal*. 2018 Jan 1;18(1):153–9.
181. Varnai R, Szabo I, Tarlos G, Szentpeteri LJ, Sik A, Balogh S, et al. Pharmacogenomic biomarker information differences between drug labels in the United States and Hungary: implementation from medical practitioner view. *Pharmacogenomics J*. 2020 Jun 2;20(3):380–7.

182. Villasís-Keever MÁ, Miranda-Novales MG. The research protocol IV: study variables. *Rev Alerg Mex.* 2016;63(3):303–10.
183. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics. Use of ATC/DDD [Internet]. [cited 2024 Sep 29]. Available from: https://atcddd.fhi.no/use_of_atc_ddd/
184. EMA. Summary of product characteristics [Internet]. [cited 2024 Sep 29]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/glossary/summary-product-characteristics>
185. Burns PB, Rohrich RJ, Chung KC. The levels of evidence and their role in evidence-based medicine. *Plast Reconstr Surg.* 2011 Jul;128(1):305–10.
186. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *J Clin Epidemiol.* 2009 Oct;62(10):e1–34.
187. Reddy K. Evidence Based Medicine: A Paradigm for Clinical Practice. *Journal of Gandaki Medical College-Nepal.* 2018 Dec 31;11(02):74–81.
188. Gupta S, Rajiah P, Middlebrooks EH, Baruah D, Carter BW, Burton KR, et al. Systematic Review of the Literature: Best Practices. *Acad Radiol.* 2018 Nov;25(11):1481–90.
189. Uman LS. INFORMATION MANAGEMENT FOR THE BUSY PRACTITIONER Systematic Reviews and Meta-Analyses Information Management for the Busy Practitioner [Internet]. Vol. 20, *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2011. Available from: www.cochrane.org
190. Donato H, Donato M. Etapas na Condução de uma Revisão Sistemática. *Acta Med Port.* 2019 Mar 29;32(3):227–35.
191. Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev.* 2015 Dec 1;4(1):1.
192. Ross S, Paré G. Pharmacogenetics of antiplatelets and anticoagulants: A report on clopidogrel, warfarin and dabigatran. *Pharmacogenomics.* 2013 Oct;14(13):1565–72.
193. Dimatteo C, D’Andrea G, Vecchione G, Paoletti O, Cappucci F, Tiscia GL, et al. Pharmacogenetics of dabigatran etexilate interindividual variability. *Thromb Res.* 2016 Aug 1;144:1–5.
194. Gouin-Thibault I, Delavenne X, Blanchard A, Siguret V, Salem JE, Narjoz C, et al. Interindividual variability in dabigatran and rivaroxaban exposure: contribution of ABCB1 genetic polymorphisms and interaction with clarithromycin. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2017 Feb 1;15(2):273–83.
195. Ueshima S, Hira D, Fujii R, Kimura Y, Tomitsuka C, Yamane T, et al. Impact of ABCB1, ABCG2, and CYP3A5 polymorphisms on plasma trough concentrations of apixaban in Japanese patients with atrial fibrillation. *Pharmacogenet Genomics.* 2017;27(9):329–36.
196. Sychev DA, Vardanyan A, Rozhkov A, Hachtryan E, Badanyan A, Smirnov V, et al. CYP3A Activity and Rivaroxaban Serum Concentrations in Russian Patients with Deep Vein Thrombosis. *Genet Test Mol Biomarkers.* 2018 Jan 1;22(1):51–4.
197. Ueshima S, Hira D, Kimura Y, Fujii R, Tomitsuka C, Yamane T, et al. Population pharmacokinetics and pharmacogenomics of apixaban in Japanese adult patients with atrial fibrillation. *Br J Clin Pharmacol.* 2018 Jun 1;84(6):1301–12.

