

**Alexandra Isabel Duarte dos Santos**

**A evolução da terapêutica com  
anticoagulantes orais: papel da  
farmacogenómica na avaliação da segurança**



**UNIVERSIDADE DO ALGARVE**

Faculdade de Ciências e Tecnologia

2016

**Alexandra Isabel Duarte dos Santos**

**A evolução da terapêutica com  
anticoagulantes orais: papel da  
farmacogenómica na avaliação da segurança**

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Trabalho efetuado sob orientação de: Professora Doutora Vera Ribeiro



**UNIVERSIDADE DO ALGARVE**

Faculdade de Ciências e Tecnologia

2016

# **A evolução da terapêutica com anticoagulantes orais: papel da farmacogenómica na avaliação da segurança**

## **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.

---

Copyright © Alexandra Isabel Duarte dos Santos

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.

## **Agradecimentos**

Em primeiro lugar, e como não podia deixar de ser, quero agradecer aos meus pais que são um exemplo para mim e que sempre me apoiaram incondicionalmente mesmo nos momentos mais difíceis. Obrigada por tudo!

Um agradecimento especial à professora Vera por ter aceite ser minha orientadora e que apesar de todas as dificuldades sempre se mostrou compreensiva e disponível para ajudar.

Quero agradecer também ao pestinha do meu irmão por me tirar da monotonia com as suas peripécias.

Ao meu namorado Jaime, um obrigada gigante por estar sempre comigo em todos os momentos e por me dar a força que necessito nos momentos em que mais preciso. Obrigada por me compreenderes melhor que ninguém e por me fazeres sorrir todos os dias.

Agradeço imenso à família que me acolheu durante estes 5 anos, à Catarina e à Cátia, que tornaram o meu percurso muito mais fácil e que se tornaram numa segunda família para mim.

Por fim, agradeço aos Serviços Farmacêuticos do Hospital de Castelo Branco e a toda a equipa da Farmácia Pinto de Campos, que apesar dos contratemplos, deram o seu melhor e contribuíram grandemente para a minha aprendizagem como futura farmacêutica e me fizeram crescer enquanto pessoa.

## Resumo

Ao longo dos últimos anos a terapêutica anticoagulante oral foi evoluindo de forma a ser mais segura e proporcionar uma qualidade de vida superior ao doente. Durante décadas os antagonistas da vitamina K (varfarina e acenocumarol) foram a única classe de anticoagulantes orais disponíveis, sendo a varfarina o de uso mais frequente. No entanto esta classe de fármacos apresenta numerosas limitações nomeadamente um lento início de ação, uma grande variabilidade interindividual, muitas interações com medicamentos e alguns alimentos e exige uma frequente monitorização da coagulação através do *international normalized ratio* (INR).

Mais recentemente, e para tentar ultrapassar as desvantagens dos antagonistas da vitamina K, foram aprovadas novas classes de anticoagulantes orais, nomeadamente o dabigatrano (inibidor direto da trombina), o rivaroxabano (inibidor direto do fator Xa) e o apixabano (inibidor direto do fator Xa). Estes fármacos foram considerados uma excelente alternativa à varfarina, por apresentarem elevada segurança e eficácia, uma resposta previsível, uma baixa probabilidade para interações medicamentosas, e por não requererem a monitorização laboratorial para ajuste da dose. No entanto, ensaios clínicos e a experiência pós comercialização demonstraram que estes novos anticoagulantes orais não são tão seguros como se pensava.

Apesar de ser uma área relativamente nova a farmacogenómica desempenha um papel fundamental na avaliação da segurança dos anticoagulantes orais, principalmente dos antagonistas da vitamina K, em que variantes no *CYP2C9* e *VKORC1* estão associadas a um risco aumentado de hemorragias, pelo que é necessário fazer ajuste de dose nestes casos. Relativamente aos novos anticoagulantes orais, apesar de serem relativamente recentes, já existem estudos que demonstram que certas variantes, como por exemplo no gene *ABCB1*, influenciam a resposta destes. No entanto são necessários mais estudos para se compreenderem quais são os fatores que podem influenciar a segurança destes novos anticoagulantes orais.

**Palavras-chave:** anticoagulantes orais, varfarina, segurança, *CYP2C9*, *VKORC1*, farmacogenómica.

## Abstract

For the last years, oral anticoagulants have evolved in order to be more safe and improve life quality. For decades the vitamin K antagonists (warfarin and acenocoumarol) were the only class of oral anticoagulants available, being warfarin the most used. However, this drug class has numerous limitations such as a slow onset of action, great inter-individual variability, many interactions with other medications and food, and requires frequent coagulation monitoring via the international normalized ratio (INR).

Recently, in order to overcome the disadvantages of the vitamin K antagonists, new oral anticoagulants classes were approved. Examples of these are dabigatran (thrombin direct inhibitor), rivaroxaban (Xa factor direct inhibitor) and apixaban (Xa factor direct inhibitor). These drugs were considered an excellent alternative for warfarin, for presenting high efficacy, being safer, having a predictable response, few interactions, and for not requiring laboratorial monitoring. However, some clinical trials and post commercialization experience demonstrate that the new oral anticoagulants aren't as safe as previously thought.

In spite of being a relatively new area, pharmacogenomics has a fundamental role on the evaluation of safety for the oral anticoagulants, mostly on the vitamin K antagonists, where *CYP2C9* and *VKORC1* variants are associated to a great risk of haemorrhage. Due to this phenomenon, dose adjustment may be required. Despite being newer, the most recent oral anticoagulants have demonstrated to be influenced by some variants, such as in the *ABCB1* gene. However, more trials are required to better understand the factors that may influence the safety of these anticoagulants.

**Keywords:** oral anticoagulants, warfarin, safety, *CYP2C9*, *VKORC1*, pharmacogenomics.

# Índice de matérias

Agradecimentos .....	iii
Resumo .....	iv
Abstract.....	v
Índice de figuras .....	ix
Índice de tabelas .....	x
Índice de gráficos.....	xi
Lista de abreviaturas .....	xii
1. Introdução.....	1
2. História dos anticoagulantes orais .....	4
2.1 Varfarina .....	4
2.2 Ximelagatrano.....	7
2.3 Acenocumarol .....	7
2.4 Dabigatrano etexilato .....	7
2.5 Rivaroxabano .....	7
2.6 Apixabano .....	7
2.7 Edoxabano .....	8
3. Hemostase.....	9
3. 1 Vasoconstrição.....	10
3. 2 Adesão e formação do tampão hemostático .....	10
3. 3 Coagulação e estabilização do tampão hemostático primário .....	11
3.3.1 Via extrínseca.....	13
3.3.2 Via Intrínseca .....	13
3.3.3 Via comum .....	13
3.4 Mecanismos naturais anticoagulantes.....	14
3.5 Fibrinólise .....	15
4. Testes mais usados para avaliar a coagulação .....	16

4.1 Tempo de protrombina e INR .....	16
4.2 Tempo de tromboplastina parcial ativada .....	17
5. Quando iniciar terapêutica com anticoagulantes orais? .....	18
5.1 Trombose .....	18
5.2 Embolia.....	18
5.3 Tromboembolia.....	19
6. Antagonistas da vitamina K.....	20
6.1 Varfarina .....	21
6.1.1 Indicações terapêuticas.....	21
6.1.2 Vantagens e limitações.....	21
6.1.3 Interações medicamentosas .....	23
6.1.4 Propriedades farmacológicas.....	23
6.1.5 Variantes genéticas que afetam a resposta à varfarina .....	25
6.1.5.1 CYP2C9.....	26
6.1.5.2 VKORC1 .....	27
6.2 Acenocumarol.....	30
7. Novos anticoagulantes orais .....	34
7.1 Inibidores diretos da trombina .....	34
7.1.1 Dabigatrano etexilato .....	34
7.1.1.1 Indicações terapêuticas .....	35
7.1.1.2 Vantagens e Limitações.....	36
7.1.1.3 Interações medicamentosas .....	36
7.1.1.4 Propriedades farmacológicas.....	37
7.1.1.5 Estudos relativos a eficácia e segurança do dabigatrano etexilato .....	38
7.1.1.6 Variantes genéticas que afetam a resposta ao dabigatrano etexilato .....	38
7.2 Inibidores do fator Xa .....	39
7.2.1 Rivaroxabano .....	40

7.2.1.1	Indicações terapêuticas .....	40
7.2.1.2	Vantagens e limitações .....	40
7.2.1.3	Interações medicamentosas .....	40
7.2.1.4	Propriedades farmacológicas .....	41
7.2.1.5	Estudos relativos a eficácia e segurança.....	41
7.2.2	Apixabano .....	42
7.2.2.1	Indicações terapêuticas .....	42
7.2.2.2	Vantagens e limitações .....	42
7.2.2.3	Interações medicamentosas .....	42
7.2.2.4	Propriedades farmacológicas .....	42
7.2.2.5	Estudos relativos a eficácia e segurança.....	43
7.2.2.6	Variantes genéticas que afetam a resposta .....	43
8.	Terapêutica guiada pelo genótipo para dosear a varfarina e o acenocumarol .....	44
8. 1	Algoritmos farmacogenéticos usados para dosear a varfarina.....	44
8.1.1	Algoritmo do site WarfarinDosing.org .....	44
8.1.1	Algoritmo do <i>International Warfarin Pharmacogenetics Consortium</i> .....	47
8.2	Abordagem farmacogenética para a dosagem de varfarina sem acesso a algoritmos de dosagem .....	48
8.3	Algoritmos farmacogenéticos versus tabela da FDA.....	49
8. 4	Algoritmos farmacogenéticos usados para dosear o acenocumarol .....	51
8.5	Cuidados a ter na utilização dos algoritmos .....	52
8.6	Estudos que apoiam a utilização de algoritmos farmacogenéticos na dosagem da varfarina .....	52
9.	A implementação da farmacogenómica na terapêutica anticoagulante é benéfica em termos económicos? .....	57
10.	Conclusão .....	60
11.	Bibliografia.....	62

## Índice de figuras

<b>Figura 2.1</b> –Reação de oxidação de cumarina a 3,3’-metileno-bis(4-hidroxicumarina) ...5	5
<b>Figura 2.2</b> – Anticoagulantes orais disponíveis em Portugal e respetivas datas de AIM em Portugal.....8	8
<b>Figura 3.1</b> – Esquema geral dos mecanismos fisiológicos que contribuem para a hemostasia após dano vascular .....9	9
<b>Figura 3.2</b> – Adesão de plaquetas .....10	10
<b>Figura 3.3</b> – Esquema da cascata de coagulação .....12	12
<b>Figura 6.1</b> – Ciclo da vitamina K. As cruzes a vermelho representam o local de ação dos AVK.....20	20
<b>Figura 6.2</b> – Metabolismo da varfarina .....24	24
<b>Figura 6.3</b> – Fatores que afetam a resposta à varfarina .....25	25
<b>Figura 7.1</b> – Representação esquemática do local de ação do dabigatrano na cascata de coagulação .....35	35
<b>Figura 7.2</b> - Provável mecanismo de ativação do dabigatrano .....37	37
<b>Figura 7.3</b> – Representação esquemática do local de ação do rivaroxabano e do apixabano na cascata de coagulação.....39	39
<b>Figura 8.1</b> - Aspeto inicial do site WarfarinDosing.org .....46	46
<b>Figura 8.2</b> – Dados genéticos e não genéticos pedidos pelo site WarfarinDosing.org ..46	46
<b>Figura 8.3</b> – Dose terapêutica estimada para a varfarina e algumas recomendações do site WarfarinDosing.org .....47	47
<b>Figura 8.4</b> – Dados requeridos pelo algoritmo do IWPC para calcular a dosagem de varfarina.....48	48
<b>Figura 8.5</b> - Dados genéticos e não genéticos pedidos pelo site dosingacenocoumarol.com .....51	51
<b>Figura 8.6</b> - Estratégias usadas nos ensaios COAG e EU-PACT para a dosagem para a varfarina.....55	55

## Índice de tabelas

<b>Tabela 3.1</b> – Fatores de coagulação e respetivo nome descritivo.....	11
<b>Tabela 4.1</b> –Valores de INR recomendados para a terapêutica anticoagulante oral .....	17
<b>Tabela 6.1</b> – Situação e atitude a tomar para ajustar a dose de varfarina.....	22
<b>Tabela 6.2</b> - Frequência dos alelos variantes para o <i>CYP2C9</i> em asiáticos e populações brancas e negras.....	26
<b>Tabela 6.3</b> - Efeito das principais variantes do <i>CYP2C9</i> no metabolismo da varfarina..	27
<b>Tabela 6.4</b> - Efeito da variante <i>VKORC1-1639G&gt;A</i> na produção de enzima .....	28
<b>Tabela 6.5</b> – Frequências do alelo A por etnia .....	28
<b>Tabela 6.6</b> – Simulação da dose de varfarina, em mg, a tomar usando o algoritmo farmacogenético do site WarfarinDosing.org.....	30
<b>Tabela 6.7</b> - Dose de referência de acenocumarol com base nos genótipos do <i>CYP2C9</i> e <i>VKORC1-1639G&gt;A</i> em 3949 participantes .....	32
<b>Tabela 7.1</b> - Eventos hemorrágicos nos doentes com FA do estudo ARISTOTLE .....	43
<b>Tabela 8.1</b> – Dose recomendada de <i>Coumadin</i> ® com base nos genótipos de <i>VKORC1</i> e <i>CYP2C9</i> .....	49
<b>Tabela 9.1</b> – Frequência dos genótipos do <i>CYP2C9</i> e <i>VKORC1</i> em Portugal (n=469) .....	58

## Índice de gráficos

<b>Gráfico 1.1</b> - Evolução da utilização de anticoagulantes em Portugal entre 2000 e 2013 .....	3
<b>Gráfico 6.1</b> – Variação média da dose de varfarina com base no genótipo do CYP2C9 e do <i>VKORC1-1639G&gt;A</i> .....	29
<b>Gráfico 8.1</b> – Histogramas de frequência para o estabelecimento da dose terapêutica de varfarina em mg/semana, baseada no genótipo de <i>VKORC1-1639G&gt;A</i> .....	50
<b>Gráfico 9.1</b> - Utilização e despesa com anticoagulantes entre os anos 2000-2013 .....	57

## **Lista de abreviaturas**

**ABCBI**-*ATP-binding cassette*, subfamília B, membro 1

**ADP**-Difosfato de adenosina

**AIM**-Autorização de introdução no mercado

**AINEs**-Anti-inflamatórios não esteroides

**APOE**-Apolipoproteína E

**ARISTOTLE**-*Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation*

**ATP**-Trifosfato de adenosina

**AVC**-Acidente Vascular Cerebral

**AVK**-Antagonistas da vitamina K

**CES1**-Carboxilesterase 1

**CES2**-Carboxilesterase 2

**COAG**-*Clarification of Optimal Anticoagulation Through Genetics*

**CPIC**-*Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium*

**CLCr**-Depuração da creatinina

**EMA**-Agência Europeia do Medicamento

**EP**-Embolia pulmonar

**EU-PACT**-*European Pharmacogenetics of Anticoagulant Therapy*

**EUA**-Estados Unidos da América

**FA**-Fibrilação atrial

**FANV**-Fibrilação atrial não valvular

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

**FvW**-Fator von Willebrand

**GGCX**-Gama glutamil carboxilase

**GP**-Glicoproteína

**Infarmed**-Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.

**INR**-*International normalized ratio*

**INSA**-Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge

**ISI**-Índice Internacional de Sensibilidade

**IWPC**-*International Warfarin Pharmacogenetics Consortium*

**KH<sub>2</sub>**-Vitamina K reduzida

**KO**-Epóxido de vitamina K

**NOACs**-Novos anticoagulantes orais

**RCM**-Resumo das Características do Medicamento

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

**SNPs**-Polimorfismos de um único nucleótido

**SNS**-Sistema Nacional de Saúde

**TEV**-Tromboembolismo venoso

**TF** -Fator tecidual

**TFPI**-Inibidor da via do fator tecidual

**TP**-Tempo de protrombina

**TTPA**-Tempo de tromboplastina parcial ativada

**TVP**-Trombose venosa profunda

**TXA<sub>2</sub>**-Tromboxano A<sub>2</sub>

**VKOR**-Vitamina K epóxido redutase

**VKORC1**-Subunidade C1 do complexo enzimático da Epóxido Redutase da Vitamina K

**WARF**-*Wisconsin Alumni Research Foundation*

# 1. Introdução

A vasta gama de variabilidade genética contribui para que cada um de nós seja único. Mesmo indivíduos da mesma família possuem, por vezes, acentuadas diferenças a nível genético. Como consequência desta variabilidade genética a resposta a diversos fármacos pode ser diferente de pessoa para pessoa. Assim um medicamento que tem uma elevada eficácia e segurança numa pessoa pode ter efeitos adversos graves ou conduzir até mesmo a morte noutra. Por ano, nos Estados Unidos da América (EUA), cerca de dois milhões de pessoas sofrem efeitos adversos relacionados com medicamentos, representando 7% dos internamentos hospitalares. Para evitar estas situações a farmacogenómica pode ter um papel importante ao descobrir associações entre a variabilidade genética e a segurança relativamente a um fármaco, e assim evitar reações adversas que podem colocar em risco a vida. <sup>(1)</sup>

Mas afinal o que é a farmacogenómica? Segundo a Agência Europeia do Medicamento (EMA), a farmacogenómica é definida como ‘o estudo da variabilidade na expressão de genes individuais relevantes para a suscetibilidade à doença, bem como a resposta ao fármaco quer a nível celular, tecidual, individual ou populacional’, sendo a farmacogenética uma sub-área que é definida como ‘o estudo das variações interindividuais na sequência de ácido desoxirribonucleico (ADN) relacionadas com a resposta a fármacos’. <sup>(2)</sup>

Os estudos farmacogenómicos centraram-se inicialmente em genes candidatos que codificavam proteínas que poderiam estar envolvidas nos processos de absorção, distribuição, metabolismo e excreção (ADME) de fármacos específicos. A conclusão do Projeto Genoma Humano, em abril de 2003, combinado com os avanços a nível das metodologias de genotipagem mudou o foco dos estudos farmacogenómicos, ampliando o espectro de procura para todo o genoma com potenciais contribuições genéticas. Assim foram descobertos novos genes e caminhos biológicos que influenciam a resposta a fármacos. <sup>(1), (3)</sup>

O Sistema Nacional de Saúde (SNS) tem como prioridade a prevenção das doenças do sistema circulatório, pois são a principal causa de morte em Portugal. Assim, e visto que a maioria dos eventos cerebrovasculares estão associados ao tromboembolismo venoso, arterial ou cardíaco, a utilização de medicamentos

anticoagulantes assume uma principal importância na prevenção de doenças relacionadas com o sistema circulatório. <sup>(4), (5)</sup>

Dentro dos anticoagulantes nesta monografia vai-se dar destaque aos anticoagulantes orais, dos quais são exemplos os antagonistas da vitamina K (AVK), como a varfarina e o acenocumarol, os inibidores diretos da trombina, como o dabigatrano e os inibidores do fator Xa, como o apixabano e o rivaroxabano. <sup>(6)</sup>

A varfarina e outros AVK foram as primeiras opções farmacológicas com dados de eficácia bem estabelecidos. No entanto, estes fármacos apresentam várias limitações que podem por em causa a segurança do doente. Mais recentemente, surgiram novos anticoagulantes orais (NOACs) como o dabigatrano, apixabano e rivaroxabano, que apresentam vantagens relativamente aos antagonistas da vitamina K, aumentando desta forma o leque de opções na terapêutica anticoagulante. <sup>(7), (8)</sup>

A varfarina continua a ser o anticoagulante mais utilizado em Portugal, no entanto os NOACs começaram a ganhar força nestes últimos anos. O aumento no consumo dos NOACs foi evidente em dois momentos, em 2010 em que o rivaroxabano e o dabigatrano foram comparticipados para a artroplastia do joelho e da anca e no fim de 2011 quando as indicações terapêuticas para estes dois anticoagulantes foram alargadas para a fibrilação atrial não valvular (FANV). <sup>(4)</sup>

Apesar da introdução dos NOACs em Portugal, o número de prescrições de varfarina apresenta uma tendência constante de crescimento. No geral, e como se pode observar no gráfico 1.1, houve um aumento generalizado da utilização deste grupo de medicamentos que pode ser explicado com um aumento de conhecimento da importância do tratamento com anticoagulantes na fibrilação auricular (FA), bem como a acentuada incidência e prevalência das doenças cardiovasculares em Portugal. <sup>(4)</sup>

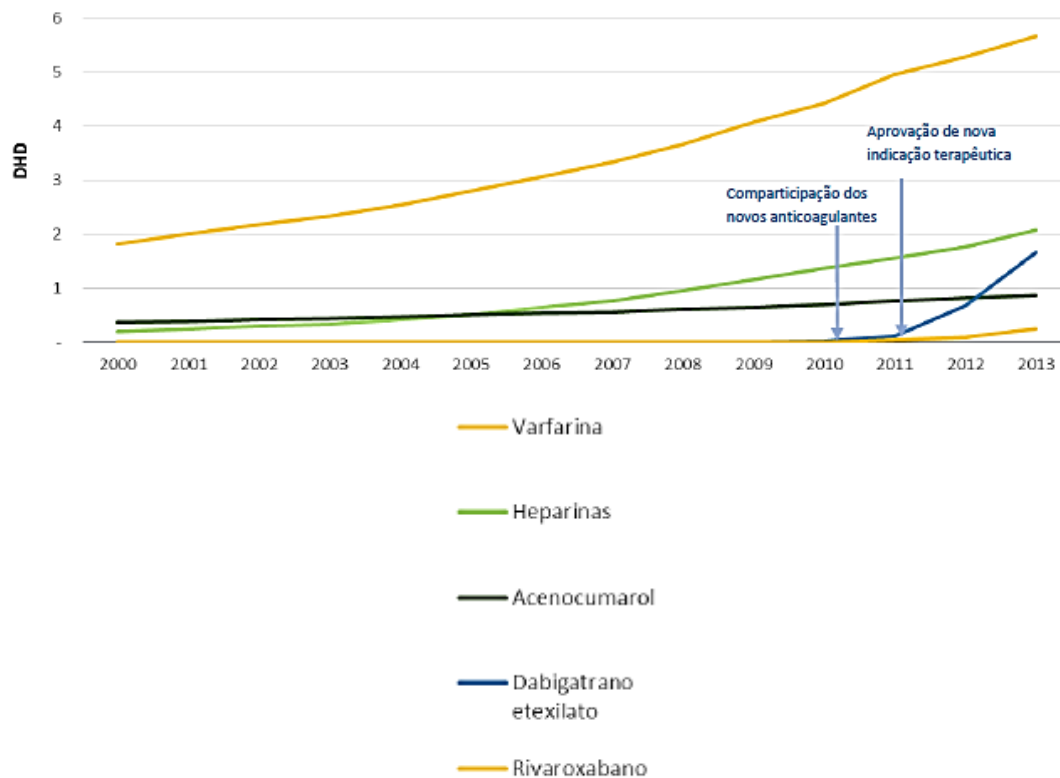


Gráfico 1.1 - Evolução da utilização de anticoagulantes em Portugal entre 2000 e 2013. DHD= Dados expressos em doses diárias definidas por 1000 habitantes por dia (Retirado de Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P (Infarmed): anticoagulantes 2000-2013) <sup>(4)</sup>

Ao longo desta monografia vai ser demonstrada a relação entre os anticoagulantes orais e a utilidade da farmacogenómica, de modo a melhorar a terapêutica com estes.