198. Kryukov AV, Sychev DA, Andreev DA, Ryzhikova KA, Grishina EA, Ryabova AV, et al. Influence of ABCB1 and CYP3A5 gene polymorphisms on pharmacokinetics of apixaban in patients with atrial fibrillation and acute stroke. *Pharmgenomics Pers Med.* 2018;11:43–9.
199. Sennesael AL, Panin N, Vancraeynest C, Pochet L, Spinewine A, Haufroid V, et al. Effect of ABCB1 genetic polymorphisms on the transport of rivaroxaban in HEK293 recombinant cell lines. *Sci Rep.* 2018 Dec 1;8(1).
200. Cullell N, Carrera C, Muiño E, Torres N, Krupinski J, Fernandez-Cadenas I. Pharmacogenetic studies with oral anticoagulants. Genome-wide association studies in vitamin K antagonist and direct oral anticoagulants [Internet]. Vol. 9, *Oncotarget.* 2018. Available from: www.oncotarget.com
201. Sennesael AL, Larock AS, Douxfils J, Elens L, Stillemans G, Wiesen M, et al. Rivaroxaban plasma levels in patients admitted for bleeding events: Insights from a prospective study. *Thromb J.* 2018 Nov 12;16(1).
202. Kanuri SH, Kreutz RP. Pharmacogenomics of novel direct oral anticoagulants: Newly identified genes and genetic variants. *J Pers Med.* 2019 Mar 1;9(1).
203. Gulilat M, Keller D, Linton B, Pananos AD, Lizotte D, Dresser GK, et al. Drug interactions and pharmacogenetic factors contribute to variation in apixaban concentration in atrial fibrillation patients in routine care. *J Thromb Thrombolysis.* 2020 Feb 1;49(2):294–303.
204. Sychev D, Minnigulov R, Bochkov P, Ryzhikova K, Yudina I, Lychagin A, et al. Effect of CYP3A4, CYP3A5, ABCB1 Gene Polymorphisms on Rivaroxaban Pharmacokinetics in Patients Undergoing Total Hip and Knee Replacement Surgery. *High Blood Pressure and Cardiovascular Prevention.* 2019 Oct 1;26(5):413–20.
205. Sychev D, Skripka A, Ryzhikova K, Bochkov P, Shevchenko R, Krupenin P, et al. Effect of CES1 and ABCB1 genotypes on the pharmacokinetics and clinical outcomes of dabigatran etexilate in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease. *Drug Metab Pers Ther.* 2020 Mar 1;35(1).
206. Miriam Saiz-Rodríguez PZ, Dolores O, Marcos NGM, Gina M, Manuel R, Dora K, et al. Effect of Sex, Use of Pantoprazole and Polymorphisms in SLC22A1, ABCB1, CES1, CYP3A5 and CYP2D6 on the Pharmacokinetics and Safety of Dabigatran. Available from: <https://doi.org/10.6084/m9.figshare.12471773>.
207. Nakagawa J, Kinjo T, Iizuka M, Ueno K, Tomita H, Niioka T. Impact of gene polymorphisms in drug-metabolizing enzymes and transporters on trough concentrations of rivaroxaban in patients with atrial fibrillation. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2021 Feb 1;128(2):297–304.
208. Roşian AN, Iancu M, Trifa AP, Roşian ŞH, Mada C, Gocan CP, et al. An exploratory association analysis of ABCB1 rs1045642 and ABCB1 rs4148738 with non-major bleeding risk in atrial fibrillation patients treated with dabigatran or apixaban. *J Pers Med.* 2020 Sep 1;10(3):1–14.
209. Ji Q, Zhang C, Xu Q, Wang Z, Li X, Lv Q. The impact of ABCB1 and CES1 polymorphisms on dabigatran pharmacokinetics and pharmacodynamics in patients with atrial fibrillation. *Br J Clin Pharmacol.* 2021 May 1;87(5):2247–55.
210. Liu Y, Yang C, Qi W, Pei Z, Xue W, Zhu H, et al. The impact of abcb1 and ces1 polymorphisms on dabigatran pharmacokinetics in healthy chinese subjects. *Pharmgenomics Pers Med.* 2021;14:477–85.

211. Wang Y, Chen M, Chen H, Wang F. Influence of ABCB1 Gene Polymorphism on Rivaroxaban Blood Concentration and Hemorrhagic Events in Patients With Atrial Fibrillation. *Front Pharmacol.* 2021 Apr 14;12.
212. Lähteenmäki J, Vuorinen AL, Pajula J, Harno K, Lehto M, Niemi M, et al. Pharmacogenetics of Bleeding and Thromboembolic Events in Direct Oral Anticoagulant Users. *Clin Pharmacol Ther.* 2021 Sep 1;110(3):768–76.
213. Lenoir C, Terrier J, Gloor Y, Gosselin P, Daali Y, Combescure C, et al. Impact of the Genotype and Phenotype of CYP3A and P-gp on the Apixaban and Rivaroxaban Exposure in a Real-World Setting. *J Pers Med.* 2022 Apr 1;12(4).
214. Sychev D, Ostroumova O, Cherniaeva M, Shakhgildian N, Mirzaev K, Abdullaev S, et al. The Influence of ABCB1 (rs1045642 and rs4148738) Gene Polymorphisms on Rivaroxaban Pharmacokinetics in Patients Aged 80 Years and Older with Nonvalvular Atrial Fibrillation. *High Blood Pressure and Cardiovascular Prevention.* 2022 Sep 1;29(5):469–80.
215. Attelind S, Hallberg P, Wadelius M, Hamberg AK, Siegbahn A, Granger CB, et al. Genetic determinants of apixaban plasma levels and their relationship to bleeding and thromboembolic events. *Front Genet.* 2022 Sep 14;13.
216. Abdrakhmanov A, Akilzhanova A, Shaimerdinova A, Zhalbinova M, Tuyakova G, Abildinova S, et al. The Distribution of the Genotypes of ABCB1 and CES1 Polymorphisms in Kazakhstani Patients with Atrial Fibrillation Treated with DOAC. *Genes (Basel).* 2023 Jun 1;14(6).
217. Villapalos-García G, Zubiaur P, Ochoa D, Soria-Chacartegui P, Navares-Gómez M, Matas M, et al. NAT2 phenotype alters pharmacokinetics of rivaroxaban in healthy volunteers. *Biomedicine and Pharmacotherapy.* 2023 Sep 1;165.
218. Li X, Gu Z, Wang Z, Xu Q, Ma C, Lv Q. Mutant CYP3A4/5 Correlated with Clinical Outcomes by Affecting Rivaroxaban Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Patients with Atrial Fibrillation. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2023;
219. Baturina O, Chashkina M, Andreev D, Mirzaev K, Bykova A, Suvorov A, et al. Pharmacokinetic and Pharmacogenetic Predictors of Major Bleeding Events in Patients with an Acute Coronary Syndrome and Atrial Fibrillation Receiving Combined Antithrombotic Therapy. *J Pers Med.* 2023 Sep 1;13(9).
220. Mardi P, Abbasi B, Shafiee A, Afsharmoghaddam T. Pharmacogenetic Approach for the Prevention of Rivaroxaban's ADRs: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Genet Res (Camb).* 2023;2023:6105320.
221. Ma Y, Song Z, Li X, Jiang D, Zhao R, Yi Z. Toward Genetic Testing of Rivaroxaban? Insights from a Systematic Review on the Role of Genetic Polymorphism in Rivaroxaban Therapy. Vol. 63, *Clinical Pharmacokinetics.* Adis; 2024. p. 279–91.
222. Kanuri SH, Kreutz RP. Pharmacogenomics of Novel Direct Oral Anticoagulants: Newly Identified Genes and Genetic Variants. *J Pers Med.* 2019 Jan 17;9(1).
223. Zhang D, Qin W, Du W, Wang X, Chen W, Li P. Effect of ABCB1 gene variants on rivaroxaban pharmacokinetic and hemorrhage events occurring in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Biopharm Drug Dispos.* 2022 Aug;43(4):163–71.