## 2. História dos anticoagulantes orais

Durante os últimos anos surgiram novos anticoagulantes orais como alternativa aos antagonistas da vitamina K. Neste capítulo apenas se irão abordar os fármacos que estão disponíveis em Portugal ou que já estiveram.

### 2.1 Varfarina

A história de um dos anticoagulantes mais usados começou em 1920, quando gado (bovino e ovino) aparentemente saudável começou a morrer de hemorragias internas, sem causa aparente, no Canadá e nos EUA. Preocupados, os agricultores puseram tudo em causa, inclusive a dieta dos animais.<sup>(9)</sup>

O que se verificou foi que as hemorragias aconteciam depois do gado pastar em zonas onde abundavam as espécies de *Melilotus albus* (meliloto-branco) e *Melilotus officinalis* (meliloto, meliloto-amarelo ou trevo-de-cheiro). Para além disto, também se verificou uma maior incidência de hemorragias internas quando o clima estava mais húmido. Posteriormente, descobriu-se que um clima húmido era propício ao desenvolvimento de certos fungos como *Penicillium nigricans* e *Penicillium jensi* e que estes pareciam ser parte integrante da doença.<sup>(9), (10), (11), (12)</sup>

Este fenómeno ficou conhecido como doença do trevo doce (*'sweet clover disease'*) e começava a manifestar-se 15 dias após a ingestão de trevo doce infetado, caracterizada por uma diminuição progressiva da capacidade de coagulação, ocorrendo hemorragia interna, que geralmente era fatal, passados 30 a 50 dias.<sup>(9), (13)</sup>

Entretanto dois médicos veterinários, Schofield e Roderick, descobriram que a doença do trevo doce era reversível se o trevo doce infetado fosse retirado da dieta dos animais ou se os animais doentes fossem transfundidos com sangue fresco.<sup>(9), (13)</sup> Posteriormente, Roderick demonstrou que o distúrbio na coagulação se devia a uma redução da atividade da protrombina.<sup>(9), (12), (13)</sup>

Em 1933, muitos agricultores não acreditavam ainda na teoria de que o trevo doce provocava as hemorragias internas ao gado. Um dia, um desses agricultores, Ed Carlson, viajou mais de 300 quilómetros com uma vaca morta até à Estação Experimental de Agricultura, em *Wisconsin*. Por azar, ou por sorte, o gabinete do veterinário estava fechado e Ed Carlson entrou no edifício de bioquímica onde se

encontravam o investigador Karl Link e o seu aluno Wilhelm Schoeffel, trazendo consigo um recipiente que continha o sangue não coagulado do animal, e trevo doce com o qual andava a alimentar o seu gado. Na altura, Link apenas pode recomendar ao agricultor para não dar trevo doce estragado ao gado e a possibilidade de uma transfusão de sangue, pois só no mês anterior é que tinha começado a interessar-se por aquele assunto. <sup>(9), (13)</sup>

A causa das hemorragias já tinha sido descoberta, no entanto ainda ninguém tinha descoberto, nem isolado o composto que provocava estas hemorragias e foi nisso que Link e os seus colegas começaram a trabalhar. Após seis anos Link conseguiu finalmente cristalizar esse composto, sendo este o 3,3'-metileno-bis(4-hidroxicumarina). O que acontecia era que as cumarinas, presentes naturalmente no trevo doce, eram oxidadas por fungos e davam origem a uma substância que mais tarde ficou conhecida como dicumarol, que é uma substância que possui propriedades anticoagulantes. Este processo é demonstrado na figura 2.1. <sup>(9), (12), (13)</sup>

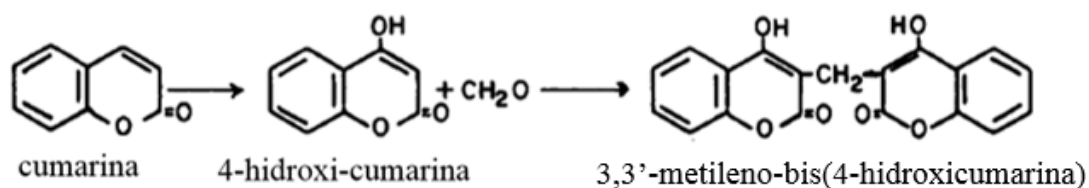


Figura 2.1 – Reação de oxidação de cumarina a 3,3'-metileno-bis(4-hidroxicumarina) (Retirado de Link KP., 1959) <sup>(14)</sup>

O dicumarol é estruturalmente similar à vitamina K. A vitamina K é fundamental no processo de coagulação sanguínea, pois é necessária para ativar a protrombina, que posteriormente é convertida em trombina. A trombina altera a solubilidade do fibrinogénio no sangue dando assim origem a uma proteína bastante insolúvel, a fibrina, que é o componente principal de um coágulo sanguíneo. <sup>(14)</sup> Assim, quando o gado consumia trevo doce contaminado a produção de vitamina K era inibida, esta cadeia era interrompida e sofriam de hemorragias internas.

Em 1941, os direitos de patente para o dicumarol foram dados à *Wisconsin Alumni Research Foundation* (WARF). <sup>(9), (12), (14)</sup>

Em 1945, Link pensou em usar um derivado de cumarina como raticida, fazendo desta forma os roedores morrerem de hemorragias internas. O dicumarol tinha um fraco

poder raticida porque atuava muito lentamente e assim Link e os seus colegas procederam à análise das diversas variações da cumarina que ocorrem naturalmente. E assim, em 1948, apareceu a varfarina, o número 42 de uma lista de 150 compostos. <sup>(9)</sup>, <sup>(14)</sup> O nome varfarina (*warfarin*) é a junção da sigla que designa o instituto que financiou os estudos iniciais no laboratório de Link, *Wisconsin Alumni Research Foundation*, “*warf*”, com as últimas letras de *coumarin*, “*arin*”. <sup>(12)</sup>, <sup>(12)</sup>, <sup>(14)</sup>

A varfarina começou a ser usada na prática clínica sob o nome “*Coumadin*”. Por esta altura já existiam outros anticoagulantes como a heparina e o próprio dicumarol, mas estes apresentavam desvantagens: a heparina só se podia utilizar por via parentérica e o dicumarol tinha um período de latência longo antes de começar a fazer efeito. Assim as principais vantagens da varfarina foram uma elevada solubilidade em água e uma elevada biodisponibilidade oral. <sup>(9)</sup>, <sup>(12)</sup>

Em 1955 a varfarina ganhou notoriedade quando foi usada no tratamento do 34º presidente dos EUA, Dwight Eisenhower, depois de ter sofrido um ataque cardíaco. <sup>(9)</sup>, <sup>(12)</sup>, <sup>(15)</sup>. De acordo com Duxbury e Poller (2001), citado por Wardrop e Keeling (2008), “o que é bom para um herói de guerra e presidente dos Estados Unidos, deve ser bom para todos, apesar de ser um veneno para ratos!” <sup>(9)</sup>

No entanto a varfarina possui uma desvantagem em relação aos outros anticoagulantes, pois exige uma frequente monitorização da coagulação através do *international normalized ratio* (INR) do qual se falará mais à frente nesta monografia. <sup>(9)</sup>

Em Portugal a varfarina está autorizada desde junho de 1962 sob o nome comercial Varfine® na dosagem de 5 mg, sendo a empresa Teofarma, S.r.l. a titular de autorização de introdução no mercado (AIM). Posteriormente, em novembro 1963 a indústria farmacêutica Laboratórios Azevedos colocou no mercado o medicamento Coumadin® com a mesma dosagem do Varfine®. Anos mais tarde, em janeiro 1974, foi aprovada em Portugal uma nova dosagem do medicamento Varfine®, sendo esta de 1 mg por comprimido. Em agosto de 2001 os dois últimos medicamentos referidos, Coumadin® 5 mg e Varfine® 1 mg, foram revogados. Assim, atualmente, para a substância ativa varfarina apenas existe o Varfine® 5 mg. <sup>(16)</sup>, <sup>(17)</sup>, <sup>(18)</sup>

## **2.2 Ximelagatrano**

Em maio de 2004 foi autorizado o medicamento Exanta® 24 mg, sendo a AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda a titular de AIM. No entanto em 2006, após notificação de um efeito adverso de lesão hepática grave ocorrida num doente incluído num ensaio clínico para estudo da profilaxia de longa duração do tromboembolismo venoso (TEV), a AstraZeneca decidiu retirar o medicamento do mercado. Atualmente não existe nenhum medicamento em Portugal que contenha esta substância ativa. <sup>(19)</sup>

## **2.3 Acenocumarol**

Para esta substância ativa atualmente em Portugal apenas existe o medicamento Sintrom® 4 mg. O titular de AIM é a indústria Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A. e está autorizado em Portugal desde maio de 2007. <sup>(20)</sup>

## **2.4 Dabigatrano etexilato**

Sob o nome comercial Pradaxa®, o dabigatrano etexilato está disponível em 3 dosagens diferentes: 75 mg, 110 mg e 150 mg. O titular de AIM é a indústria Boehringer Ingelheim International GmbH. As dosagens de 75 e 110 mg estão autorizadas em Portugal desde março de 2008 e a dosagem mais alta, de 150 mg, desde agosto de 2011. Em 2010, o dabigatrano foi participado. <sup>(21), (22), (23)</sup>

## **2.5 Rivaroxabano**

Em setembro de 2008 a Bayer Pharma A.G. obteve AIM em Portugal para o medicamento Xarelto® na dosagem de 10 mg. Em 2010 o rivaroxabano foi participado pelo estado e em dezembro de 2011 foram autorizadas novas dosagens, de Xarelto® 15 mg e Xarelto®20 mg. A dosagem mais baixa, Xarelto® 2,5 mg apenas foi autorizada em maio de 2013. <sup>(24), (25), (26), (27)</sup>

## **2.6 Apixabano**

Desde maio de 2011 está autorizado em Portugal o medicamento Elikvis® 2,5 mg, cujo titular de AIM é a indústria Bristol-Myers Squibb / Pfizer EEIG. Em

novembro de 2012 foi também autorizada a dose de 5 mg e no ano de 2014 foi participado. <sup>(25), (29)</sup>

## 2.7 Edoxabano

Mais recentemente, em junho de 2015, foi autorizado o medicamento Lixiana® nas doses de 15, 30 e 60 mg. No entanto ainda não é comercializado em Portugal. <sup>(30), (31), (32)</sup>

A figura 2.2 faz um resumo dos anticoagulantes orais que estão disponíveis atualmente em Portugal.

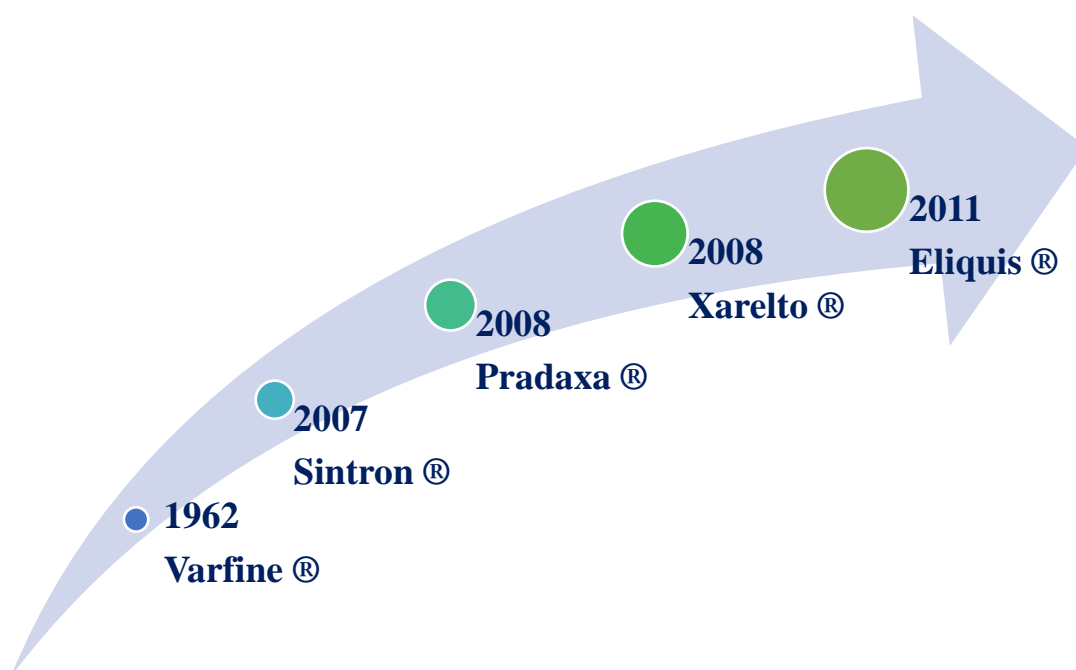


Figura 2.2 – Anticoagulantes orais disponíveis em Portugal e respetivas datas de AIM em Portugal.

### 3. Hemostase

Para melhor compreensão do modo de ação dos anticoagulantes orais primeiro é necessário entender o conceito de hemostase.

A palavra hemostase de “*hemo-* e do grego *stásis* «interrupção», é o conjunto de mecanismos fisiológicos por meio dos quais se faz a paragem de uma hemorragia (vasoconstrição, adesão e agregação plaquetária e coagulação)”.<sup>(33)</sup> Se houver uma grande hemorragia que não seja suspensa por estes mecanismos pode haver um ciclo de retroação (feedback) positivo, onde há uma diminuição do volume de sangue e da pressão arterial, que perturba a homeostase e pode até levar à morte. No entanto estes mecanismos precisam de ser controlados, ou seja, é necessário haver um equilíbrio entre os mecanismos pró-coagulantes e anticoagulantes aliado a um processo de fibrinólise para evitar o desenvolvimento de coágulos muito extensos e desfazê-los depois do dano vascular estar reparado.<sup>(34), (35)</sup> A figura 3.1 faz um resumo dos mecanismos fisiológicos que contribuem para a hemostasia após dano vascular e que irão ser abordados a seguir.

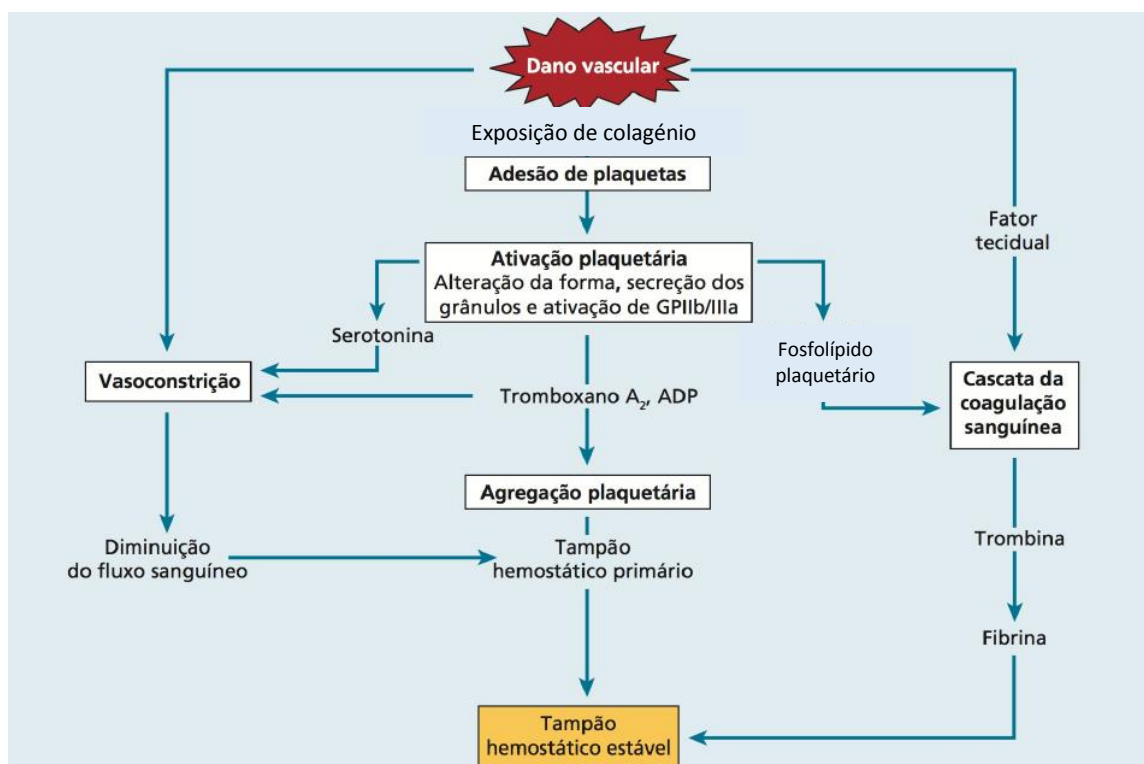


Figura 3.1 – Esquema geral dos mecanismos fisiológicos que contribuem para a hemostasia após dano vascular. (Adaptado de *Fundamentos em Hematologia*, 2013)<sup>(35)</sup>

### 3.1 Vasoconstrição

A primeira etapa da hemostase ocorre após um corte ou rutura num vaso sanguíneo. O músculo liso da parede do vaso contrai-se dando-se então o encerramento imediato, mas temporário, do vaso sanguíneo em questão e ocorre também a constrição reflexa das artérias e arteríolas adjacentes. Assim resulta uma diminuição do fluxo sanguíneo no local do vaso sanguíneo lesado. <sup>(34), (35)</sup>

A vasoconstrição é produzida por reflexos do sistema nervoso e por agentes químicos como o tromboxano A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) e as aminas vasoativas libertadas pelas plaquetas para a formação do chamado tampão hemostático primário, e a endotelina libertada pelas células endoteliais. <sup>(34), (35)</sup>

### 3.2 Adesão e formação do tampão hemostático

Após a etapa de vasoconstrição segue-se a adesão plaquetária. As glicoproteínas do revestimento da superfície das plaquetas, glicoproteína (GP) Ib, GPIa e GPIIb/IIIa, são importantes nas reações de adesão e agregação plaquetária que levam à formação do tampão plaquetário. A maior parte da adesão plaquetária é mediada pelo fator von Willebrand (FvW), produzido quase inteiramente pelas células endoteliais dos vasos sanguíneos. O FvW liga os recetores de superfície do colagénio, exposto pela lesão do vaso sanguíneos, aos recetores das plaquetas. Como está representado na figura 3.2, a ligação da GPIb, com o FvW leva à adesão no subendotélio e também expõe os sítios GPIIb/IIIa de ligação com o fibrinogénio e o FvW, levando à agregação plaquetária. O sítio GPIa permite adesão direta ao colagénio e também expõem o sítio de ligação GPIIb/IIIa. <sup>(34), (35)</sup>

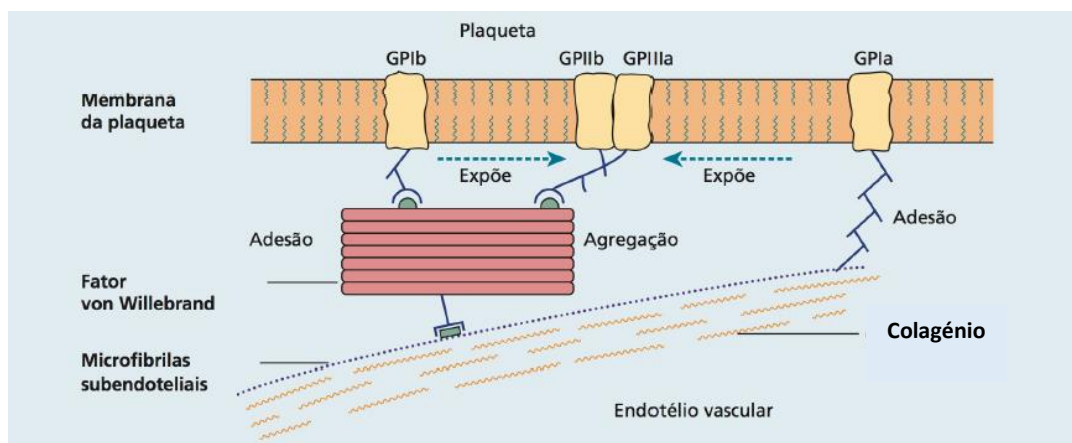


Figura 3.2 – Adesão de plaquetas. (Adaptado de *Fundamentos em Hematologia*, 2013) <sup>(35)</sup>

Após a adesão das plaquetas com o colagénio estas ficam ativadas e segregam certas substâncias por exocitose como o difosfato de adenosina (ADP) e TXA2 que recrutam mais plaquetas para o local e assim sucessivamente, levando à formação de um tampão hemostático primário. O tampão hemostático é uma acumulação de plaquetas que é capaz de fechar pequenas ruturas nos vasos sanguíneos e é de extrema importância para manter a homeostase. <sup>(34), (35)</sup>

### 3.3 Coagulação e estabilização do tampão hemostático primário

Quando um vaso sanguíneo está danificado dá-se início à coagulação do sangue. A coagulação do sangue envolve a ativação em cascata de proteínas precursoras circulantes (fatores enzimáticos de coagulação) tendo como objetivo a geração de trombina. A trombina vai converter o fibrinogénio solúvel do plasma em fibrina. Assim, um coágulo sanguíneo é composto por uma rede de fibrina que retém glóbulos vermelhos, plaquetas e líquidos e desta forma converte os tampões hemostáticos primários e frágeis de plaquetas em tampões hemostáticos mais estáveis. <sup>(34), (35)</sup> A tabela 3.1 faz um resumo dos fatores de coagulação existentes e respetivo nome descritivo.