224. Zhang F, Chen X, Wu T, Huang N, Li L, Yuan D, et al. Population Pharmacokinetics of Rivaroxaban in Chinese Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation: A Prospective Multicenter Study. *Clin Pharmacokinet*. 2022 Jun;61(6):881–93.
225. Sychev DA, Baturina OA, Mirzaev KB, Rytkin E, Ivashchenko D V, Andreev DA, et al. CYP2C19*17 May Increase the Risk of Death Among Patients with an Acute Coronary Syndrome and Non-Valvular Atrial Fibrillation Who Receive Clopidogrel and Rivaroxaban. *Pharmgenomics Pers Med*. 2020;13:29–37.
226. Dimatteo C, D'Andrea G, Vecchione G, Paoletti O, Tiscia GL, Santacroce R, et al. ABCB1 SNP rs4148738 modulation of apixaban interindividual variability. *Thromb Res*. 2016 Sep;145:24–6.
227. Wright RW, Brand RA, Dunn W, Spindler KP. How to write a systematic review. *Clin Orthop Relat Res*. 2007 Feb;455:23–9.
228. Tseng AS, Patel RD, Quist HE, Kekic A, Maddux JT, Grilli CB, et al. Clinical Review of the Pharmacogenomics of Direct Oral Anticoagulants. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2018 Feb;32(1):121–6.
229. Abdрахманов A, Shaimerdinova A, Suleimen Z, Abildinova S, Albayev R, Tuyakova G, et al. Gene polymorphism as a cause of hemorrhagic complications in patients with non-valvular atrial fibrillation treated with oral vitamin K-independent anticoagulants. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2024 Jan 27;18.
230. Fung KL, Gottesman MM. A synonymous polymorphism in a common MDR1 (ABCB1) haplotype shapes protein function. *Biochim Biophys Acta*. 2009 May;1794(5):860–71.
231. Lee CR, Thomas CD, Beitelshes AL, Tuteja S, Empey PE, Lee JC, et al. Impact of the CYP2C19*17 Allele on Outcomes in Patients Receiving Genotype-Guided Antiplatelet Therapy After Percutaneous Coronary Intervention. *Clin Pharmacol Ther*. 2021 Mar;109(3):705–15.
232. Li A, Li MK, Crowther M, Vazquez SR. Drug-drug interactions with direct oral anticoagulants associated with adverse events in the real world: A systematic review. *Thromb Res*. 2020 Oct;194:240–5.
233. Oates JT, Lopez D. Pharmacogenetics: An Important Part of Drug Development with A Focus on Its Application. *Int J Biomed Investig*. 2018;1(2).
234. Sánchez Pozo A, Montero Gómez A. [Translated article] Application of pharmacogenetic/pharmacogenomic data to personalise treatment in routine clinical practice. A narrative review. *Farmacia Hospitalaria*. 2024 Jul;48:TS5–12.
235. Dunnenberger HM, Biszewski M, Bell GC, Sereika A, May H, Johnson SG, et al. Implementation of a multidisciplinary pharmacogenomics clinic in a community health system. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2016 Dec 1;73(23):1956–66.
236. Giri J, Moyer AM, Bielinski SJ, Caraballo PJ. Concepts Driving Pharmacogenomics Implementation Into Everyday Healthcare. *Pharmgenomics Pers Med*. 2019;12:305–18.
237. van der Wouden CH, Marck H, Guchelaar HJ, Swen JJ, van den Hout WB. Cost-Effectiveness of Pharmacogenomics-Guided Prescribing to Prevent Gene-Drug-Related Deaths: A Decision-Analytic Model. *Front Pharmacol*. 2022 Jun 28;13.