Tabela 3.1 – Fatores de coagulação e respetivo nome descritivo. (Adaptado de *Fundamentos em Hematologia*, 2013 e *Anatomia & Fisiologia*, 2003) <sup>(34), (35)</sup>

<b>FATOR</b>	<b>NOME DESCRITIVO</b>
<b>I</b>	Fibrinogénio
<b>II</b>	Protrombina
<b>III</b>	Tromboplastina (fator tecidual)
<b>IV</b>	Iões de cálcio
<b>V</b>	Pró-acelerina (fator lábil)
<b>VII</b>	Acelerador da conversão da protrombina sérica (fator estável, proconvertina)
<b>VIII</b>	Fator anti hemofílico (Globulina anti-hemofílica)
<b>IX</b>	Componente tromboplastínico do plasma (Fator de Christmas)
<b>X</b>	Componente tromboplastínico do plasma (Fator de Stuart-Power)
<b>XI</b>	Antecedente de tromboplastina plasmática
<b>XII</b>	Fator de Hageman
<b>XIII</b>	Fator estabilizante da fibrina

Para que a cascata de coagulação funcione devidamente é necessário existir uma concentração dos fatores de coagulação circulantes localizada no sítio da lesão. Todos estes fatores de coagulação, com exceção do fibrinogénio são precursores de enzimas ou cofatores. <sup>(34), (35)</sup>

Para existir coagulação é então necessário que os fatores de coagulação sejam ativados. A ativação dos fatores de coagulação pode ser resumida em 3 fases principais: fase 1 (formação de protrombinase), fase 2 (conversão da protrombina em trombina por ação da protrombinase) e fase 3 (conversão de fibrinogénio solúvel em fibrina insolúvel por ação da trombina). Dependendo do modo como a protrombinase é formada, podem ocorrer duas vias de coagulação diferentes, a via extrínseca e a via intrínseca. <sup>(34)</sup>

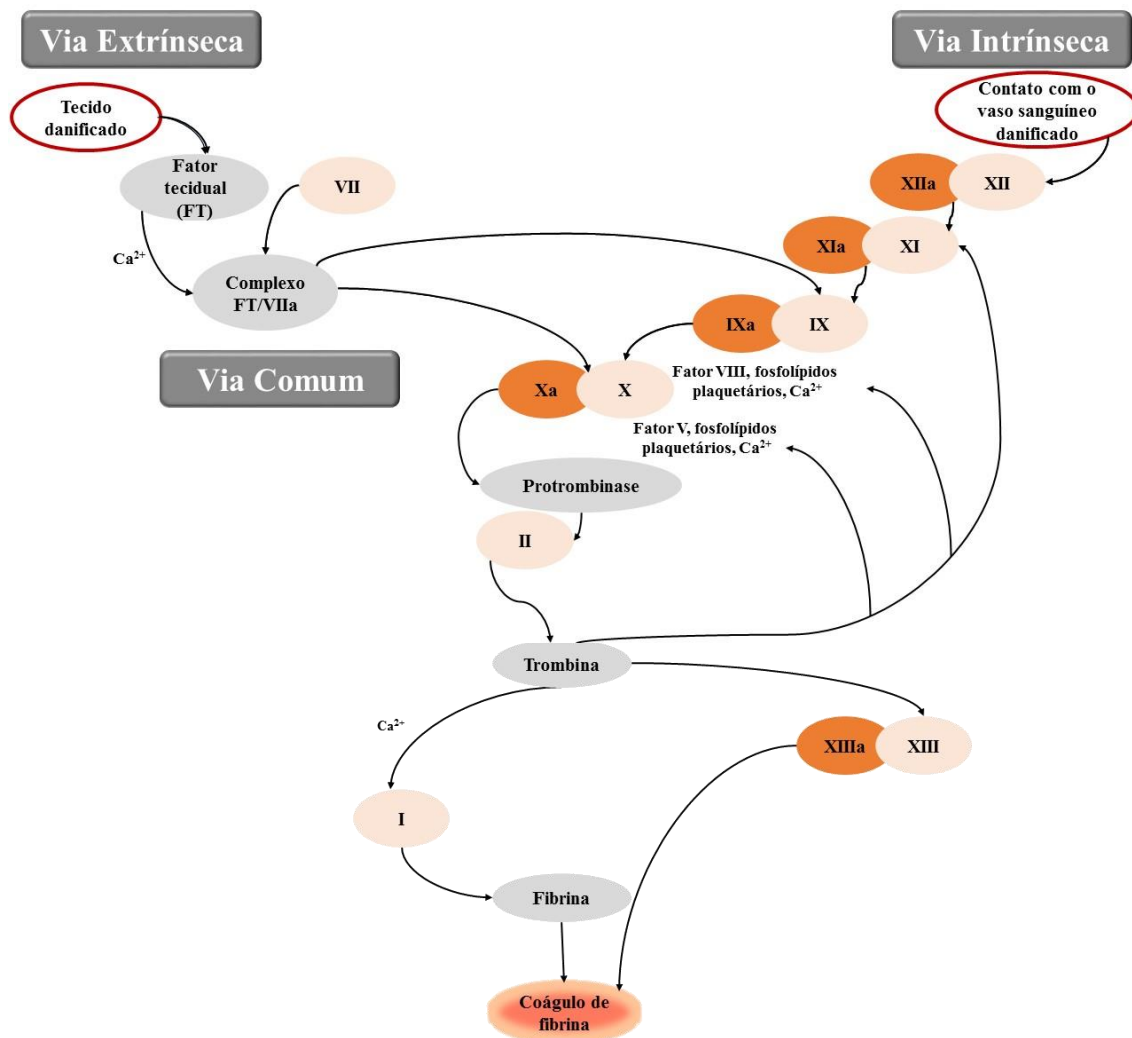


Figura 3.3 – Esquema da cascata de coagulação. O número do fator seguido de “a” significa que o fator está ativado. (Adaptado de *Anatomia & Fisiologia*, 2003) <sup>(34)</sup>

### **3.3.1 Via extrínseca**

Esta via é assim chamada pelo fato de ser desencadeada por fatores químicos que são extrínsecos ao sangue. <sup>(34)</sup>

Como está na figura 3.3, a coagulação inicia-se pela interação da tromboplastina ou fator tecidual (TF), que está ligado à membrana e é exposto após lesão vascular, com o fator VII, formando o complexo VIIa-TF. Para a formação deste complexo é necessário existirem íons de cálcio. O complexo VIIa-TF ativa tanto o fator IX como o X, dando início à via comum que será explicada mais à frente. <sup>(34), (35)</sup>

### **3.3.2 Via Intrínseca**

Tal como o nome indica esta via de coagulação é assim chamada porque é desencadeada por fatores químicos que fazem parte do sangue, ou seja, são intrínsecas ao sangue. <sup>(34)</sup>

Ainda na figura 3.3 pode-se observar que quando o colagénio do vaso sanguíneo danificado entra em contato com o fator XII este fica ativado, que por sua vez ativa o fator XI e este último ativa o fator IX. O fator IXa liga-se ao fator VII, aos fosfolípidos das plaquetas e aos íons de cálcio para ativar o fator X e dar início à via comum. <sup>(34), (35)</sup>

### **3.3.3 Via comum**

O fator Xa, o fator Va, os fosfolípidos das plaquetas e os íons de cálcio formam um complexo e originam a protrombinase. A protrombinase ativa a protrombina, dando origem à trombina, que na presença de íons de cálcio altera a solubilidade do fibrinogénio e forma-se o coágulo de fibrina. <sup>(34)</sup>

O fator XIII também é ativado por trombina e cálcio e uma vez ativado estabiliza os polímeros de fibrina com a formação de ligações covalentes cruzadas. <sup>(35)</sup>

As vias extrínseca e intrínseca são consideradas, tradicionalmente, como vias distintas mas sabe-se que a via extrínseca pode ativar as proteínas coagulantes da via intrínseca. Como está na figura 3.3 o complexo FT-VII da via extrínseca pode estimular, na via intrínseca, o fator IX e desta forma ativá-lo. <sup>(34), (35)</sup>

### 3.4 Mecanismos naturais anticoagulantes

Como já foi referido anteriormente é necessário haver um equilíbrio entre os mecanismos pró-coagulantes e anticoagulantes, caso contrário poderia haver uma coagulação descontrolada que se poderia alastrar para todo o aparelho circulatório. Para que tal não aconteça, o efeito da trombina tem que ser limitado no local da lesão, e no sangue existem várias substâncias com propriedades anticoagulantes, que produzem esse efeito. Uma dessas substâncias é o inibidor da via do fator tecidual (TFPI) que normalmente está presente no plasma e nas plaquetas e que se acumula no sítio da lesão pela ativação local das plaquetas. O TFPI inibe o FT, o fator Xa e o VIIa. <sup>(34), (35), (36)</sup>

A antitrombina também possui propriedades anticoagulantes e é uma proteína plasmática produzida no fígado que inativa lentamente, mas diretamente, a trombina. <sup>(35), (36)</sup>

A heparina, é produzida no nosso corpo por basófilos e células endoteliais, que conjuntamente com a antitrombina, inativa mais rapidamente a trombina. <sup>(35), (36)</sup>

A prostaciclina é um derivado das prostaglandinas produzido pelas células endoteliais que causa vasodilatação e impede a libertação dos fatores de coagulação das plaquetas. <sup>(34), (36)</sup>

As proteínas C e S, ambas vitamina K-dependentes, são inibidoras dos cofatores V e VIII. A trombina liga-se a um recetor da superfície das células endoteliais, trombomodulina, e o complexo resultante ativa a proteína C que é capaz de destruir os fatores Va e VIIIa, evitando a geração de mais trombina. A proteína S liga-se à proteína C e vai amplificar a sua ação. <sup>(35), (36)</sup>

A proteína C ativada tem também uma função importante no processo de estimulação da fibrinólise. <sup>(35)</sup>

### **3.5 Fibrinólise**

Após alguns dias, e em situações normais, os coágulos dissolvem-se através de um processo chamado fibrinólise. A plasmina, formada a partir de plasminogénio que se encontra no sangue e no fluído tecidual, é uma enzima que hidrolisa a fibrina e outras proteínas plasmáticas, incluindo alguns fatores de coagulação. É ativada pela trombina, pelo fator XIIa, pelo ativador do plasminogénio celular (t-PA), pela uroquinase e por enzimas lipossómicas libertadas pelos tecidos lesados. <sup>(34), (35), (36)</sup>.

## 4. Testes mais usados para avaliar a coagulação

Os AVK exigem uma monitorização laboratorial constante. Para cada doente a dose destes fármacos tem que ser ajustada de forma a garantir a eficácia sem esquecer a segurança do doente. Estes ajustes são feitos tendo em conta os resultados de testes laboratoriais como o tempo de protrombina (TP), expresso em INR, e o tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA).<sup>(35), (37)</sup>

### 4.1 Tempo de protrombina e INR

Como se irá falar a seguir os AVK inibem a biossíntese dos fatores de coagulação vitamina-K-dependentes no fígado, pelo que o TP avalia os fatores VII, X, V, protrombina (fator II) e fibrinogénio. O tempo normal de coagulação é entre 10 a 14 segundos. Este teste requer um reagente, tromboplastina que é uma combinação de FT com fosfolípidos, e que é preparado comercialmente. No entanto, existiam variações intra e inter-laboratoriais nos resultados de TP, devido às diferenças entre tromboplastinas usadas. Assim, em 1982 a Organização Mundial de Saúde (OMS) indicou a utilização do INR para eliminar os problemas causados pela variabilidade na sensibilidade de diferentes fontes comerciais de tromboplastina e assim padronizar mundialmente o resultado obtido durante o teste.<sup>(9), (35), (38)</sup> Para calcular o INR usa-se a seguinte fórmula:

$$INR = \left( \frac{TP_{teste}}{TP_{médio normal}} \right)^{ISI}$$

O ISI é o Índice Internacional de Sensibilidade e está relacionado com a qualidade da tromboplastina usada. Assim o INR é usado em todo o mundo pela maioria dos laboratórios que realizam monitorização de anticoagulantes orais.<sup>(38)</sup>

Dependendo da terapêutica o intervalo de INR recomendado pode variar um pouco. A tabela 4.1 mostra as gamas de INR recomendadas para a terapêutica anticoagulante oral. Um INR acima dos valores recomendados indica que o doente está em risco de sofrer uma hemorragia e um INR abaixo dos valores recomendados significa que o doente está em risco de vir a sofrer um evento tromboembólico.<sup>(39),</sup>

(40)

Tabela 4.1 –Valores de INR recomendados para a terapêutica anticoagulante oral (Adaptado de Resumo das Características do Medicamento: Sintrom®, 2014) <sup>(40)</sup>

<b>INDICAÇÃO TERAPÊUTICA</b>	<b>INR RECOMENDADO</b>
<b>Profilaxia e tratamento de tromboembolismo venoso (incluindo embolismo pulmonar)</b>	2-3
<b>Fibrilação atrial</b>	2-3
<b>Pós enfarte do miocárdio</b>	2-3
<b>Válvulas cardíacas bioprostéticas</b>	2-3
<b>Profilaxia secundária em doentes com síndrome antifosfolípidos</b>	2-3
<b>Doentes com síndrome antifosfolípidos com tromboembolismo venoso</b>	2-3,5
<b>Válvulas cardíacas mecânicas</b>	2-3,5

## **4.2 Tempo de tromboplastina parcial ativada**

O TTPA, é mais completo que o TP, e para além dos fatores que o TP avalia ainda avalia os fatores VIII, IX, XI e XII. O tempo normal de coagulação é entre 30 a 40 segundos. Pode ser utilizado em conjunto com o teste TP para avaliar a hemostasia.

(35), (41)

## **5. Quando iniciar terapêutica com anticoagulantes orais?**

A hemostase é um processo dinâmico que tem como objetivo a manutenção da integridade dos vasos sanguíneos e a circulação do sangue no estado líquido. Um desequilíbrio na hemostase pode resultar numa produção excessiva de trombina e consequentemente na formação de coágulos que podem ter graves consequências para a saúde. <sup>(42)</sup> Para evitar tais situações, recorre-se ao uso de anticoagulantes que, por mecanismos que serão explicados mais à frente, reduzem a probabilidade de formação desses coágulos.

Assim, os anticoagulantes orais são utilizados no tratamento e profilaxia de eventos tromboembólicos. <sup>(43)</sup> Para se compreender o conceito de tromboembolismo primeiro é necessário entender os conceitos de trombose e embolia.

### **5.1 Trombose**

Designa-se por trombose a formação de uma massa sólida a partir de constituintes sanguíneos, no interior dos vasos ou no coração de um indivíduo dando origem a trombos. O trombo forma-se em vasos onde uma ou mais condições da tríade de Virchow estão presentes. Fazem parte da tríade de Virchow anomalias da parede vascular, alteração do fluxo sanguíneo e anomalias dos constituintes sanguíneos. <sup>(44)</sup>

### **5.2 Embolia**

É a oclusão total ou parcial de um vaso por uma massa, sólida, líquida ou gasosa, que se designa por êmbolo, com origem num local mas que foi transportada pela corrente sanguínea para outro. <sup>(44)</sup>

### **5.3 Tromboembolia**

Assim na tromboembolia quase sempre os êmbolos têm origem em trombos que se fragmentam ou soltam dos vasos onde ocorre a trombose passando assim a circular livremente na corrente sanguínea até obstruírem um vaso de calibre mais pequeno. <sup>(44)</sup>

Existem pessoas mais predispostas a desenvolver este tipo de eventos, nomeadamente doentes com FA, válvulas cardíacas, submetidos a artroplastias eletivas totais da anca ou do joelho e síndrome coronária aguda, pelo que nestes casos, a terapêutica com anticoagulantes orais pode ser benéfica. <sup>(44), (45), (46)</sup>. Os anticoagulantes orais também são usados na prevenção do Acidente Vascular Cerebral (AVC) e no tratamento e prevenção da trombose venosa profunda (TVP) e embolia pulmonar (EP). <sup>(45)</sup>

## 6. Antagonistas da vitamina K

A vitamina K é lipossolúvel e é essencial para a biossíntese normal de vários fatores da coagulação. Os fatores de coagulação II, VII, IX e X e as proteínas anticoagulantes C e S são sintetizadas principalmente no fígado e são biologicamente inativas a menos que certos resíduos das aminas terminais do ácido glutâmico sejam carboxilados por um sistema enzimático microssômico, a  $\gamma$ -glutamil carboxilase, que utiliza a vitamina K reduzida ( $\text{KH}_2$ ) como cofator bem como dióxido de carbono e oxigênio molecular. Desta forma é possível a adesão das proteínas aos fosfolípidos de superfície, acelerando o processo de coagulação. <sup>(36), (42), (47)</sup> Todo este processo é demonstrado na figura 6.1 .