Apêndices

Apêndice I – Exemplo da matriz

ATC	DCI	REVOGADO	CADUCADO	NÃO ENCONTRADO	INFORMAÇÃO PhG	CYP3A4	CYP3A5
B01AE01	Desirudina	1	0	0	0	0	0
B01AE02	Lepirudina	1	0	0	0	0	0
B01AE03	Argatroban	0	0	1	0	0	0
B01AE04	Melagatrano	1	0	0	0	0	0
B01AE05	Ximelagatrano	0	0	0	0	0	0
B01AE06	Bivalirudina	0	0	0	0	0	0
B01AE07	Dabigatrano etexilato	0	0	0	1	0	0
B01AF01	Rivaroxabano	0	0	0	1	1	0
B01AF02	Apixabano	0	0	0	1	1	1
B01AF03	Edoxabano	0	0	0	1	1	1
B01AF04	Betrixabano	0	0	1	0	0	0

Anexos

Anexo I – DOAC com AIM em Portugal

Substância Ativa/DCI	Nome do Medicamento	Forma Farmacêutica	Dosagem	Titular de AIM	Genérico	Comercialização
Dabigatrano etexilato	Dabigatrano etexilato Accord	Cápsula	75 mg	Accord Healthcare, S.L.U.	Sim	Não Comercializado
			110 mg			
			150 mg			
	Dabigatrano etexilato Alter	Cápsula	75 mg	Alter, S.A.	Sim	Não Comercializado
			110 mg			
			150 mg			
	Dabigatrano Alter	Cápsula	75 mg	Alter, S.A.	Sim	Não Comercializado
			110 mg			
			150 mg			
	Dabigatrano Aldab	Cápsula	75 mg	Alter, S.A.	Sim	Não Comercializado
			110 mg			
			150 mg			
	Dabigatrano Bluepharma	Cápsula	75 mg	Bluepharma Genéricos - Comércio de Medicamentos S.A.	Sim	Comercializado
			110 mg			
150 mg						
Pradaxa	Cápsula	75 mg	Boehringer Ingelheim International GmbH	Não	Comercializado	
		110 mg				
		150 mg				
	Granulado revestido em saqueta	20 mg				
		30 mg				
		40 mg				
		50 mg				
		110 mg				

Substância Ativa/DCI	Nome do Medicamento	Forma Farmacêutica	Dosagem	Titular de AIM	Genérico	Comercialização
			150 mg			
		Pó e solvente para solução oral	6.25 mg/ml			Não Comercializado
	Dabigatrano Farnoz	Cápsula	75 mg 150 mg	Farnoz - Sociedade Técnico Medicinal, S.A.	Sim	Comercializado
	Dabigatrano etexilato Krka	Cápsula	110 mg 75 mg	KRKA d.d., Novo mesto	Sim	Não Comercializado
	Dabigatrano etexilato Azevedos	Cápsula	150 mg 75 mg 110 mg	Laboratórios Azevedos - Indústria Farmacêutica, S.A.	Sim	Comercializado
	Dabigatran etexilate Leon Farma	Cápsula	150 mg 75 mg 110 mg	Laboratorios Leon Farma, S.A.	Sim	Não Comercializado
	Dabigatrano etexilato Pentafarma	Cápsula	75 mg 150 mg 110 mg	Pentafarma - Sociedade Técnico-Medicinal, S.A.	Sim	Comercializado
	Dabigatrano etexilato Pharmakern	Cápsula	75 mg 110 mg 150 mg	Pharmakern Portugal - Produtos Farmacêuticos, Sociedade Unipessoal, Lda.	Sim	Comercializado
	Dabigatrano etexilato Sandoz	Cápsula	75 mg 110 mg 150 mg	Sandoz Farmacêutica, Lda.	Sim	Não Comercializado
		Cápsula	75 mg	Stada, Lda.	Sim	Comercializado

Substância Ativa/DCI	Nome do Medicamento	Forma Farmacêutica	Dosagem	Titular de AIM	Genérico	Comercialização
	Dabigatrano etexilato Stada		110 mg 150 mg			
	Dabigatrano etexilato TAD	Cápsula	75 mg 110 mg 150 mg	TAD pharma GmbH	Sim	Comercializado
	Dabikaste	Cápsula	110 mg 150 mg			
	Wasedoc	Cápsula	75 mg 110 mg 150 mg	TOWA Pharmaceutical Europe, S.L.	Sim	Não Comercializado
	Dabikaste	Cápsula	75 mg			
	Misbadi	Cápsula	75 mg 110 mg 150 mg			
	Dabiperel	Cápsula	75 mg 110 mg 150 mg	TOWA Pharmaceutical Europe, S.L.	Sim	Não Comercializado
	Dabigatrano etexilato Towa Pharmaceutical Europe	Cápsula	75 mg 110 mg 150 mg	TOWA Pharmaceutical Europe, S.L.	Sim	Não Comercializado
	Dabigatrano etexilato Tolife	Cápsula Cápsula Cápsula	150 mg 75 mg 110 mg	Towa Pharmaceutical, S.A.	Sim	Comercializado
	Dabigatrano etexilato Mylan	Cápsula	150 mg 75 mg	Viartis Limited	Sim	Comercializado

Substância Ativa/DCI	Nome do Medicamento	Forma Farmacêutica	Dosagem	Titular de AIM	Genérico	Comercialização
Rivaroxabano	Dabigatran Etexilate Win Medica	Cápsula	110 mg	Win Medica S.A.	Sim	Não Comercializado
			75 mg			
			110 mg			
			150 mg			
	Rivaroxabano Accord	Comprimido revestido por película	2.5 mg	Accord Healthcare, S.L.U.	Sim	Não Comercializado
			10 mg			
			15 mg			
			20 mg			
			15 mg + 20 mg			
	Epicar	Comprimido revestido por película	2.5 mg	Alter Genéricos - Comercialização de Produtos Genéricos, Lda.	Sim	Não Comercializado
			10 mg			
			15 mg			
			20 mg			
	Rivaroxabano Alter	Comprimido revestido por película	2.5 mg	Alter, S.A.	Sim	Não Comercializado
10 mg						
15 mg						
Rivaroxabano APC	Comprimido revestido por película	2.5 mg	APC Instytut Sp. z o.o.	Sim	Não Comercializado	
		10 mg				
		15 mg				
		20 mg				
Rivaroxabano Aristo	Comprimido revestido por película	2.5 mg	Aristo Pharma GmbH	Sim	Não Comercializado	
		10 mg				
		15 mg				
Xarelto			2.5 mg	Bayer AG	Não	Comercializado

Substância Ativa/DCI	Nome do Medicamento	Forma Farmacêutica	Dosagem	Titular de AIM	Genérico	Comercialização
		Comprimido revestido por película	10 mg			Não Comercializado
			15 mg			
			20 mg			
			15 mg + 20 mg			
		Granulado para suspensão oral	1 mg/ml			Comercializado
	Rivaroxabano Tecnigen	Comprimido revestido por película	10 mg	Biofarmoz - Sociedade Técnico Medicinal, Unip. Lda.	Sim	Não Comercializado
			15 mg			
			20 mg			
	Rivaroxabano Biopharm	Comprimido revestido por película	15 mg	Biopharm, Ltd.	Sim	Não Comercializado
			20 mg			
	Rivaroxabano Bluefish	Comprimido revestido por película	10 mg	Bluefish Pharmaceuticals AB	Sim	Não Comercializado
			15 mg			
			20 mg			
			15 mg + 20 mg			
	Rivaroxabano Ciclum	Comprimido revestido por película	2.5 mg	Ciclum Farma Unipessoal, Lda.	Sim	Não Comercializado
			10 mg			
			15 mg			
			20 mg			
		15 mg + 20 mg				
	Rivaroxabano Farmoz	Comprimido revestido por película	10 mg	Farmoz - Sociedade Técnico Medicinal, S.A.	Sim	Não Comercializado
			15 mg			
			20 mg			
	Rivaroxabano Farmoz Genéricos	Comprimido revestido por película	10 mg	Farmoz Genéricos - Sociedade Técnico Medicinal, Lda	Sim	Não Comercializado
			15 mg			
			20 mg			