Os anticoagulantes orais, antagonistas da vitamina K como a varfarina e o acenocumarol, bloqueiam a regeneração de  $\text{KH}_2$  limitando desta forma a ativação dos fatores de coagulação acima referidos. No entanto a vitamina K exógena (proveniente dos alimentos, por exemplo) pode contornar o antagonismo da varfarina e do acenocumarol, conseguindo produzir  $\text{KH}_2$  necessário à carboxilação das proteínas da coagulação dependente de vitamina K, através de uma via menos sensível a estes fármacos, a via da enzima vitamina k redutase. <sup>(8)</sup>

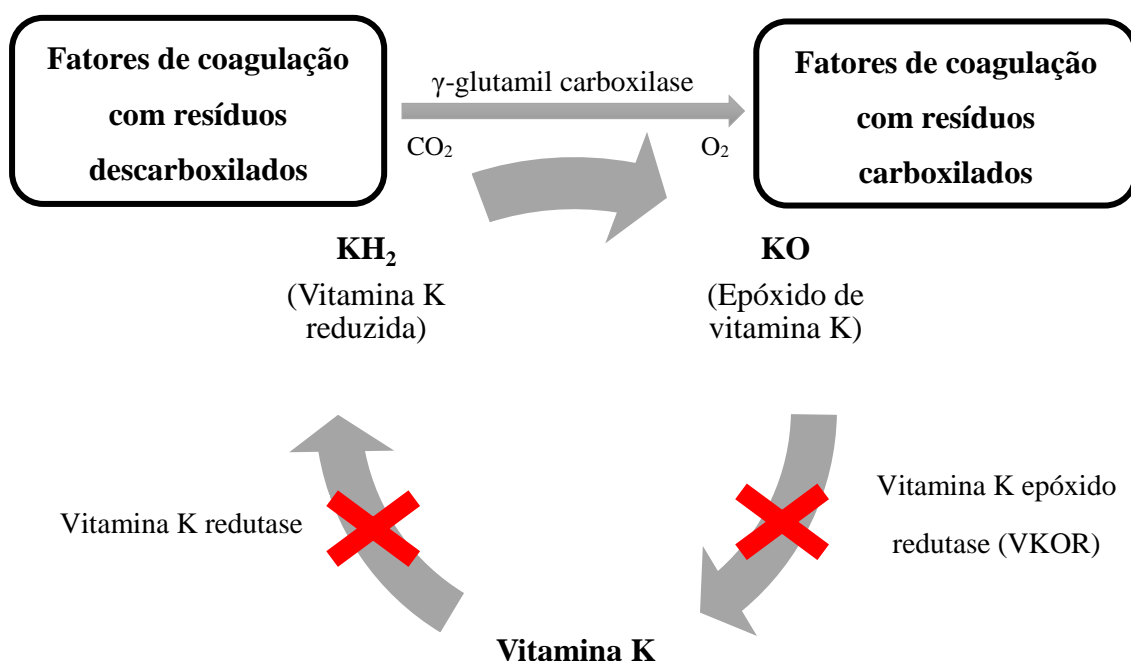


Figura 6.1 – Ciclo da vitamina K. As cruzes a vermelho representam o local de ação dos AVK. (Adaptado de Goodman & Gilman's: Manual of pharmacology and therapeutics, 2007 e Klack *et al.* 2006) <sup>(36), (47)</sup>

## **6.1 Varfarina**

A varfarina é um antagonista da vitamina K e é o anticoagulante oral mais prescrito em todo o mundo. <sup>(43), (48)</sup>

Doses terapêuticas de varfarina reduzem entre 30% a 50% a quantidade total de cada fator dependente de vitamina K sintetizado a nível hepático produzindo assim o seu efeito anticoagulante. <sup>(43)</sup>

### **6.1.1 Indicações terapêuticas**

É utilizada na terapêutica e profilaxia de doenças tromboembólicas como TVP e tromboembolismos pulmonares. Também é usada em doentes com FA ou submetidos a plastias vasculares para prevenir eventuais tromboembolismos. <sup>(43)</sup>

### **6.1.2 Vantagens e limitações**

Apesar da sua grande eficácia, a varfarina é um anticoagulante que tem uma margem terapêutica muito estreita, tornando-se assim o seu uso mais complexo, pois a dose que é necessária para atingir o objetivo terapêutico, que é evitar a coagulação excessiva do sangue, é semelhante à dose que leva a hemorragias. Devido à sua margem terapêutica estreita a varfarina é também uma das principais causas de efeitos adversos graves e é responsável por 33% dos internamentos secundários nos idosos devido a efeitos adversos a medicamentos nos EUA. <sup>(48), (49)</sup>

Outra limitação prende-se pelo fato de serem vários os fatores que contribuem para a variação interindividual na resposta à varfarina. Os mais descritos nos artigos consultados são a idade, o sexo, a etnia, a ingestão de vitamina K, as interações medicamentosas e as variações nos genes que afetam a farmacocinética e a farmacodinâmica da varfarina. <sup>(50), (51)</sup>. No Resumo das Características do Medicamento (RCM) do Varfine® é mencionado ainda que uma considerável alteração na dieta (especialmente a que envolve saladas e vegetais ricos em vitamina K como os espinafres, abacate e couve) e nos consumos de álcool podem afetar a biodisponibilidade de varfarina. A ingestão crónica de álcool diminui o efeito da varfarina. Os doentes que tomam varfarina devem ainda evitar a ingestão de sumo de mirtilo já que se registaram aumentos dos valores de INR e/ou episódios de sangramento. <sup>(43)</sup>

A determinação da dose de varfarina também constitui um problema. Geralmente a dosagem inicial de varfarina é determinada usando um algoritmo terapêutico ou por uma dose fixa, e depois é então ajustada com base na resposta que o doente teve ao anticoagulante através de ensaios laboratoriais como o INR. <sup>(49)</sup> No RCM do Varfine® é mencionado que a dose inicial deste medicamento em adultos é de 10 mg por dia durante 2 dias, no entanto em idosos e pacientes em risco de hemorragia a dose de início deve ser reduzida a 5 mg diários ou ainda menos. Depois a dose de manutenção dependerá do tempo de protrombina estabelecida com o INR. No entanto, as doses de manutenção entre diferentes indivíduos podem variar entre 0,5 mg/dia a mais de 10 mg/dia devido à variabilidade genética e não genética. <sup>(42), (51)</sup> Nos serviços de cuidados primários são utilizadas tabelas que auxiliam os profissionais de saúde a ajustar a dose com base no INR. A tabela 6.1, fornecida pela empresa farmacêutica Roche, é um desses exemplos. De notar que esta tabela é um exemplo para atingir um intervalo terapêutico entre 2 e 3 e, como já foi referido, existem situações em que o intervalo de INR é diferente. <sup>(52)</sup>

Tabela 6.1 – Situação e atitude a tomar para ajustar a dose de varfarina (Adaptado de A anticoagulação oral com antagonistas da vitamina K, 2006) <sup>(52)</sup>

<b>SITUAÇÃO</b>	<b>ATITUDE</b>
<b>INR entre 1 e 1,4</b>	Aumentar uma metade do comprimido 2 vezes por semana
<b>INR entre 1,5 e 1,9</b>	Aumentar metade do comprimido 1 vez por semana; se for no início deixar com a mesma dose
<b>INR entre 3,1 e 4,9</b>	Omitir dose nesse dia, reduzir uma metade por semana
<b>INR entre 5 e 8,9 sem hemorragia</b>	Suspender 3 dias e reduzir duas metades por semana. Controlo no 4º dia: Se INR <5 pode reiniciar o comprimido mas reduzir duas ou três metades por semana, com controlo semanal
<b>INR &gt;4 e &lt;8 com hemorragia pouco significativa</b>	Reduzir 1 metade 2 vezes por semana + Vitamina K ¼ ampola
<b>INR &gt; 8 com hemorragia pouco significativa</b>	Suspender 4 dias + Vitamina K ¼ ampola. Controlo no 5º dia: se INR <5 pode reiniciar, com redução de duas ou três metades por semana com controlo semanal
<b>INR &gt; 20 ou hemorragia séria</b>	Remeter para o hospital

O lento início de ação da varfarina também pode constituir um problema. As primeiras proteínas da coagulação dependentes de vitamina K a serem afetadas, após início da toma da varfarina, são as proteínas C e S que têm uma semi-vida muito curta. De seguida diminui o fator VII (semi-vida de cerca 6 horas) e depois os fatores X e XI. O efeito anticoagulante da varfarina apenas é obtido quando diminuem os níveis do fator II, que tem uma semi-vida de cerca de 60 a 72 horas. Assim a varfarina tem um início de ação lento e é recomendado que durante os primeiros 4 dias de terapêutica se utilize heparina, se se quiser atingir o objetivo terapêutico mais rapidamente. <sup>(53)</sup>

### **6.1.3 Interações medicamentosas**

São muitas as interações medicamentosas entre a varfarina e outros fármacos, sendo provavelmente, um dos fármacos com mais interações medicamentosas.

Apenas se vão destacar algumas, nomeadamente os fármacos que são capazes de alterar o processo de coagulação e potenciar o risco de hemorragia sendo estes o ácido acetilsalicílico, hormonas tiroideias, o clofibrato, anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) e fármacos trombolíticos. A amiodarona, a ciprofloxacina, a claritomicina, o cloranfenicol, o co-trimaxazol, o metronidazol, a sinvastatina, as sulfonamidas e a tetraciclina também podem potenciar o efeito da varfarina. <sup>(43)</sup>

Outros compostos podem diminuir o efeito da varfarina, sendo exemplos a carbamazepina, contraceptivos orais, fitomenadiona e rifampicina. <sup>(43)</sup>

### **6.1.4 Propriedades farmacológicas**

A varfarina é um produto natural e é uma mistura racémica de estereoisómeros, a R-varfarina e a S-varfarina. O alvo da sua ação é a subunidade C1 do complexo enzimático da Epóxido Redutase da Vitamina K (VKORC1), que catalisa a conversão do epóxido de vitamina K (KO) a vitamina K.<sup>(54)</sup> Como inibidor da VKORC1 a S-varfarina é três a cinco vezes mais potente do que a R-varfarina. Quando administrada em simultâneo com os alimentos, estes podem interferir com a sua absorção. <sup>(42)</sup> Estes estereoisómeros são metabolizados por diferentes enzimas de fase 1. Como representado na figura 6.2, o metabolismo do estereoisómero S faz-se predominantemente através do CYP2C9 enquanto que o metabolismo do

estereoisómero R é principalmente através do citocromo CYP3A4. O metabolismo da R-varfarina tem ainda o envolvimento do CYP1A1, do CYP1A2, do CYP2C8, do CYP2C9, do CYP2C18 e do CYP2C19. <sup>(48), (51)</sup>

A fase 2 do metabolismo da varfarina ainda não está bem estudada e como tal não está representado na figura 6.2. Foi já demonstrado que podem ser formados derivados conjugados com sulfato e com ácido glucurónico. <sup>(48)</sup>

A biodisponibilidade de soluções racémicas de varfarina sódica é quase completa independentemente de serem administradas por via oral, intramuscular, intravenosa ou retal. Por administração oral, pode ser detetada no plasma após uma hora e demora entre duas a oito horas a atingir a concentração máxima plasmática. Liga-se quase completamente (99%) às proteínas plasmáticas, principalmente à albumina. A sua semi-vida no plasma é de cerca de 37 horas. <sup>(43)</sup>

Embora a eliminação da varfarina seja predominantemente renal, tem sido demonstrado que a varfarina pode interagir com o transportador ABCB1 (ATP-binding cassette, subfamília B, membro 1) expresso no fígado. <sup>(48)</sup>

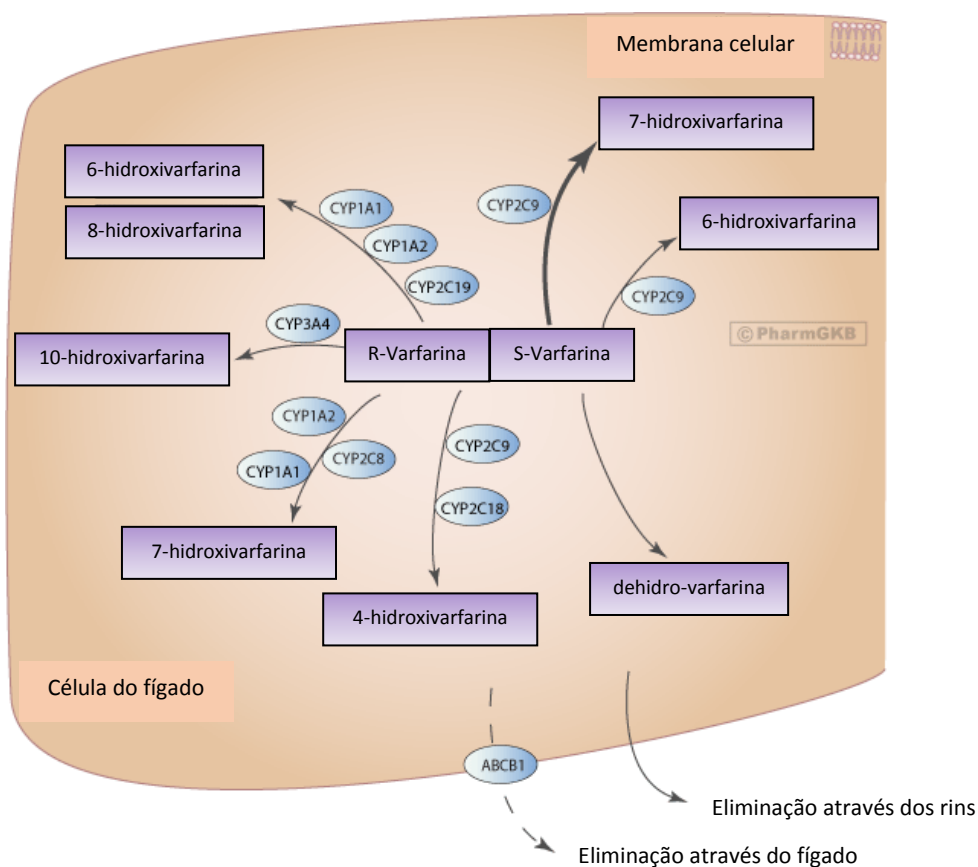


Figura 6.2-Metabolismo da varfarina (Adaptado de PharmGkb.org, 20 de agosto de 2016) <sup>(48)</sup>

### 6.1.5 Variantes genéticas que afetam a resposta à varfarina

Segundo Wadelius *et al.* mais de trinta genes podem estar envolvidos na biotransformação e no modo de ação da varfarina. Nestes genes estão descritos milhares de polimorfismos de um único nucleótido (SNPs) dos quais na vasta maioria a função é ainda desconhecida. <sup>(51)</sup>

As variantes genéticas conhecidas que mais impacto têm na resposta à varfarina são as variantes no alvo da varfarina, o VKORC1, e na principal enzima responsável pelo metabolismo da S-varfarina, o CYP2C9, que estão associadas a um aumento da sensibilidade à varfarina e a uma diminuição da atividade da enzima respectivamente. <sup>(8)</sup> Para além destes dois genes, existem outros que têm sido associados a alterações na dose de varfarina, sendo eles a gama glutamil carboxilase (GGCX) e o CYP4F2 que está envolvido na metabolização da varfarina. No entanto, o seu impacto na variabilidade da dose de varfarina é relativamente menor do que as variantes do VKORC1 e do CYP2C9. <sup>(1), (8), (49)</sup>

A figura 6.3 resume os fatores genéticos e não genéticos que afetam a resposta à varfarina.

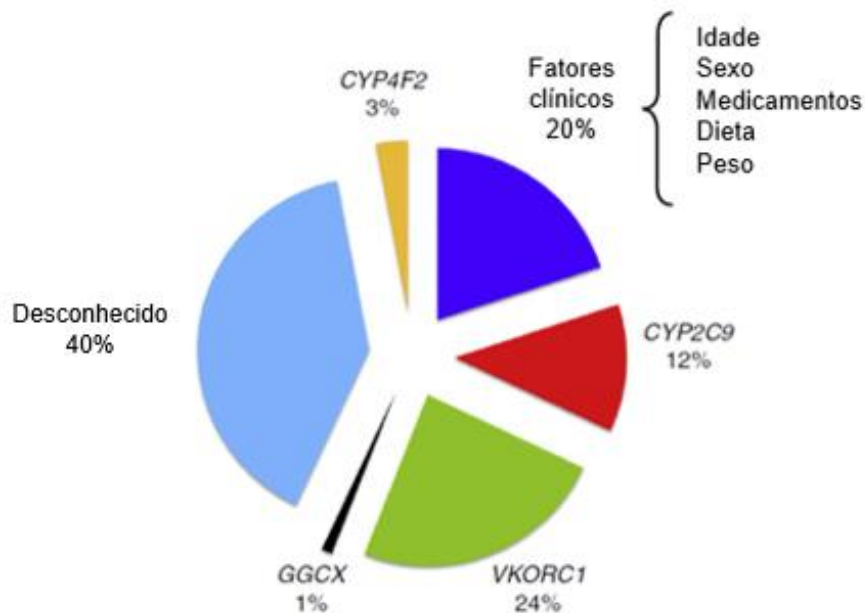


Figura 6.3 – Fatores que afetam a resposta à varfarina. (Adaptado de Baker *et al.* 2016) <sup>(8)</sup>

### 6.1.5.1 CYP2C9

A superfamília dos citocromos P450 (CYP) é um grupo de enzimas hepáticas microsossomais responsáveis pelo metabolismo oxidativo de vários substratos. O CYP2C9 faz parte desse complexo e como já foi referido anteriormente é a enzima responsável pela maior parte do metabolismo da S-varfarina. Este gene tem mais de 60 variantes conhecidas. <sup>(54), (55)</sup>

A maioria das variantes do *CYP2C9* que têm impacto sobre a varfarina contém SNPs que ocorrem nas regiões exónicas do gene e que conduzem a uma atividade diminuída da enzima para a S-varfarina e conseqüentemente é necessária uma dose mais baixa de varfarina. <sup>(49)</sup>

As duas variantes mais comuns entre os indivíduos caucasianos europeus e que reduzem a atividade desta enzima são a variante *CYP2C9\*2* (3608C>T) e a *CYP2C9\*3* (42614A>C). <sup>(48), (54), (55)</sup>

No entanto, as variantes acima referidas não são tão comuns nos afro-americanos. <sup>(49), (50), (55)</sup>. Verificou-se que em indivíduos afro-americanos existem outras variantes alélicas que reduzem a atividade da enzima, nomeadamente as variantes *CYP2C9\*5*, *CYP2C9\*6*, *CYP2C9\*8* e *CYP2C9\*11*. <sup>(49), (50)</sup>. Assim, a frequência dos alelos variantes para o *CYP2C9* difere entre raças e etnias, como se pode observar na tabela 6.2. <sup>(54), (56)</sup>

Tabela 6.2 - Frequência dos alelos variantes para o *CYP2C9* em asiáticos e populações brancas e negras. (Adaptada de Gage *et al.* 2008) <sup>(56)</sup>

Variante	Prevalência (asiáticos, população branca e população negra, respetivamente)		
	asiáticos	população branca	população negra
<i>CYP2C9*1</i>	98,2%	80,8%	94,2%
<i>CYP2C9*2</i>	0%	12,7%	3,4%
<i>CYP2C9*3</i>	1,8%	7%	1,5%

Em comparação com os indivíduos que são homozigotas para o *CYP2C9\*1*, os indivíduos que herdam uma ou duas cópias do *CYP2C9\*2* ou do *CYP2C9\*3* estão em maior risco de hemorragia durante o tratamento com varfarina, pois metabolizam a varfarina mais lentamente. Estes indivíduos necessitam de doses mais baixas para alcançar níveis semelhantes de anticoagulação e precisam de mais tempo para atingir um INR estável.<sup>(50), (56)</sup> Estudos sugerem que a variante *CYP2C9\*2* pode prejudicar o metabolismo da S-varfarina em 30-40% e a variante *CYP2C9\*3* em 80-90%.<sup>(50)</sup> A tabela 6.3 mostra a relação das principais variantes do *CYP2C9* com o metabolismo da varfarina.

Tabela 6.3- Efeito das principais variantes do *CYP2C9* no metabolismo da varfarina. (Retirado de McClain *et al.* 2007)<sup>(55)</sup>

GENÓTIPO	METABOLISMO	NOMENCLATURA
<i>*1/*1</i>	Rápido	Normal, de referência
<i>*1/*2</i>	Intermédio	Heterozigota
<i>*1/*3</i>	Lento	Heterozigota
<i>*2/*3</i>	Lento	Heterozigota misto
<i>*2/*2</i>	Lento	Homozigota
<i>*3/*3</i>	Muito lento	Homozigota

### 6.1.5.2 VKORC1

A enzima VKORC1 é o alvo da varfarina e catalisa a conversão do epóxido de vitamina K a vitamina K, que é o passo limitante, em termos de velocidade, na reciclagem da vitamina K.<sup>(50)</sup>

Uma variante comum, *VKORC1-1639G>A*, está associada a um aumento da sensibilidade para a varfarina, ou seja, os portadores desta variante vão precisar de uma dose mais baixa de varfarina. O polimorfismo *1639G>A* leva a uma menor expressão da proteína, de cerca duas vezes, pois altera o sítio de ligação com um fator de transcrição que regula a expressão da VKORC1.<sup>(49), (50), (56)</sup> A tabela 6.4 mostra a relação entre a variante *VKORC1-1639G>A* com a expressão do enzima.