Substância Ativa/DCI	Nome do Medicamento	Forma Farmacêutica	Dosagem	Titular de AIM	Genérico	Comercialização
	Rivaroxabano Generis	Comprimido revestido por película	10 mg	Generis Farmacêutica, S.A.	Sim	Comercializado
15 mg						
20 mg			Não Comercializado			
	Rivaroxabano Aurovitas	Comprimido revestido por película	10 mg	Generis Phar, Unipessoal Lda.	Sim	Não Comercializado
15 mg						
20 mg						
15 mg + 20 mg						
	Rivaroxabano Germed	Comprimido revestido por película	10 mg	Germed Farmacêutica, Lda.	Sim	Comercializado
15 mg						
20 mg						
	Rivaroxabano Krka	Comprimido revestido por película	2.5 mg	KRKA d.d., Novo mesto	Sim	Comercializado
10 mg			Não Comercializado			
15 mg						
20 mg						
	Rivaroxabano Anova	Comprimido revestido por película	2.5 mg	Laboratórios Anova - Produtos Farmacêuticos, Lda.	Sim	Comercializado
10 mg			Não Comercializado			
15 mg						
20 mg						
	Rivaroxabano Azevedos	Comprimido revestido por película	(15 mg) + (20 mg)	Laboratórios Azevedos - Indústria Farmacêutica, S.A.	Sim	Não Comercializado
10 mg						
15 mg						
	Rivaroxabano Vir	Comprimido revestido por película	20 mg	Laboratórios Vir Portugal, Lda.	Sim	Não Comercializado
10 mg						
15 mg						

Substância Ativa/DCI	Nome do Medicamento	Forma Farmacêutica	Dosagem	Titular de AIM	Genérico	Comercialização
	Axorel	Comprimido revestido por película	10 mg 15 mg 20 mg	LifeWell - Pharmaceutical & Healthcare, Lda.	Sim	Não Comercializado
	Enkia	Comprimido revestido por película	15 mg 20 mg	Medochemie Ltd.	Sim	Não Comercializado
	Rivaroxabano Neuraxpharm	Comprimido revestido por película	10 mg 15 mg 20 mg	Neuraxpharm Portugal, Unipessoal Lda	Sim	Não Comercializado
	Rivaroxabano Omnicals	Comprimido revestido por película	10 mg 15 mg 20 mg	Omnicals Pharma, Unipessoal Lda	Sim	Não Comercializado
	Rivaroxabano Pentafarma	Comprimido revestido por película	2.5 mg 10 mg 15 mg 20 mg	Pentafarma - Sociedade Técnico-Medicinal, S.A.	Sim	Não Comercializado
	Rivaroxabano Pharmakern	Comprimido revestido por película	10 mg 15 mg 20 mg	Pharmakern Portugal - Produtos Farmacêuticos, Sociedade Unipessoal, Lda.	Sim	Não Comercializado
	Rivaroxabano Ratiopharm	Comprimido revestido por película	2.5 mg 10 mg 15 mg 20 mg 15 mg + 20 mg	Ratiopharm - Comércio e Indústria de Produtos Farmacêuticos, Lda.	Sim	Comercializado Não Comercializado
	Rivaroxabano Sandoz	Comprimido revestido por película	10 mg 15 mg 20 mg	Sandoz Farmacêutica, Lda.	Sim	Comercializado Não Comercializado Comercializado
		Comprimido revestido por película	2.5 mg 10 mg			Não Comercializado

Substância Ativa/DCI	Nome do Medicamento	Forma Farmacêutica	Dosagem	Titular de AIM	Genérico	Comercialização
	Rivaroxabano Sandoz Farmacêutica		15 mg 20 mg			
		Comprimido revestido por película	2.5 mg 10 mg 15 mg 20 mg			Não Comercializado
	Rivaroxabano Stada		15 mg 20 mg	Stada, Lda.	Sim	Comercializado
		Cápsula	20 mg 15 mg + 20 mg			Não Comercializado
	Closerive	Comprimido revestido por película	10 mg 15 mg 20 mg	Swyssi AG	Sim	Não Comercializado
	Rivaroxabano Teva	Comprimido revestido por película	2.5 mg 10 mg 15 mg 20 mg	Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.	Sim	Não Comercializado
	Rivaroxabano toLife	Comprimido revestido por película	2.5 mg 10 mg 15 mg 20 mg	Towa Pharmaceutical, S.A.	Sim	Não Comercializado
	Rivaroxabano Viatris	Comprimido revestido por película	2.5 mg 10 mg 15 mg 20 mg	Viatris Limited	Sim	Comercializado
			(15 mg) + (20 mg)			Não Comercializado
		Cápsula	10 mg	Zentiva k.s.	Sim	Comercializado