Tabela 6.4 - Efeito da variante *VKORC1-1639G>A* na produção de enzima (Adaptado de McClain *et al.* 2007) <sup>(55)</sup>

<b><i>VKORC1-1639G&gt;A</i></b>	
<b>GENÓTIPO</b>	<b>PRODUÇÃO DE ENZIMA</b>
<b>GG</b>	Alta
<b>GA</b>	Média
<b>AA</b>	Baixa

A frequência do alelo A varia de acordo com a etnia, sendo mais prevalente entre asiáticos do que em europeus sendo os afro-americanos os que apresentam uma frequência mais baixa. Como se pode observar na tabela 6.5 a frequência do polimorfismo *VKORC1-1639G>A* varia entre diferentes grupos étnicos e este facto explica em grande parte as diferenças que se verificam entre as necessidades médias de varfarina entre brancos, negros e asiáticos. <sup>(49), (50)</sup>

Tabela 6.5 – Frequências do alelo A por etnia (Adaptado de Johnson *et al.* 2015) <sup>(49)</sup>

<b>VARIANTE</b>	<b>EUROPEUS</b>	<b>AFRO-AMERICANOS</b>	<b>ASIÁTICOS</b>
<b><i>VKORC1-1639G&gt;A</i></b>	37%	10%	86%

Outras variantes raras não sinónimas em *VKORC1* têm sido associadas com a resistência à varfarina e nesses casos são necessárias doses muito elevadas para atingir o objetivo terapêutico. Durante a análise múltipla de regressão linear para determinar o efeito dos haplótipos na dose de varfarina, Rieder *et al.* descobriram que os indivíduos heterozigotas para variante *VKORC1-5432 G>T* apresentavam doses de manutenção muito mais elevadas, em média de 15,5 mg por dia. <sup>(50), (57)</sup>

Os polimorfismos nos genes *CYP2C9* e *VKORC1* são responsáveis por cerca de 12 e 24 %, respectivamente, da variação na dose de varfarina entre os doentes de ascendência europeia. De notar que estas variantes não explicam a variabilidade da dose em doentes de ascendência africana. <sup>(50)</sup>

Assim, na presença de um ou mais SNPs num destes genes é necessário ajustar as doses de varfarina. O gráfico 6.1 demonstra os ajustes que se devem fazer na dose de varfarina com base no genótipo do *CYP2C9* e do *VKORC1*. Comparando os indivíduos homocigóticos para o alelo de referência, *CYP2C9*\*1/\*1, com todos os genótipos estudados pode-se observar que a existência de qualquer uma destas variantes leva a uma diminuição significativa da dose de varfarina. Verifica-se que o genótipo *CYP2C9*\*1/\*2 é o que leva a uma menor redução na dose (22%), seguida do genótipo *CYP2C9*\*1/\*3 que leva a uma redução de 36% da dose de varfarina. Os indivíduos homocigotas para a variante \*2 necessitam de uma redução de 43% na dose e os heterocigotas \*2/\*3 de uma redução de 53%. A situação que leva a uma maior redução na dose de varfarina é o genótipo *CYP2C9*\*3/\*3 (76%). Relativamente ao gene *VKORC1* pode-se observar que para os indivíduos de referência (GG) a dose de varfarina deve ser 35% superior do que nos indivíduos heterocigotas. Para os indivíduos que possuem os dois alelos da variante (AA) deve ser feita uma redução de 32% comparativamente aos indivíduos heterocigotas. <sup>(55)</sup>

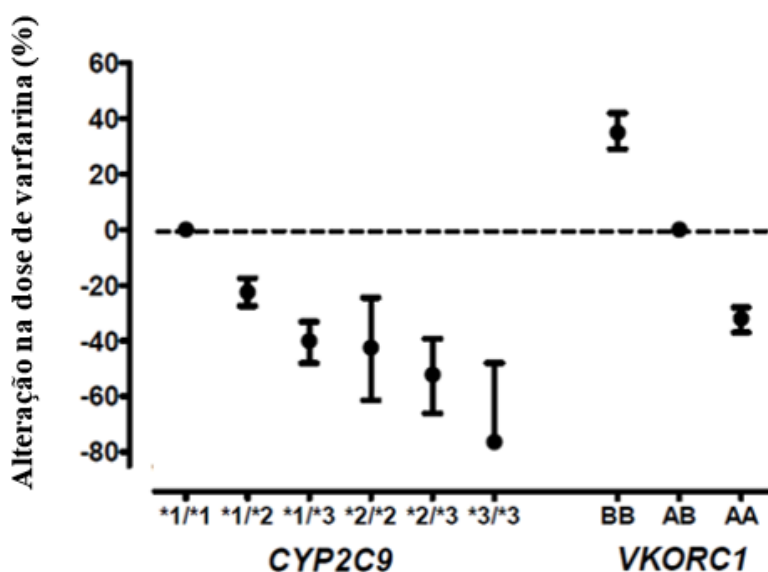


Gráfico 6.1 – Variação média da dose de varfarina com base no genótipo do *CYP2C9* e do *VKORC1*-1639G>A (Adaptado de McClain *et al.* 2007) <sup>(55)</sup>

McClain *et al.* fizeram uma simulação da dose de varfarina a administrar a um indivíduo com base num algoritmo farmacogenético que tem em conta tanto fatores genéticos, de que são exemplo os genótipos de CYP2C9 e VKORC1, como fatores não genéticos, alguns deles já descritos nesta monografia. Adiante este algoritmo farmacogenético será devidamente explicado. Para esta simulação o indivíduo era caucasiano, não-hispânico, tinha 65 anos, 81 kg e 1,73 m. O seu INR inicial era de 0,75 e o INR alvo era de 2,75. Não fumava, não tinha doenças hepáticas nem estava a tomar nenhum medicamento que pudesse interagir com a varfarina, como a amiodarona ou estatinas. O indivíduo começou a tomar varfarina porque sofria de fibrilação atrial. Os resultados encontram-se na tabela 6.6. Assim pode-se verificar que os resultados estão de acordo com o que foi descrito acima: se o indivíduo for de referência para CYP2C9 e VKORC1 terá de tomar uma dose mais elevada de varfarina do que se tiver um ou mais SNP's nestes genes. <sup>(55)</sup>

Tabela 6.6 – Simulação da dose de varfarina, em mg, a tomar usando o algoritmo farmacogenético do site WarfarinDosing.org (Adaptado de McClain *et al.* 2007) <sup>(55)</sup>

Genótipo de VKORC1	Genótipo do CYP2C9					
	Rápido *1/*1	Intermédio *1/*2	Lento *1/*3	Lento *2/*2	Lento *2/*3	Muito lento *3/*3
<b>GG</b>	6,7	5,4	4,5	4,4	3,6	3,0
<b>GA</b>	4,8	3,9	3,2	3,2	2,6	2,2
<b>AA</b>	3,5	2,8	2,3	2,3	1,9	1,6

## 6.2 Acenocumarol

O acenocumarol é outro membro da classe AVK, sendo em Portugal menos utilizado que a varfarina, que continua a ser o anticoagulante oral mais prescrito. <sup>(4)</sup>

Apesar da varfarina e do acenocumarol serem muito semelhantes, as doses recomendadas são diferentes e também existem diferenças na farmacocinética e na farmacodinâmica destes fármacos. Estes fatores contribuem para que a influência genética e de outros fatores também seja diferente. <sup>(58)</sup>

Tal como para a varfarina a posologia do acenocumarol deve ser individualizada. Se o valor do INR estiver dentro dos limites normais, a dose inicial habitual varia entre 2mg/dia e 4mg/dia. A dose de manutenção, em geral, está entre 1mg/dia a 8mg/dia, estando dependente de vários fatores nomeadamente da variação interindividual, da doença subjacente e da indicação terapêutica. <sup>(40)</sup>

Farmacologicamente, existem diferenças significativas entre o acenocumarol e a de varfarina, começando pelo tempo de semi-vida que no caso do acenocumarol é cerca de quatro vezes inferior (8 a 11 horas). Tal como a S-varfarina, o S-acenocumarol é mais potente que o R-acenocumarol, no entanto o metabolismo do S-acenocumarol é muito rápido pelo que o efeito terapêutico se deve quase exclusivamente ao R-acenocumarol. O S-acenocumarol, tal como a S-varfarina é metabolizado quase exclusivamente pelo *CYP2C9*, enquanto que o R-acenocumarol é metabolizado principalmente pelo *CYP2C9*, mas também pelo *CYP2C19*, *CYP1A2* e *CYP3A4*. O *CYP2C9* contribui em cerca de 85% para a eliminação da S-varfarina, enquanto que para o R-acenocumarol contribui com apenas 40%. Assim, as variantes do *CYP2C9* vão ter um efeito mais pronunciado na resposta à varfarina. <sup>(40), (58), (59), (60)</sup>

A influência das variantes do *CYP2C9* que afetam a sensibilidade ao acenocumarol é menos conhecida comparativamente à varfarina. No entanto vários estudos têm apontado que os portadores da variante *CYP2C9\*3*, mas não da variante *CYP2C9\*2*, vão requerer uma dose de manutenção mais baixa de acenocumarol. Ou seja, a variante *CYP2C9\*2* parece não ter muita influência do ponto vista clínico, ao contrário do que acontece na varfarina, em que os portadores desta variante requerem uma dose de varfarina mais baixa. <sup>(59)</sup>

A sensibilidade atribuída aos portadores do *CYP2C9\*3* tem sido atribuída a uma diminuição da metabolização do S-acenocumarol. Como já foi referido o S-acenocumarol tem uma semi-vida muito curta, no entanto é mais potente que o R-acenocumarol. Este polimorfismo diminui a taxa de metabolização do S-acenocumarol pelo que a clearance do S-acenocumarol num portador heterozigota do *CYP2C9\*3* é quinze vezes mais baixa do que nos indivíduos de referência, e consequentemente há uma acumulação deste pelo que neste caso é requerida uma dose mais baixa de acenocumarol. Assim a farmacocinética do S-acenocumarol é dependente do genótipo do *CYP2C9* e a presença da variante *CYP2C9\*3* prejudica especialmente a clearance do acenocumarol. <sup>(59), (60)</sup>

Variantes no gene *VKORC1* têm sido associadas a uma dose menor de acenocumarol, nomeadamente as variantes *VKORC1-1173C>T* e *VKORC1-1639G>A*. Verhoef *et al.* demonstraram que o risco de sobredosagem é maior nos portadores do genótipo *VKORC1-1173TT* nos primeiros seis meses de terapêutica com acenocumarol. Tal como para a varfarina a variante *VKORC1-1639G>A* faz com que a dose necessária de acenocumarol seja menor. O genótipo de *VKORC1* influencia mais a terapêutica com acenocumarol do que as variantes do *CYP2C9*, visto que apenas a variante *CYP2C9\*3* têm um efeito significativo sobre a dose de acenocumarol, como se pode observar na tabela 6.7. <sup>(61), (62)</sup>

Tabela 6.7-Dose de referência de acenocumarol com base nos genótipos do *CYP2C9* e *VKORC1-1639G>A* em 3949 participantes (Retirado de Anton *et al.* 2013) <sup>(62)</sup>

<i>CYP2C9</i>	<i>VKORC1</i>	Dose de referência por semana (mg)	Número de participantes
<i>*1*1</i>	<i>GG</i>	18 ± 7	782
<i>*1*1</i>	<i>GA</i>	14 ± 5	1132
<i>*1*1</i>	<i>AA</i>	9 ± 4	390
<i>*1*2</i>	<i>GG</i>	17 ± 6	349
<i>*1*2</i>	<i>GA</i>	13 ± 5	486
<i>*1*2</i>	<i>AA</i>	9 ± 3	156
<i>*1*3</i>	<i>GG</i>	14 ± 5	160
<i>*1*3</i>	<i>GA</i>	10 ± 4	216
<i>*1*3</i>	<i>AA</i>	7 ± 3	66
<i>*2*2</i>	<i>GG</i>	15 ± 4	37
<i>*2*2</i>	<i>GA</i>	11 ± 6	56
<i>*2*2</i>	<i>AA</i>	8 ± 3	18
<i>*2*3</i>	<i>GG</i>	13 ± 5	35
<i>*2*3</i>	<i>GA</i>	9 ± 3	44
<i>*2*3</i>	<i>AA</i>	5 ± 1	12
<i>*3*3</i>	<i>GG</i>	5 ± 2	4
<i>*3*3</i>	<i>GA</i>	11 ± 10	5
<i>*3*3</i>	<i>AA</i>	6	1

Variantes alélicas nos genes *CYP4F2* e na apolipoproteína E (*APOE*) também podem ter interesse no metabolismo e tratamento com acenocumarol. O *CYP4F2* catalisa a hidroxilação da vitamina K. A variante *CYP4F2\*3* reduz a atividade enzimática e tem sido associada a requerer doses mais elevadas de acenocumarol. A *APOE* participa na absorção (medida por lipoproteínas) de vitamina K pelo fígado e outros tecidos e é uma proteína polimórfica definida por três alelos: E2, E3 e E4. Os portadores do alelo E4 são os que necessitam de doses mais baixas de acenocumarol.

(63), (64)

## **7. Novos anticoagulantes orais**

Com o intuito de ultrapassar as desvantagens dos AVK, desenvolveram-se novos anticoagulantes com farmacocinética e farmacodinâmica mais previsíveis, uma margem terapêutica maior e doses fixas, sem necessidade de monitorização periódica, em condições normais, e com poucas interações medicamentosas comparando com os antagonistas da vitamina K. <sup>(42), (65), (66)</sup>

Os NOACs podem ser divididos em duas classes distintas: os inibidores diretos da trombina (dabigatrano) e os inibidores do fator Xa (rivaroxabano e apixabano). <sup>(65)</sup>

### **7.1 Inibidores diretos da trombina**

Estes inibidores podem ligar-se de modo reversível ou irreversível ao sítio ativo do fator IIa. <sup>(42)</sup>

#### **7.1.1 Dabigatrano etexilato**

Neste caso apenas se irá falar do dabigatrano etexilato, que é um inibidor reversível, competitivo e direto da trombina (figura 7.1). <sup>(42)</sup>

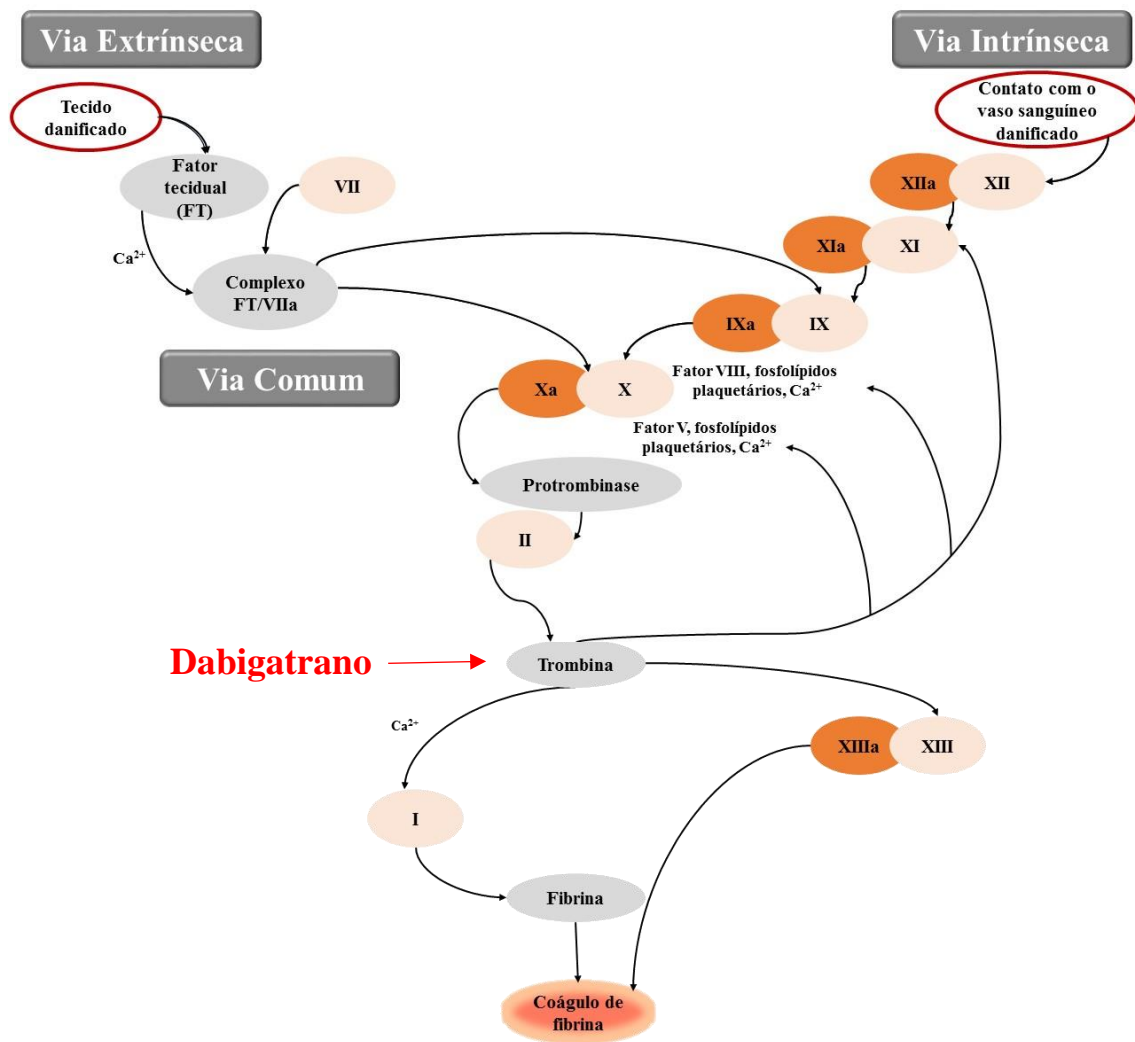


Figura 7.1 – Representação esquemática do local de ação do dabigatrano na cascata de coagulação (Adaptado de *Anatomia & Fisiologia*, 2003) <sup>(34)</sup>

### 7.1.1.1 Indicações terapêuticas

Como já foi referido anteriormente, em Portugal existem três doses disponíveis de dabigatrano etexilato. As indicações terapêuticas podem diferir de dosagem para dosagem.

A dosagem mais baixa, de 75 mg, está indicada para prevenção primária de fenómenos tromboembólicos venosos em doentes adultos que foram submetidos a artroplastia eletiva total da anca ou a artroplastia eletiva total do joelho. Para além destas indicações, a dosagem intermédia de 110 mg, está também indicada para a prevenção do AVC e embolismo sistémico em doentes adultos com FANV, com um ou mais fatores de risco e no tratamento e prevenção da TVP e da EP. A dosagem mais alta, de 150 mg, está também indicada para a prevenção do AVC e embolismo sistémico

em doentes adultos com FANV, com um ou mais fatores de risco e no tratamento e prevenção da TVP e da EP. <sup>(45), (67)</sup>

#### **7.1.1.2 Vantagens e Limitações**

As vantagens desta classe de fármacos já foram referidas logo no início deste capítulo, nomeadamente a questão de não requererem monitorização da anticoagulação de rotina. No entanto, a medição da anticoagulação pode ser útil para evitar uma exposição excessiva ao dabigatrano na presença de fatores de risco adicionais. Segundo o RCM do Pradaxa® “(...) o teste do INR não é fiável em doentes a tomar Pradaxa® e têm sido notificados INRs elevados falsos positivos. **Assim, os testes de INR não devem ser realizados.**” Nos casos em que existam fatores de risco, o Tempo de Trombina Diluído (dTT), que fornece uma estimativa da concentração plasmática do dabigatrano, que pode ser comparada às concentrações plasmáticas esperadas de dabigatrano, o Tempo de Coagulação de Ecarina (ECT), que pode fornecer uma medida direta da atividade dos inibidores diretos da trombina e o TTPA podem fornecer informação útil. No entanto estes testes não são padronizados pelo que os resultados devem ser interpretados com precaução. <sup>(45)</sup>

Uma das principais limitações deste fármaco é que em todos os doentes a função renal deve ser avaliada através do cálculo da depuração da creatinina (CLCr), antes do início do tratamento, de modo a excluir aqueles com compromisso renal grave, CLCr <30 mL/min e evitar efeitos adversos devido a níveis plasmáticos de dabigatrano elevados. <sup>(45)</sup>

#### **7.1.1.3 Interações medicamentosas**

Existem fármacos que são inibidores da glicoproteína-P e que têm sido associados a níveis plasmáticos elevados de dabigatrano, nomeadamente a amiodarona, a quinidina e o verapamilo. A administração concomitante com indutores da glicoproteína-P, tais como rifampicina, componentes do hipericão, carbamazepina ou fenitoína pode resultar na diminuição das concentrações plasmáticas de dabigatrano. <sup>(45)</sup>

#### 7.1.1.4 Propriedades farmacológicas

O dabigatrano etexilato é um profármaco que não possui atividade farmacológica. Após administração oral, o dabigatrano etexilato é rapidamente absorvido e convertido em dabigatrano por hidrólise catalisada pelas esterases, no plasma e no fígado. O dabigatrano é um potente inibidor direto da trombina, competitivo e reversível, e é o principal metabolito ativo. <sup>(45), (67)</sup>

Dado que a trombina permite a conversão do fibrinogénio em fibrina durante a cascata de coagulação, a sua inibição previne a formação de trombos. O dabigatrano também inibe a trombina livre, a trombina ligada à fibrina e a agregação plaquetária induzida pela trombina. <sup>(45)</sup>

Embora as esterases específicas envolvidas no metabolismo do dabigatrano etexilato não tenham sido identificadas, a estrutura do dabigatrano etexilato sugere que a carboxilesterase 1 (CES1) e a carboxilesterase 2 (CES2) têm um papel fundamental para a formação do metabolito ativo, dabigatrano. Além disso, com base na especificidade dos substratos para estas enzimas é provável que a CES1 hidrolise o éster etílico do dabigatrano etexilato e que a CES2 metabolize o éster carbamato, como é demonstrado na figura 7.2. <sup>(67)</sup>

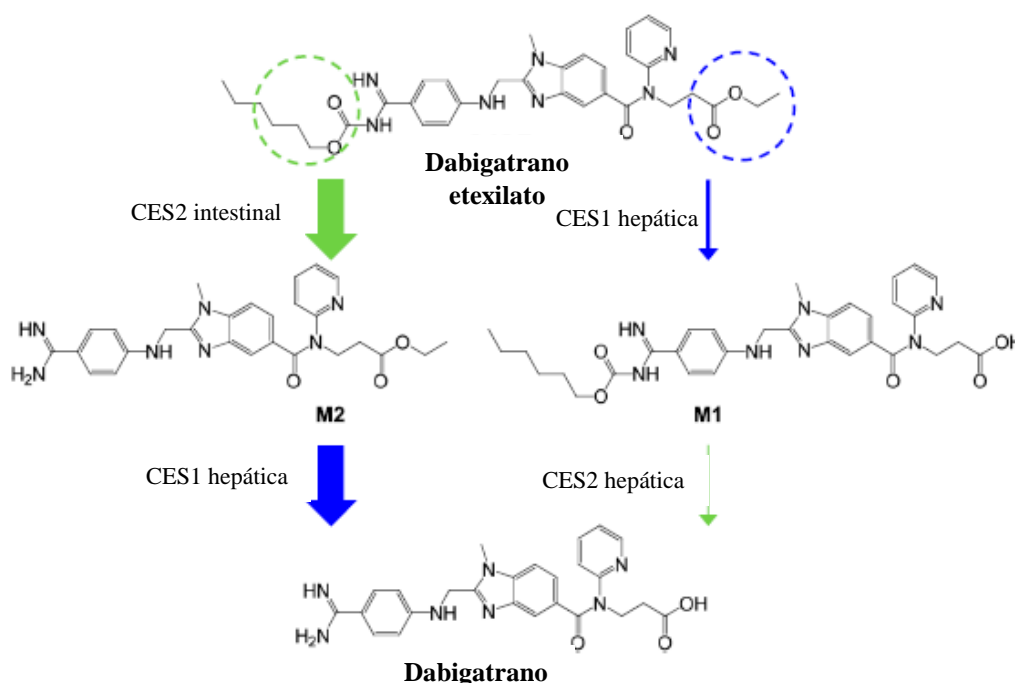


Figura 7.2-Provável mecanismo de ativação do dabigatrano A espessura de cada seta é indicativa da contribuição de cada enzima. M1 e M2 são metabolitos intermédios (Adaptado de Laizure *et al.* 2014) <sup>(67)</sup>

### **7.1.1.5 Estudos relativos a eficácia e segurança do dabigatrano etexilato**

Quanto a eficácia, foi realizado um estudo denominado *Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulant Therapy* (RE-LY) que mostrou que o dabigatrano etexilato, tomado 2 vezes por dia na dosagem de 110 mg e tomado 2 vezes por dia na dosagem de 150 mg, foi tão eficaz ou superior como a dose padrão de varfarina. Verificou-se que na dose de 150 mg a eficácia foi superior à varfarina na prevenção de AVC em doentes com AF. No entanto, há aproximadamente 30% de variabilidade interindividual nas concentrações sanguíneas do metabolito ativo, dabigatrano. <sup>(68)</sup>

Em termos de segurança, foi feito um estudo em doentes com FA no qual foi demonstrado que os doentes que tomavam uma dose de 110 mg de dabigatrano etexilato tinham uma taxa de AVC's e embolias sistémicas semelhantes à associada com a varfarina (1,69%/ano no grupo que foi tratado com varfarina e 1,53%/ano no grupo que foi tratado com 110 mg de dabigatrano etexilato,  $p < 0,001$ ), mas com taxas de hemorragias major menores (2,71%/ano no grupo que foi tratado com dabigatrano etexilato e 3,36% /ano no grupo que foi tratado com varfarina,  $p=0,003$ ). Nos doentes que tomaram uma dose de 150 mg de dabigatrano etexilato comparativamente com a varfarina, a taxa de AVC'S e embolias sistémicas foi menor (1,11%/ano no grupo tratado com 150 mg de dabigatrano etexilato,  $p < 0,001$ ) mas a taxa de hemorragia major foi similar (3,11%/ano no grupo tratado com 150 mg de dabigatrano etexilato,  $p=0,31$ ). <sup>(69)</sup>

### **7.1.1.6 Variantes genéticas que afetam a resposta ao dabigatrano etexilato**

Polimorfismos no gene CES1 podem afetar o metabolismo do dabigatrano etexilato. Paré *et al.* realizaram um estudo de associação genómica para avaliar o efeito das variantes genéticas associadas à resposta ao dabigatrano etexilato em 2944 participantes do estudo da RE-LY. Os resultados mostram que o SNP *CES1 rs2244613* está associado a concentrações mínimas de dabigatrano etexilato e *CES1 rs8192935* está associado a concentrações máximas de dabigatrano etexilato ( $p < 9 \times 10^{-8}$ ). <sup>(69), (70)</sup>

O dabigatrano etexilato é um substrato da glicoproteína-P, uma bomba intestinal de efluxo dependente de trifosfato de adenosina (ATP), ou seja, promove ativamente a saída de substâncias do interior das células. A glicoproteína-P pode ser afetada por indução ou inibição farmacológica, e assim conduzir a uma alteração significativa da farmacocinética do dabigatrano etexilato e outros NOACs. A glicoproteína-P é

codificada pelo gene ABCB1, pelo que polimorfismos neste gene podem influenciar as concentrações plasmáticas deste fármaco. Paré *et al.* demonstraram que o SNP *ABCB1 rs4148738* estava associado a concentrações máximas de dabigatrano etexilato ( $p < 9 \times 10^{-8}$ ).<sup>(70), (71)</sup>

## 7.2 Inibidores do fator Xa

Os inibidores diretos do fator Xa atuam numa etapa principal da cascata de coagulação, inibindo o fator Xa livre unido ao complexo trombinase (junto ao fator V) e o fator Xa associado à trombina. Os inibidores diretos do fator Xa orais ligam-se reversivelmente ao sítio ativo do fator Xa (figura 7.3).<sup>(42)</sup>

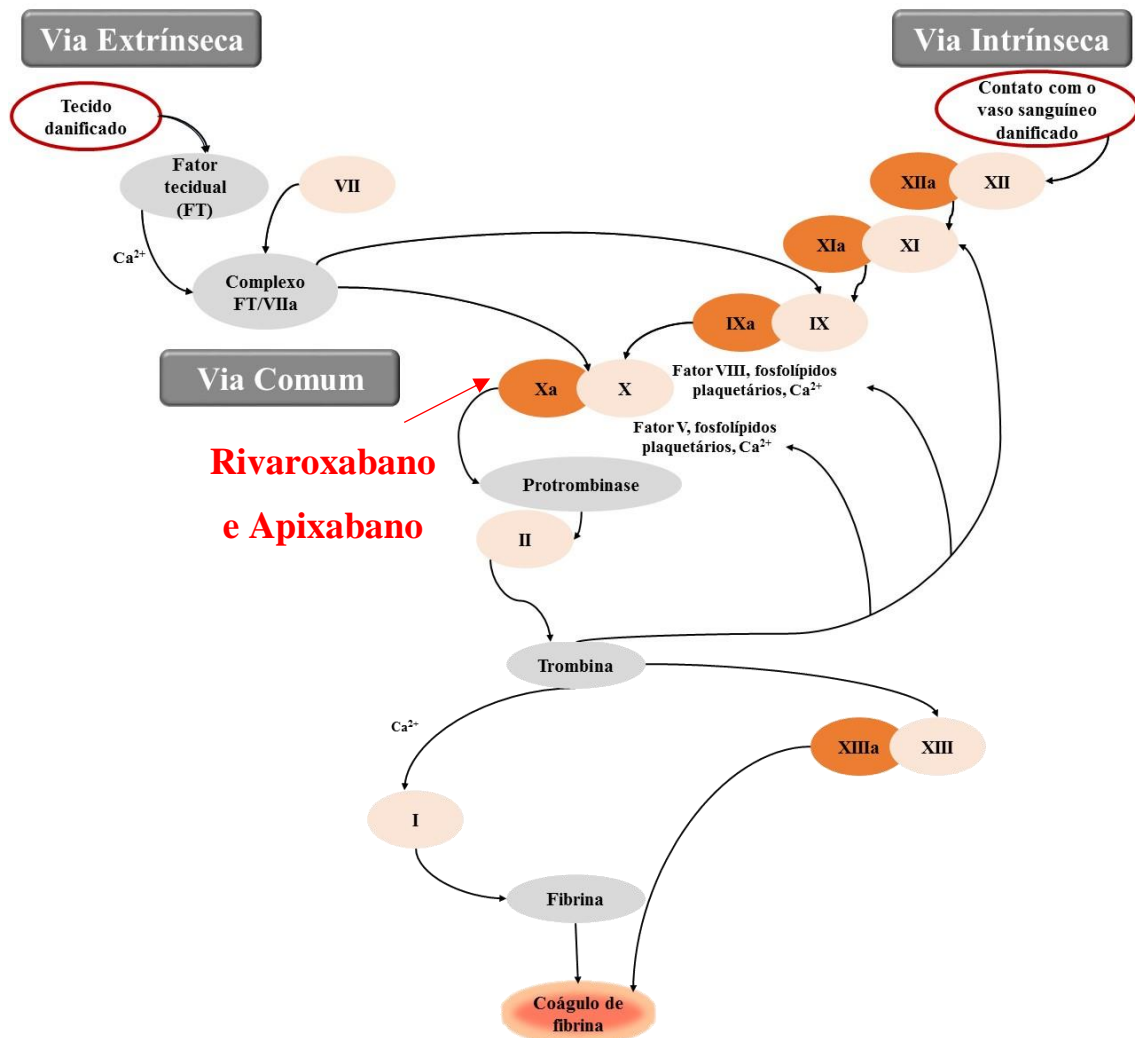


Figura 7.3 – Representação esquemática do local de ação do rivaroxabano e do apixabano na cascata de coagulação (Adaptado de *Anatomia & Fisiologia*, 2003)<sup>(34)</sup>

## **7.2.1 Rivaroxabano**

### **7.2.1.1 Indicações terapêuticas**

Existem quatro dosagens diferentes de rivaroxabano, 2,5 mg, 10 mg, 15 mg e 20 mg, e as indicações terapêuticas podem diferir de dosagem para dosagem.

A dosagem de 2,5 mg está indicada para a prevenção de eventos aterotrombóticos em adultos após uma síndrome coronária aguda com biomarcadores cardíacos elevados, sendo que deve ser coadministrada com ácido acetilsalicílico isoladamente ou a este juntar clopidogrel ou ticlopidina. <sup>(46)</sup>

A dosagem de 10 mg tem as mesmas indicações terapêuticas que a dosagem de 75 mg de dabigatrano, sendo utilizada na TEV em doentes adultos submetidos a artroplastia eletiva da anca ou joelho. <sup>(46)</sup>

As dosagens de 15mg e 20 mg têm as mesmas indicações terapêuticas sendo utilizadas na prevenção do AVC e embolismo sistêmico em doentes adultos com FANV, com um ou mais fatores de risco bem como no tratamento e prevenção da TVP e da EP. <sup>(46)</sup>

### **7.2.1.2 Vantagens e limitações**

Não há necessidade de monitorização dos parâmetros da coagulação durante o tratamento com rivaroxabano. No entanto podem-se determinar os níveis de rivaroxabano através de testes quantitativos calibrados de antifator X. <sup>(46)</sup>

### **7.2.1.3 Interações medicamentosas**

Fármacos como o cetoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol ou ritonavir podem interferir com a farmacodinâmica do rivaroxabano e deste modo aumentar o risco de hemorragia, por serem potentes inibidores do CYP3A4 e da glicoproteína-P. <sup>(46)</sup>

Os AINEs, o ácido acetilsalicílico e inibidores da agregação plaquetária também devem ser tidos em conta pois afetam a hemostase e normalmente estes fármacos aumentam o risco de hemorragia. <sup>(46)</sup>

#### **7.2.1.4 Propriedades farmacológicas**

Como já foi referido o rivaroxabano é um inibidor direto do fator Xa, sendo altamente seletivo. Relembrando a cascata de coagulação, o fator Xa é necessário para ativar a protrombina (fator II) em trombina (fator IIa). A trombina é necessária para transformar o fibrinogénio em fibrina. Uma molécula do fator Xa pode gerar mais de mil moléculas de trombina, pelo que o rivaroxabano é muito útil quando se pretende inibir a ativação da produção de trombina e consequentemente a coagulação do sangue. (46)

Tem um início de ação rápido e é absorvido através do sistema gastrointestinal sendo a sua biodisponibilidade de 80%. A sua semi-vida é de 3 a 9 horas. (42)

O rivaroxabano é excretado por várias vias: um terço é excretado de forma inalterada por via renal, um terço é metabolizado no fígado, pelo CYP3A4 e CYP2J2, e eliminado pelas fezes e o outro terço é metabolizado no fígado em metabolitos inativos, sendo depois eliminados por via renal. (42)

#### **7.2.1.5 Estudos relativos a eficácia e segurança**

Existem estudos que demonstram que a terapêutica com rivaroxabano tem a mesma eficácia que a varfarina, em doentes com FANV, mas aumenta a frequência de hemorragias gastrointestinais. (72)

O estudo *Rivaroxaban Once-daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation* (ROCKET AF) contou com 14236 participantes e tinha como objetivo investigar a incidência e a prevalência de hemorragias gastrointestinais em doentes com FANV e que estavam a fazer terapêutica com rivaroxabano. Demonstrou-se que o rivaroxabano aumentou a frequência de hemorragias gastrointestinais, comparativamente com a varfarina (3,16% por ano no caso do rivaroxabano e 2,60% por ano no caso da varfarina), no entanto as taxas de hemorragias gastrointestinais severas foram semelhantes (0,47% por ano no caso do rivaroxabano e 0,41% por ano no caso da varfarina). (72)

## **7.2.2 Apixabano**

### **7.2.2.1 Indicações terapêuticas**

Atualmente existem duas dosagens comercializadas em Portugal, sendo estas de 2,5 mg e 5 mg.

A dosagem mais baixa é indicada na prevenção do TEV em doentes adultos que foram submetidos a artroplastia eletiva da anca ou joelho e na prevenção do AVC e embolismo sistémico em doentes adultos com FANV com um ou mais fatores de risco. Também está indicada no tratamento e prevenção da TVP e da EP. <sup>(73)</sup>

A dosagem de 5 mg apenas está indicada na prevenção do AVC e embolismo sistémico em doentes adultos com FANV com um ou mais fatores de risco, no tratamento e prevenção da TVP e da EP. <sup>(73)</sup>

### **7.2.2.2 Vantagens e limitações**

Tal como para o rivaroxabano, não há necessidade de monitorização dos parâmetros da coagulação durante o tratamento com apixabano e para se determinar os níveis de apixabano podem-se utilizar testes quantitativos calibrados de antifator X. <sup>(73)</sup>

### **7.2.2.3 Interações medicamentosas**

Como a farmacocinética do apixabano é semelhante à do rivaroxabano as interações medicamentosas que podem acontecer com este fármaco são muito semelhantes às do rivaroxabano. Assim é necessário ter precaução com inibidores do CYP3A4 e da glicoproteína-P e com AINEs. <sup>(73)</sup>

### **7.2.2.4 Propriedades farmacológicas**

Sendo um inibidor do fator Xa, o apixabano vai ter um mecanismo de ação semelhante ao rivaroxabano.

Após administração oral o pico de apixabano ocorre entre três a quatro horas. É rapidamente absorvido pelo sistema gastrointestinal, sendo que cerca de 55% dessa absorção ocorre no intestino delgado distal e no cólon ascendente. A sua semi-vida varia entre as 8 e 15 horas. <sup>(74)</sup>

O apixabano é metabolizado principalmente através do CYP3A4, tendo os CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 e CYP2J2 um menor envolvimento. Cerca de 25% é eliminado pela urina e fezes na forma de metabolitos. <sup>(74)</sup>

#### 7.2.2.5 Estudos relativos a eficácia e segurança

No estudo *Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation* (ARISTOTLE) o apixabano foi associado a um número menor de hemorragias quando comparado com a varfarina em doentes com FA. O tratamento com apixabano também originou menos eventos hemorrágicos graves (tabela 7.1). <sup>(74)</sup>

Tabela 7.1-Eventos hemorrágicos nos doentes com FA do estudo ARISTOTLE (Adaptado de Cada *et al.* 2013) <sup>(74)</sup>

	<b>Apixabano (n=9088)</b>	<b>Varfarina (n=9052)</b>
<b>Hemorragias <i>major</i></b>	2,13% por ano	3,09% por ano
<b>Hemorragias gastrointestinais</b>	0,83% por ano	0,93% por ano
<b>Hemorragias fatais</b>	0,06% por ano	0,24% por ano
<b>Hemorragias <i>nonmajor</i></b>	2,08% por ano	3% por ano

#### 7.2.2.6 Variantes genéticas que afetam a resposta

O apixabano também é um substrato da glicoproteína-P. Dimatteo *et al.* realizaram um estudo para investigar se um polimorfismo no gene ABCB1 exercia um efeito significativo na biodisponibilidade de apixabano. Verificou-se que o polimorfismo *ABCB1 rs4148738*, o mesmo que também influencia a resposta ao dabigatrano etexilato e que leva à substituição do alelo A pelo alelo G, pode desempenhar um papel importante na concentração máxima atingida. Portadores do genótipo AA apresentaram um pico de concentração maior do que os portadores do alelo G. O alelo G está associado a uma diminuição da concentração mínima de 26% em heterozigotas e 32% nos homozigotas. Para as concentrações máximas o alelo G foi associado a uma diminuição de 26% nos heterozigotas e 18% nos homozigotas. <sup>(71)</sup>

## **8. Terapêutica guiada pelo genótipo para dosear a varfarina e o acenocumarol**

Ao compreender a relação entre o genótipo e a resposta a um fármaco a farmacogenómica tem potencial para ajudar os profissionais de saúde a fazer uma estimativa da dose terapêutica de varfarina, genotipando os seus doentes para os vários SNPs que afetam o metabolismo ou a sensibilidade à varfarina ou ao acenocumarol. Assim os principais objetivos da terapia guiada com base no genótipo é melhorar a segurança e a eficácia da terapia anticoagulante. <sup>(56)</sup>

Assim sendo, o *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium* (CPIC) publicou, em 2011, diretrizes para a genotipagem do CYP2C9 e VKORC1 e para a dosagem da varfarina, das quais fazem parte algoritmos farmacogenéticos e na impossibilidade de se aceder a esses algoritmos uma tabela que foi construída tendo em conta os genótipos do CYP2C9 e VKORC1. <sup>(54), (56), (75)</sup>

### **8.1 Algoritmos farmacogenéticos usados para dosear a varfarina**

#### **8.1.1 Algoritmo do site WarfarinDosing.org**

O site **WarfarinDosing.org** é gratuito e é uma ferramenta útil quando se pretende começar a terapêutica com varfarina, pois faz uma estimativa da dose que um doente deve tomar baseando-se em fatores não genéticos e nos genótipos dos vários genes que podem influenciar a dose de varfarina. Este site é apoiado pelo Hospital Barnes-Jewish no Centro Médico na Universidade de Washington e doações. <sup>(76)</sup>

Na figura 8.1 encontra-se o aspeto inicial do site. Para se estimar a dose de varfarina a tomar têm que se preencher os dados pedidos no retângulo que tem como título ‘Informação Inicial’. Aqui tem que se responder se é um novo doente para o site e quantas doses de varfarina foram tomadas até à altura. <sup>(76)</sup>

Após preenchimento desses dados existem mais dados que são requeridos (figura 8.2). Aqui são pedidos dados como a idade, o sexo, a etnia, a raça, o peso e a altura. Também são requeridos dados clínicos: se o doente fuma, se tem alguma doença hepática, qual é a indicação terapêutica para a qual vai/está a tomar varfarina, qual é o INR antes de iniciar a varfarina e qual é o INR alvo. Algumas interações medicamentosas também são tidas em conta. A amiodarona é um fármaco antiarrítmico

que potencia o efeito da varfarina, aumentando desta forma o risco de hemorragia. Ao estimar uma dose o site tem a amiodarona em conta, no entanto há risco de essa estimativa estar errada, especialmente quando os doentes tomam doses altas ( $\geq 600$  mg/dia). As estatinas também podem potenciar o efeito da varfarina, exceto a pravastatina mas só após a terceira dose de varfarina é que o site tem as estatinas em conta. Os azóis, como por exemplo o fluconazol e itraconazol, são outra classe de fármacos que podem potenciar o efeito da varfarina e que este site também tem em conta. Os antibióticos podem alterar a flora intestinal e consequentemente reduzir a síntese bacteriana da vitamina K e assim aumentar o efeito da varfarina, pelo que também são tidos em consideração. <sup>(36), (76), (77)</sup>

Relativamente à informação genética é requerido o genótipo de *VKORC1-1639 G>A*, *CYP4F2 V433M*, *GGCX rs11676382*, *CYP2C9\*2*, *CYP2C9\*3*, *CYP2C9\*5*, *CYP2C9\*6*. Como já referido anteriormente as variantes *VKORC1-1639G>A*, *CYP2C9\*2*, *CYP2C9\*3*, *CYP2C9\*5*, *CYP2C9\*6* vão fazer que a dose de varfarina a tomar seja menor. A variante *GGCX rs11676382*, leva à troca do alelo C pelo alelo G e está associada a uma redução de 6% na dose de varfarina por cada alelo G. A variante *CYP4F2 V433M (rs2108622 C>T)* leva também a uma redução na dose, sendo esta de aproximadamente 8%. <sup>(76), (77)</sup>