Substância Ativa/DCI	Nome do Medicamento	Forma Farmacêutica	Dosagem	Titular de AIM	Genérico	Comercialização
Apixabano	Rivaroxabano Zentiva	Comprimido revestido por película	15 mg	Zentiva Portugal, Lda.	Sim	Comercializado
			20 mg			
			2.5 mg			
			10 mg			
			15 mg			
	20 mg					
	Apixabano Accord	Comprimido revestido por película	2.5 mg 5 mg	Accord Healthcare, S.L.U.	Sim	Não Comercializado
	Eliquis	Comprimido revestido por película	2.5 mg 5 mg	Bristol-Myers Squibb / Pfizer EEIG	Não	Comercializado
	Apixabano Doc Generici	Comprimido revestido por película	2.5 mg	Doc Generici, S.R.L.	Sim	Não Comercializado
			5 mg			
	Apixabano Biofarmoz	Comprimido revestido por película	2.5 mg	Farma 1000 - Prod. Farmacêuticos, Lda.	Sim	Não Comercializado
			5 mg			
	Apixabano Farmoz	Comprimido revestido por película	2.5 mg 5 mg	Farmoz - Sociedade Técnico Medicinal, S.A.	Sim	Não Comercializado
	Apixabano Fantex	Comprimido revestido por película	2.5 mg 5 mg			
	Apixabano Generis	Comprimido revestido por película	2.5 mg 5 mg	Generis Farmacêutica, S.A.	Sim	Não Comercializado
Apixabano Aurovitas	Comprimido revestido por película	2.5 mg 5 mg	Generis Phar, Unipessoal Lda.	Sim	Não Comercializado	
Apixabano Krka	Comprimido revestido por película	2.5 mg	KRKA d.d., Novo mesto	Sim	Não Comercializado	
		5 mg				
			2.5 mg	Sim	Não Comercializado	

Substância Ativa/DCI	Nome do Medicamento	Forma Farmacêutica	Dosagem	Titular de AIM	Genérico	Comercialização
	Apixabano Azevedos	Comprimido revestido por película	5 mg	Laboratórios Azevedos - Indústria Farmacêutica, S.A.		
	Apixabano Normon	Comprimido revestido por película	2.5 mg 5 mg	Laboratórios Normon, S.A.	Sim	Não Comercializado
	Apixabano Mylan	Comprimido revestido por película	2.5 mg 5 mg	Mylan, Lda.	Sim	Comercializado
	Apixabano Pentafarma	Comprimido revestido por película	2.5 mg 5 mg	Pentafarma - Sociedade Técnico-Medicinal, S.A.	Sim	Não Comercializado
	Apixabano Tecnigen	Comprimido revestido por película	2.5 mg 5 mg			
	Apixabano Pharmakern	Comprimido revestido por película	2.5 mg 5 mg	Pharmakern Portugal - Produtos Farmacêuticos, Sociedade Unipessoal, Lda.	Sim	Comercializado
	Apixabano Sandoz	Comprimido revestido por película	2.5 mg 5 mg	Sandoz Farmacêutica, Lda.	Sim	Não Comercializado
	Apixabano Stada	Comprimido revestido por película	2.5 mg 5 mg	Stada, Lda.	Sim	Não Comercializado
	Apixabano Teva	Comprimido revestido por película	2.5 mg 5 mg	Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.	Sim	Comercializado
Edoxabano	Lixiana	Comprimido revestido por película	15 mg 30 mg 60 mg	Daiichi-Sankyo Europe GmbH	Não	Comercializado
	Roteas	Comprimido revestido por película	15 mg 30 mg 60 mg	Berlin-Chemie A.G.	Não	Não Comercializado