Após preenchimento de todos estes dados, e como se pode observar na figura 8.3, chega-se então à dose estimada de varfarina a tomar por dia para aquele doente em particular. De notar que a dose de varfarina é apenas uma dose estimada e que pode estar sujeita a erros. <sup>(76)</sup>

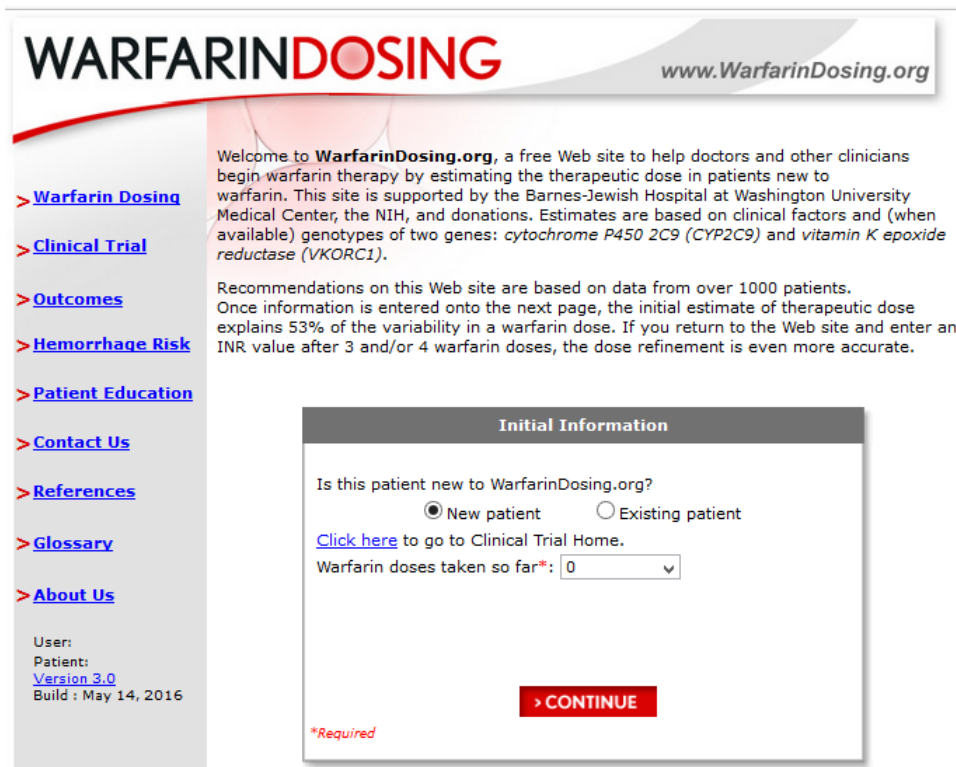


Figura 8.1-Aspeto inicial do site WarfarinDosing.org (Retirado de WarfarinDosing.org, 8 de setembro de 2016) <sup>(76)</sup>

**Required Patient Information**

Age:  Sex:  Ethnicity:

Race:

Weight:  lbs or  kgs

Height: ( feet and  inches) or ( cms)

Smokes:  Liver Disease:

Indication:

Baseline INR:  Target INR:   Randomize & Blind

Amiodarone/Cordarone® Dose:  mg/day

Statin/HMG CoA Reductase Inhibitor:

Any azole (eg. Fluconazole):

Sulfamethoxazole/Septtra/Bactrim/Cotrim/Sulfatrim:

**Genetic Information**

VKORC1-1639/3673:

CYP4F2 V433M:

GGCX rs11676382:

CYP2C9\*2:

CYP2C9\*3:

CYP2C9\*5:

CYP2C9\*6:

[Accept Terms of Use](#)

**> ESTIMATE WARFARIN DOSE**

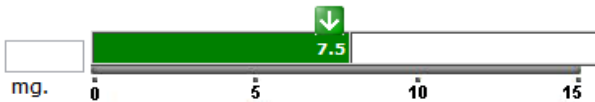
Figura 8.2 – Dados genéticos e não genéticos pedidos pelo site WarfarinDosing.org (Retirado de WarfarinDosing.org, 8 de setembro de 2016) <sup>(76)</sup>

**Estimate of Warfarin Dose**

Estimated therapeutic dose: **5.0 mg/day.\***

\*To have the INR rise quickly, prescribe ~50% more than this dose (e.g., 7.5 mg) for the initial 1 or 2 days.

[Click here](#) to get an IWPC estimate.

Today's prescribed dose:  mg. 


(Slide the Pointer to the dose you would like to prescribe today.)

Patient Code (e.g. TestABC or 007) :

Email address to save patient under :

When would you like an email to remind you to check the INR: In  hours.

All information entered into this site is kept confidential. Your e-mail address will not be shared, sold, or rented. It is required to save and to access this record.

Sponsored by [NIH \(R01 HL074724\)](#) & 

---

**Recommendations**

To get a better estimate of the therapeutic dose, first save this record by entering a patient code and your email address. Then, return to this site after 3 or 4 warfarin doses and enter that day's INR.

Figura 8.3 – Dose terapêutica estimada para a varfarina e algumas recomendações do site WarfarinDosing.org (Retirado de WarfarinDosing.org, 9 de setembro de 2016) <sup>(76)</sup>

### 8.1.1 Algoritmo do *International Warfarin Pharmacogenetics Consortium*

Este algoritmo de dosagem da varfarina publicado pelo *International Warfarin Pharmacogenetics Consortium* (IWPC) fornece recomendações de dose semelhantes ao algoritmo usado pelo site WarfarinDosing.org. Também está disponível online (<http://www.pharmgkb.org/do/serve?objId=PA162372936&objCls=Dataset#tabview=tab2>), e tal como o algoritmo do site WarfarinDosing.org são requeridos dados genéticos e não genéticos (Figura 8.4). <sup>(54), (75), (78)</sup>

No entanto existem diferenças entre este algoritmo e o algoritmo usado pelo site WarfarinDosing.org. O algoritmo do IWPC apenas tem em conta os genótipos de VKORC1 e do CYP2C9, enquanto que o algoritmo do site WarfarinDosing.org têm em conta, para além destes, o genótipo dos genes CYP4F2 e GGCX. Ambos os algoritmos têm em consideração a interação da varfarina com a amiodarona, no entanto a informação que pedem relativamente a outros fármacos que podem interferir com a varfarina é diferente. O algoritmo do IWPC apenas tem em consideração alguns fármacos que podem potenciar o efeito da varfarina por indução do CYP2C9, sendo

estes a rifampicina, a fenitoína e a carbamazepina. O algoritmo do site WarfarinDosing.org não pede informação relativa a estes fármacos, mas têm em consideração outras interações nomeadamente com estatinas, azóis e antibióticos. (76). (78)

De notar que o algoritmo do IWPC estima a dose de varfarina a tomar por semana. (78)

IWPC Warfarin Dose Calculator				
detailed instructions and examples can be found at the instructions tab				
Variable	Units or Allowed Values	Enter Value	Error Messages/Warnings	Validation Result
Age	Years		Enter a numerical value for age in years, such as 65	Error
Height	Centimeters (cm)		Enter a numerical value for Height in cm	Error
Weight	Kilograms (kg)		Enter a numerical value for Weight in kg	Error
VKORC1 genotype	A/A A/G G/G U ((for Unknown))		Enter a genotype for VKORC1 -1639 A>G SNP, using one of the allowed values shown in column B, or enter the single letter 'U' for unknown genotype	Error
CYP2C9 genotype	*1/*1 *1/*2 *1/*3 *2/*2 *2/*3 *3/*3 U (for Unknown)		Enter a genotype for CYP2C9, using one of the allowed values shown in column B, or enter the single letter 'U' for unknown genotype. Note that alleles other than *1, *2, and *3 are not allowed in the IWPC algorithm	Error
Race	A (for Asian) B (for Black or African American) C (for Caucasian or White) U (for Unknown or Mixed Race)		Enter patient's race, using single letter values A, B, C, or U, as shown in column B	Error
Taking Enzyme Inducer	Y (for Yes) N (for No or not known)		Enter either Y (patient taking CYP2C9 inducer) or N (patient not taking CYP2C9 inducer). The inducers considered in development of the IWPC algorithm were rifampin, phenytoin, and carbamazepine	Error
Taking Amiodarone	Y (for Yes) N (for No or not known)		Enter either Y (patient taking amiodarone) or N (patient not taking amiodarone).	Error

Figura 8.4 – Dados requeridos pelo algoritmo do IWPC para calcular a dosagem de varfarina (Retirado de PharmGKB.org, 8 de setembro de 2016) (78)

## 8.2 Abordagem farmacogenética para a dosagem de varfarina sem acesso a algoritmos de dosagem

Em novembro de 2005 as provas para incluir a farmacogenética no folheto do medicamento *Coumadin*® (varfarina), que não está disponível em Portugal, foram apresentadas no *Clinical Pharmacology Subcommittee* (CPSC) do *Advisory Committee for Pharmaceutical Sciences*. Em 2007, a *Food and Drug Administration* (FDA) aprovou a modificação do folheto do medicamento, indicando que a genotipagem do CYP2C9 e VKORC1 podem ser úteis na determinação da dose inicial de varfarina. A tabela 8.1 resume os intervalos médios de dose com base nos genótipos de *VKORC1-1639G>A*, *CYP2C9\*2* e *CYP2C9\*3*, aprovados pela FDA. (54), (75)

Os critérios que foram usados para construir a tabela foram:

- Os polimorfismos nos genes VKORC1 e CYP2C9 que afetavam a dosagem da varfarina,
- As diferenças clínicas e estaticamente significativas nas doses terapêuticas de varfarina entre os portadores de diferentes genótipos,
- As associações consistentes entre o genótipo e o tempo da terapêutica até valores de INR terapêuticos durante a indução da varfarina,
- Uma associação dose-efeito consistente entre os valores de INR terapêutico e risco de efeitos adversos. <sup>(56)</sup>

Tabela 8.1 – Dose recomendada de *Coumadin*® com base nos genótipos de VKORC1 e CYP2C9 (Retirado de *Warfarin Full Prescribing Information*, 2011) <sup>(79)</sup>

VKORC1	CYP2C9					
	*1/*1	*1/*2	*1/*3	*2/*2	*2/*3	*3/*3
GG	5-7 mg	5-7 mg	3-4 mg	3-4 mg	3-4 mg	0.5-2 mg
AG	5-7 mg	3-4 mg	3-4 mg	3-4 mg	0.5-2 mg	0.5-2 mg
AA	3-4 mg	3-4 mg	0.5-2 mg	0.5-2 mg	0.5-2 mg	0.5-2 mg

Como se pode observar, a tabela 8.1 apresenta um intervalo de dosagens e não uma dosagem específica. Para se selecionar uma dose específica o profissional de saúde tem que ter em conta outros fatores, tais como a idade do doente, o peso e a medicação concomitante que está a fazer no momento. <sup>(54), (80)</sup>

### 8.3 Algoritmos farmacogenéticos versus tabela da FDA

Na figura 8.5 estão representados histogramas de frequência para o estabelecimento da dose terapêutica de varfarina, em mg/semana, baseado no genótipo de *VKORC1-1639G>A* em 3616 doentes recrutados pelo IWPC, que não tinham as variantes *CYP2C9\*2* ou *CYP2C9\*3*. O intervalo de doses que é recomendado na tabela da FDA é apresentado pelo retângulo a sombreado. O intervalo de doses previsto utilizando o algoritmo de dosagem do IWPC nestes 3616 doentes é mostrado pelas linhas pretas. Verifica-se que a tabela da FDA abrange um intervalo de doses mais estreito e um número menor de doentes comparativamente ao algoritmo do IWPC, pelo que se pode concluir que a dosagem da varfarina baseada em algoritmos farmacogenéticos é mais aconselhável, uma vez que conseguem prever melhor e com

mais segurança a dosagem mais adequada para um determinado doente. O CPIC recomenda a utilização dos algoritmos farmacogenéticos, no entanto, na impossibilidade de se utilizarem estes algoritmos a tabela da FDA é sugerida. <sup>(54), (75)</sup>

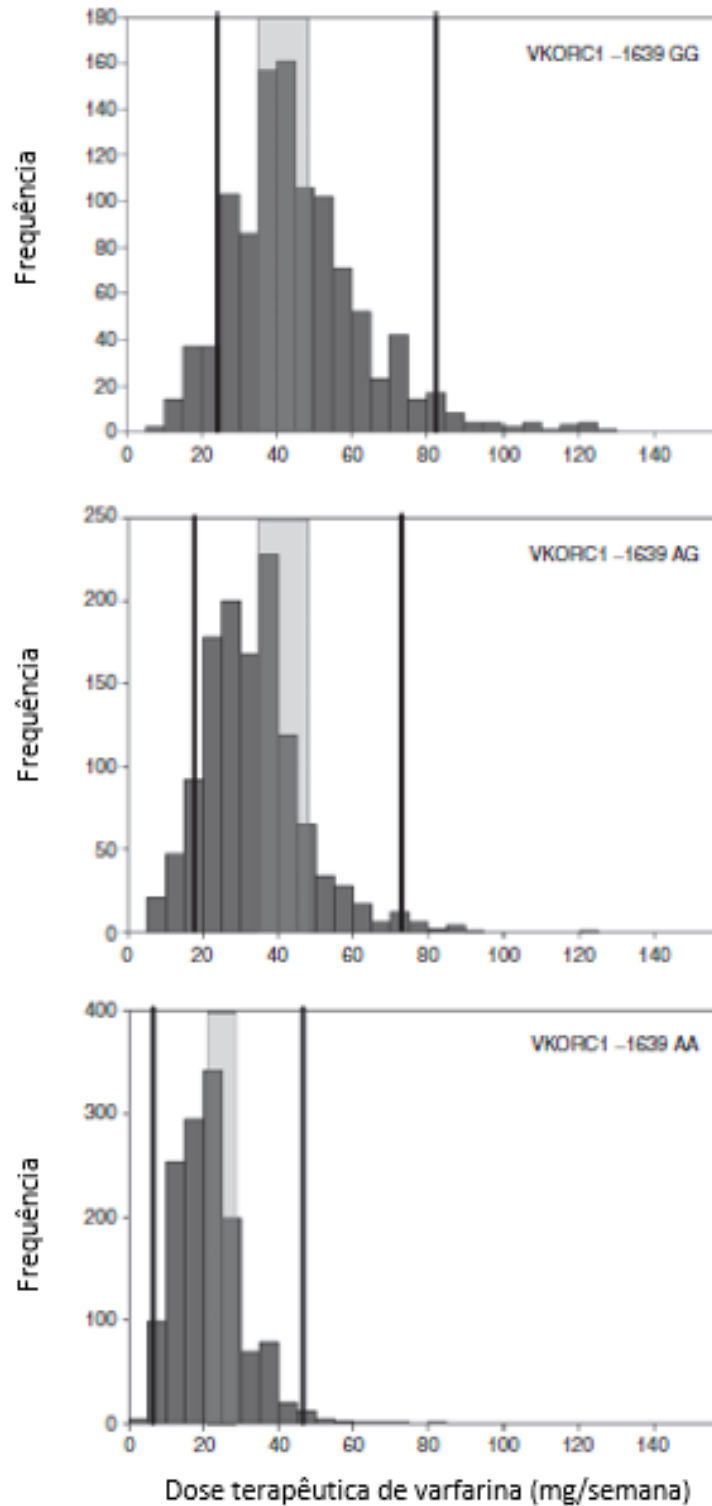


Gráfico 8.1 – Histogramas de frequência para o estabelecimento da dose terapêutica de varfarina em mg/semana, baseada no genótipo de VKORC1 -1639G>A O intervalo de doses que é recomendado na tabela da FDA é apresentado pelo retângulo sombreado. O intervalo de doses previsto utilizando o algoritmo de dosagem do IWPC é mostrado pelas linhas pretas (Adaptado de Johnson *et al.* 2011) <sup>(54)</sup>

## 8. 4 Algoritmos farmacogenéticos usados para dosear o acenocumarol

Tal como para a varfarina, existem algoritmos farmacogenéticos para dosear o acenocumarol. O site dosingacenocoumarol.com é um desses exemplos e derivou de um estudo feito em doentes espanhóis com problemas tromboembólicos. Este site é muito semelhante ao site WarfarinDosing.org no que diz respeito à informação que é pedida. Na parte relativa à informação genética é que existem algumas diferenças. É requerido o genótipo do CYP2C9, apenas para as variantes *CYP2C9\*1*, *CYP2C9\*2* e *CYP2C9\*3*, o genótipo de *VKORC1-1639 G>A*, do *CYP4F2 V433M* e da *APOE 8016 C>T*.<sup>(58), (81), (82)</sup>

**ACENOCOUMAROL**  
PHARMACOGENETIC DOSING ALGORITHM

Public access  
Registered users

**Patient information**

Age: [ ] years  
Weight: [ ] Kgs  
Height (ex. 1.70): [ ] meters  
Gender: Male [v]  
Ethnicity: Caucasian [v]  
Smokes:  YES  NO  
Cigarettes per day: [ ]  
INR Target: [ ] Inferior value [ ] Superior value  
Indication:  Pulmonary embolism  
 Deep venous thrombosis  
 Atrial fibrillation  
 Heart valve replacement  
Liver disease:  YES  NO  
Statin treatment:  YES  NO  
Azole treatment:  YES  NO  
Inducers treatment:  YES  NO  
Amiodarone treatment:  YES  NO  
Other enzyme inhibitors:  YES  NO

**Genetic information**

CYP2C9: [\*1/\*1] [v]  
VKORC1: [\*1/\*1] [v]  
CYP4F2: [wt/wt] [v]  
ApoE: [wt/wt] [v]

Estimate Acenocoumarol Dosing

Figura 8.5-Dados genéticos e não genéticos pedidos pelo site dosingacenocoumarol.com (Retirado de dosingacenocoumarol.com, 15 de setembro 2016)<sup>(82)</sup>

## 8.5 Cuidados a ter na utilização dos algoritmos

As orientações do CPIC refletem o consenso de especialistas com base em evidências científicas e na literatura e destinam-se apenas a auxiliar os profissionais de saúde na tomada de decisão e para identificar questões para futuras pesquisas. As orientações não têm em conta todas as variações individuais entre os doentes e mantêm-se da responsabilidade dos profissionais de saúde determinar qual é o melhor tratamento para o doente. <sup>(54)</sup>

Alguns algoritmos farmacogenéticos foram desenhados para um INR alvo entre 2-3 e por isso a sua utilidade fora deste intervalo é limitado. No entanto, nalguns algoritmos, é possível seleccionar o INR alvo, como por exemplo o algoritmo do site WarfarinDosing.org. <sup>(54)</sup>

Uma questão importante é que a dosagem baseada em algoritmos não deve em caso algum alterar a monitorização regular do INR. <sup>(54)</sup>

De notar que estes algoritmos fazem uma estimativa da dose e estão sujeitos a erros. <sup>(54)</sup>

## 8.6 Estudos que apoiam a utilização de algoritmos farmacogenéticos na dosagem da varfarina

Em 2008, um estudo prospetivo não randomizado realizado por Lenzini *et al.* comparou um algoritmo de farmacogenética, que mais tarde levou ao aparecimento do site [www.WarfarinDosing.org](http://www.WarfarinDosing.org), com um protocolo clínico de iniciação à varfarina. Concluíram que o grupo que foi genotipado permaneceu durante mais tempo dentro de valores terapêuticos de INR e conseqüentemente houve uma diminuição do risco de eventos adversos. <sup>(50), (80)</sup>

Ainda no ano de 2008, Caraco *et al.* fizeram a comparação de um algoritmo de dosagem para a varfarina, baseada no genótipo do CYP2C9, com um protocolo previamente validado para calcular a dose de varfarina com base em medições de INR usando 191 doentes que iam iniciar tratamento com varfarina. Os doentes foram distribuídos aleatoriamente, sendo que 96 faziam parte do grupo controlo para o qual foi aplicado o protocolo de dosagem para a varfarina e os restantes 95 representavam o grupo de estudo no qual foi aplicado o algoritmo para a dosagem da varfarina. Os

objetivos principais foram comparar o tempo necessário para atingir o primeiro INR terapêutico, o tempo necessário para atingir um efeito terapêutico estável e o tempo durante o qual estavam num intervalo de INR terapêutico. Chegaram à conclusão que a estratégia com base no genótipo diminuiu significativamente o tempo para atingir o primeiro INR terapêutico (de 18,1 dias no grupo controlo para 2,73 dias no grupo de estudo,  $p < 0,001$ ) e aumentou o tempo passado dentro do intervalo terapêutico (80,4% no grupo de estudo e 63,4% no grupo controlo,  $p < 0,001$ ). Concluiu-se então que o algoritmo de dosagem para a varfarina com base no genótipo do CYP2C9 é mais eficiente e mais seguro do que o protocolo para o cálculo da dose de varfarina. <sup>(50), (83)</sup>

No entanto as evidências dos ensaios clínicos ainda não eram suficientes para justificar a implementação dos genótipos do CYP2C9 e VKORC1 na prática clínica. <sup>(50)</sup>

Em 2013 foram publicados mais ensaios que avaliaram a utilidade clínica de uma dosagem da varfarina baseada no genótipo. A *Clarification of Optimal Anticoagulation Through Genetics* (COAG) e a *European Pharmacogenetics of Anticoagulant Therapy* (EU-PACT) foram dois desses ensaios. <sup>(49), (50)</sup>

O ensaio COAG foi um estudo multicêntrico e randomizado que envolveu 1015 participantes e comparou um algoritmo farmacogenético com um algoritmo clínico de dosagem da varfarina que não tinha em consideração fatores genéticos para determinação da dose de manutenção de varfarina. O objetivo do estudo foi determinar o tempo que os doentes passavam dentro de um intervalo de INR terapêutico durante as primeiras quatro semanas após início com varfarina. No entanto, após quatro semanas não se registaram diferenças significativas entre os dois grupos de estudo (45,2% no grupo ao qual foi aplicado o algoritmo farmacogenético e 45,4% no grupo em foi aplicado o algoritmo clínico,  $p = 0,91$ ). Assim, os autores concluíram que embora os algoritmos farmacogenéticos tenham previsto a dose de manutenção com precisão estes não trouxeram nenhuma vantagem durante o primeiro mês de utilização, relativamente ao tempo que os doentes permaneciam dentro de um intervalo terapêutico de INR. <sup>(49), (50)</sup>

O ensaio EU-PACT foi randomizado e envolveu 455 participantes e foi realizado no Reino Unido e na Suécia. Este estudo comparou um algoritmo farmacogenético com procedimento habitual para determinar a dose inicial de varfarina. O principal objetivo deste estudo foi determinar o tempo que os doentes permaneciam dentro de um intervalo terapêutico de INR, durante os primeiros três meses de tratamento. Após três meses, os doentes em que o algoritmo farmacogenético foi

aplicado permaneceram durante mais tempo dentro de um intervalo de INR terapêutico (67,4% no grupo ao qual foi aplicado o algoritmo farmacogenético e 60,3% no grupo em foi aplicado o procedimento habitual,  $p < 0,001$ ). Para além disto verificou-se que o tempo para alcançar um INR terapêutico foi menor no grupo em que foi aplicado o algoritmo farmacogenético (21 dias no grupo ao qual foi aplicado o algoritmo farmacogenético e 29 dias no grupo em foi aplicado o procedimento habitual,  $p < 0,001$ ), e que este grupo também teve menos ajustes de dose ( $4.9 \pm 2.6$  mg no grupo ao qual foi aplicado o algoritmo farmacogenético e  $5.4 \pm 3.0$  no grupo em foi aplicado o procedimento habitual,  $p < 0,001$ ). No grupo ao qual foi aplicado o algoritmo farmacogenético também se registaram menos casos de  $\text{INR} \geq 4$  (27% no grupo ao qual foi aplicado o algoritmo farmacogenético e 37% no grupo em foi aplicado o procedimento habitual). Assim, este estudo demonstrou que existem vantagens em incluir algoritmos farmacogenéticos na determinação da dose de varfarina. <sup>(49), (50)</sup>

No entanto os dois últimos ensaios referidos, COAG e EU-PACT, apresentam diferenças significativas que podem explicar as diferenças entre os resultados obtidos. O fator mais provável que poderá ter contribuído para estas diferenças entre resultados pode ter sido o fato de no estudo COAG ter sido utilizado um algoritmo clínico, que era em tudo semelhante ao algoritmo farmacogenético ao qual estava a ser comparado (tirando a parte da genotipagem), e no estudo EU-PACT ter sido utilizado um procedimento usual que apenas tem em consideração o fator idade, pelo que era muito diferente do algoritmo farmacogenético usado como comparação. A figura 8.6 faz a comparação entre as estratégias usadas pelos 2 ensaios. <sup>(49)</sup>

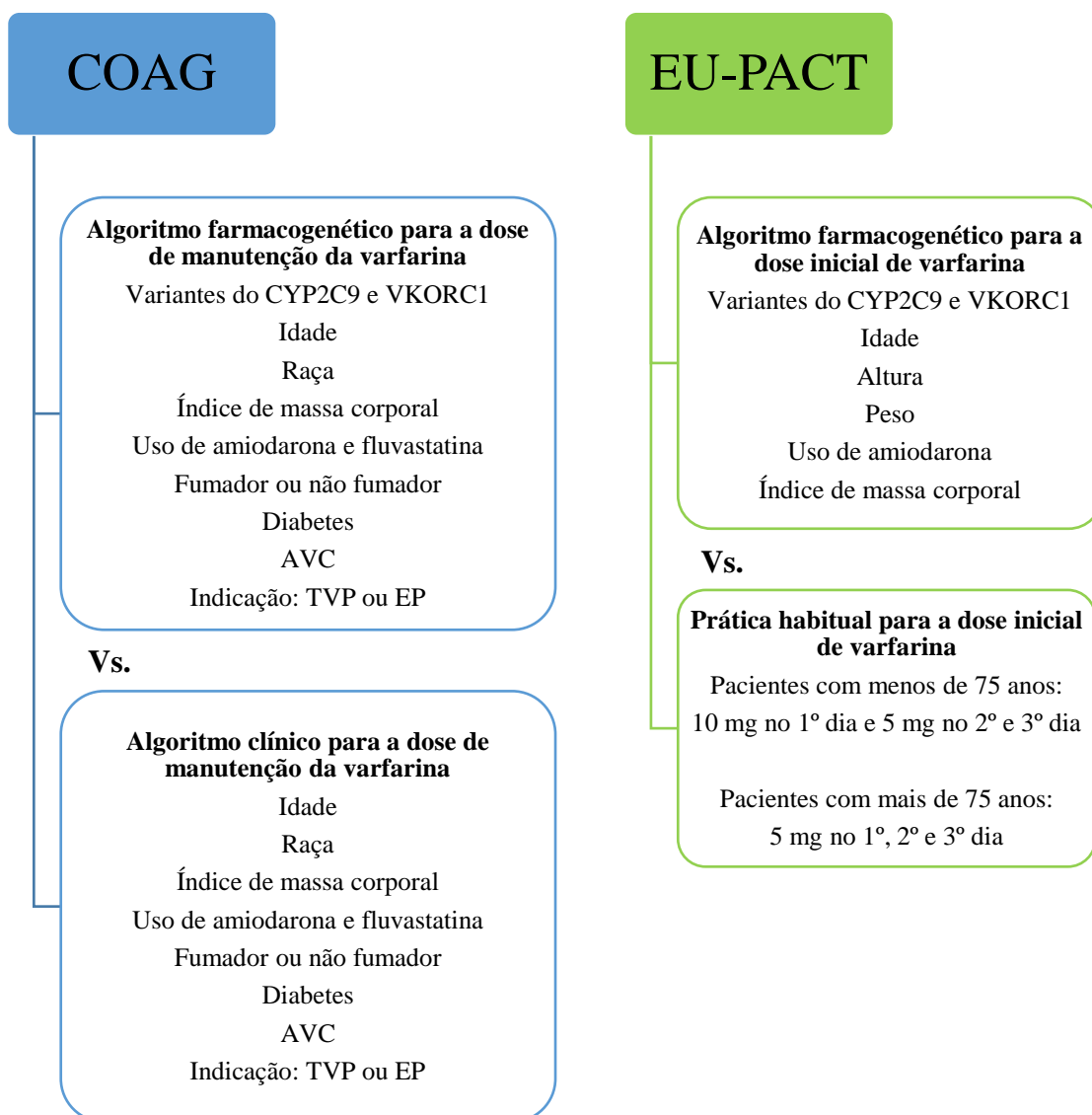


Figura 8.6- Estratégias usadas nos ensaios COAG e EU-PACT para a dosagem para a varfarina.

(Adaptado de Baranova *et al.* 2014)<sup>(50)</sup>

Outro fator que pode ter influenciado os resultados é a proveniência dos participantes. Os participantes do ensaio EU-PACT tinham proveniência do Reino Unido e Suécia, enquanto que os participantes do ensaio COAG tinham proveniência dos EUA. As diferenças regionais na prestação de cuidados podem ter tido um papel importante. Ainda abordando a questão da proveniência dos participantes, é provável que o ensaio COAG tenha sido mais diversificado etnicamente. Sabe-se que cerca de 27% dos participantes do estudo COAG eram afro-americanos. Ambos os estudos restringiram a genotipagem do CYP2C9 às variantes *CYP2C9\*2* e *CYP2C9\*3*. Como já foi referido anteriormente nesta monografia estas variantes são as mais comuns entre

indivíduos caucasianos europeus, no entanto em indivíduos afro-americanos estas variantes apenas estão presentes em 6% da população, pelo que no ensaio COAG os participantes não foram adequadamente genotipados e deveriam ter tido em conta outras variantes, nomeadamente as variantes *CYP2C9\*5*, *CYP2C9\*6*, *CYP2C9\*8* e *CYP2C9\*11*.<sup>(49), (50)</sup>

## 9. A implementação da farmacogenómica na terapêutica anticoagulante é benéfica em termos económicos?

Em 2013 os encargos do SNS com anticoagulantes foram de cerca 26,9 milhões de euros, sendo que os anticoagulantes orais representavam a maioria dos gastos, 16,8 milhões de euros. Os custos com o dabigatrano foram cerca de sete vezes superiores ao da varfarina (12,9 milhões de euros para o dabigatrano e 1,7 milhões para a varfarina).<sup>(4)</sup>

Com a introdução das novas abordagens terapêuticas os doentes saíram prejudicados no que toca a encargos com estes medicamentos. Em 2013 um mês de tratamento com varfarina custou em média ao utente 0,75 €, com dabigatrano 20,74€, sendo entre estes, o rivaroxabano o medicamento com o qual os doentes tiveram que gastar mais, em média 21,60 €. <sup>(4)</sup>

No gráfico 9.1 pode-se observar que entre os anos 2000-2013 a utilização de anticoagulantes aumentou, bem como os encargos relativos a estes, quer para o SNS, quer para o utente. A partir de 2010 houve um crescimento acentuado que pode ser explicado pela comparticipação do dabigatrano e rivaroxabano para a artroplastia do joelho e da anca nesse mesmo ano e o alargamento das indicações terapêuticas para estes fármacos em 2011. <sup>(4)</sup>

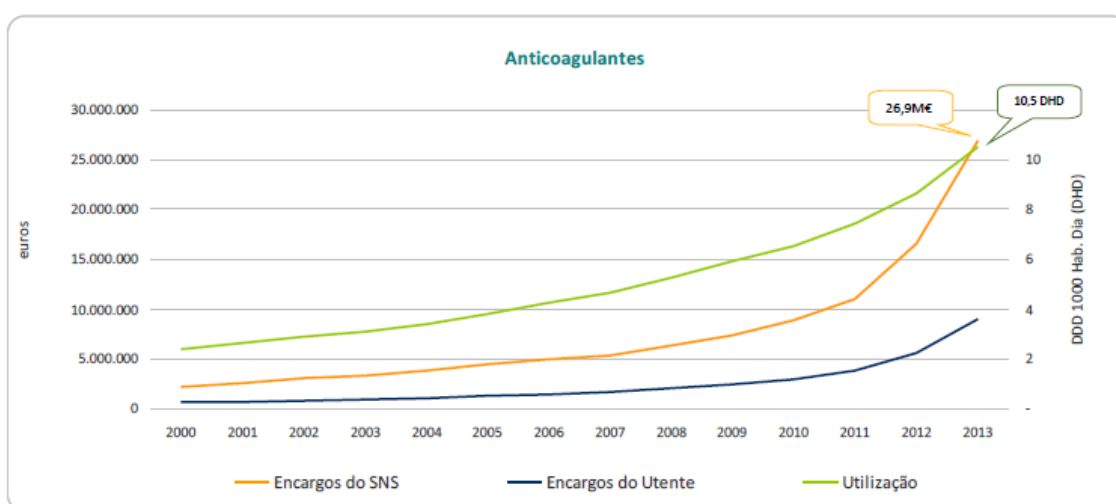


Gráfico 9.1-Utilização e despesa com anticoagulantes entre os anos 2000-2013 (Retirado de Infarmed: anticoagulantes 2000-2013) <sup>(4)</sup>

A aplicação clínica de implementação da dosagem de varfarina com base no genótipo continua a ser uma questão de debate, pois alguns especialistas argumentam que mesmo com os resultados dos testes disponíveis rapidamente esta estratégia não será relevante, ou a relação custo-benefício não se justifica. <sup>(50)</sup>

No entanto, foi feita uma análise de custo-benefício da farmacogenómica na terapêutica com varfarina em Portugal. Na população portuguesa existe uma elevada prevalência das variantes do *CYP2C9* e *VKORC1* que afetam a resposta à varfarina, como é demonstrado na tabela 9.1. <sup>(84)</sup>

Tabela 9.1 – Frequência dos genótipos do *CYP2C9* e *VKORC1* em Portugal (n=469).  
Compilação de dados de três estudos na população portuguesa, DPSPDNT, Castelo Branco *et al.* 2011 e Jorge *et al.* 2011 (Retirado de Raimundo *et al.*, 2013.) <sup>(84)</sup>

Genótipo	Nº de indivíduos	%
<i>CYP2C9</i> *1/*1	301	64,2%
<i>CYP2C9</i> *1/*2	112	23,9%
<i>CYP2C9</i> *2/*2	15	3,2%
<i>CYP2C9</i> *1/*3	31	6,6%
<i>CYP2C9</i> *3/*3	1	0,2%
<i>CYP2C9</i> *2/*3	9	1,9%
<i>VKORC1</i> GG	142	30,3 %
<i>VKORC1</i> GA	260	55,4 %
<i>VKORC1</i> AA	67	14,3 %

Para se proceder à avaliação dos custos e benefícios da análise farmacogenética da varfarina vários pontos tiveram que ser tidos em consideração. Uma análise farmacogenética da varfarina, no Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge (INSA) tem um custo de 78€. A partir de dados fornecidos pelo Infarmed estima-se, que por ano, 16 600 doentes iniciam esta terapêutica. Assumiu-se que os doentes que poderiam beneficiar de uma análise farmacogenética eram os portadores das variantes *CYP2C9*\*2, *CYP2C9*\*3, e *VKORC1-1639 G>A*. Supondo uma genotipagem de 95% dos casos (15770 doentes), 36% (5677 doentes) a iniciar terapêutica com varfarina eram portadores das variantes *CYP2C9*\*2 e *CYP2C9*\*3. O risco de hemorragia grave ou fatal destes doentes é de cerca 12,5% por ano (709 doentes/ano), mais do que o dobro dos indivíduos de referência, 5,6% por ano (318 doentes/ano). Assumindo que a

genotipagem para o CYP2C9 reduza o risco dos portadores das variantes para o nível dos indivíduos de referência têm-se menos 391 internamentos por hemorragia grave devidos à terapêutica com varfarina, sendo o custo médio desses internamentos 4067€, a genotipagem destes doentes traduz-se numa poupança em assistência hospitalar de cerca de 1,6 milhões/ano para o SNS. Assim, e considerando que os custos da análise farmacogenética são de cerca de 1,2 milhões/ano a economia global é de 400 mil/ano. <sup>(84)</sup>

A genotipagem do gene VKORC1 não foi considerada porque as suas variantes influenciam principalmente o estabelecimento rápido da dosagem adequada, mais difícil de analisar quantitativamente. <sup>(84)</sup>

Assim, este estudo mostrou que os benefícios para a Saúde Pública ultrapassam os custos inerentes à implementação do serviço de farmacogenética da varfarina no INSA. Para além dos benefícios económicos também existem outros benefícios como a melhoria da qualidade e esperança de vida do doente. <sup>(84)</sup>

Assim a farmacogenómica tem potencial para aumentar a segurança e eficácia da administração de fármacos como a varfarina, apresentando uma relação custo/benefício positiva.

## 10. Conclusão

Como foi abordado, a terapêutica com anticoagulantes orais apresenta várias limitações, nomeadamente com AVK, que para além das potenciais interações, quer com fármacos, quer com alimentos, exigem uma monitorização frequente do INR. Assim, dado o elevado risco de hemorragia, é importante que os profissionais de saúde, tenham ao seu dispor ferramentas úteis para poder minimizar esse risco e proporcionar aos seus doentes a melhor qualidade de vida possível. <sup>(85)</sup>

A farmacogenómica é uma área que está em constante evolução. Segundo Pedro *et al.* “desde a década de 60 até à década de 90 do século XX foram publicados cerca de 20 artigos por ano, no ano de 2000 publicaram-se 349 e dez anos depois a publicação de artigos relacionados com farmacogenómica elevou-se a cerca de 1100”, pelo que a farmacogenómica está a assumir cada vez mais uma posição importante ao relacionar genética e fármacos. <sup>(86)</sup> Prova disso é a tabela que está disponível no folheto do medicamento *Coumadin*® que ajusta a dose de varfarina com base nos genótipos do CYP2C9 e VKORC1.

Vários ensaios clínicos foram feitos e outros ainda estão em curso para avaliar os riscos e benefícios do uso da genética para dosear a varfarina. A incorporação de informação genética, nomeadamente das variantes para o *CYP2C9* e *VKORC1*, tem potencial para reduzir o tempo em atingir um INR estável, aumentar o tempo em que o INR está controlado e reduzir a subdosagem ou sobredosagem principalmente durante o período de tratamento inicial. Assim, se todos estes pontos se concretizarem existirá uma diminuição do risco de hemorragia e eventos tromboembólicos traduzindo-se numa melhor qualidade de vida e num aumento da segurança para os doentes que fazem este tipo de terapêutica. <sup>(54)</sup>

Quanto aos NOACs, são necessários mais estudos para determinar com maior precisão quais são os fatores genéticos que podem colocar em risco a sua segurança. No entanto, apesar de estes não existirem há muitos anos, já começam a existir alguns estudos que demonstram que variantes genéticas nos genes *CES1* e *ABCB1* podem influenciar a resposta a este tipo de fármacos.

O futuro passa por educar os profissionais de saúde a incorporar a farmacogenómica na prática clínica pelo que era importante o desenvolvimento de

diretrizes que incluíssem a farmacogenómica. <sup>(1)</sup> Tal como no folheto do *Coumadin*® seria importante estar disponível uma tabela deste género no RCM do *Varfine*®.

Quanto aos testes genéticos era importante que no futuro o estado português ponderasse em participar pelo menos aqueles que mostram provas de que são realmente úteis, quer em termos económicos, quer em termos de benefício para os doentes.

Concluindo, a farmacogenómica tem um grande potencial para melhorar significativamente a segurança dos anticoagulantes orais e o futuro passa por implementar informações de carácter genético quando se inicia terapêutica com este tipo de fármacos, principalmente com AVK.

## 11. Bibliografia

1. Lee JW, Aminkeng F, Bhavsar AP, Shaw K, Carleton BC, Hayden MR, et al. *The emerging era of pharmacogenomics: Current successes, future potential, and challenges*. *Clinical Genetics*. 2014;86(1):21–8.
2. EMA. *Position Paper on Terminology in Pharmacogenetics*. *Reproduction*. 2002;(11):0–6.
3. National Human Genome Research Institute. *An Overview of the Human Genome Project*. <https://www.genome.gov/12011238/an-overview-of-the-human-genome-project/> (acedido a 13 de setembro de 2016).
4. Gabinete de Informação e Planeamento Estratégico. *Anticoagulantes 2000-2013*. Infarmed. 2014.
5. PORDATA. *Óbitos de residentes em Portugal por algumas causas de morte*. <http://www.pordata.pt/Portugal/%c3%93bitos+de+residentes+em+Portugal+por+algumas+causas+de+morte-156> (acedido a 14 de setembro de 2016).
6. Pereira MEA. *Novos Anticoagulantes Oraís*. *Boletim do CIM*. 2012.
7. Wadhera RK, Russell CE, Piazza G. *Warfarin versus novel oral anticoagulants: How to choose?* *Circulation*. 2014;130(22):e194.
8. Baker WL, Johnson SG. *Pharmacogenetics and oral antithrombotic drugs*. *Current Opinion Pharmacology* [Internet]. Elsevier Ltd; 2016;27:38–42. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.coph.2016.01.008>.
9. Wardrop D, Keeling D. *The story of the discovery of heparin and warfarin*. *British Journal of Haematology*. 2008;141(6):757–63.
10. Jardim Botânico da Universidade de Trás-os-Montes e Alto Douro. *Melilotus albus*. [http://jb.utad.pt/especie/melilotus\\_albus](http://jb.utad.pt/especie/melilotus_albus) (acedido a 16 de julho de 2016).
11. Jardim Botânico da Universidade de Trás-os-Montes e Alto Douro. *Melilotus officinalis*. [http://jb.utad.pt/especie/melilotus\\_officinalis](http://jb.utad.pt/especie/melilotus_officinalis) (acedido a 16 de julho de 2016).
12. Last JA. *The missing link: The story of Karl Paul Link*. *Toxicological Sciences*. 2002;66(1):4–6.
13. Pirmohamed M. *Warfarin: Almost 60 years old and still causing problems*. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2006;62(5):509–11.
14. Link KP. *The discovery of dicumarol and its sequels*. *Circulation*. 1959;19(1):97–107.

15. Biography.com Editors. *Dwight D. Eisenhower Biography*. <http://www.biography.com/people/dwight-d-eisenhower-9285482> (acedido a 22 de junho de 2016).
16. Infarmed. *Detalhes do medicamento, Varfine 5 mg*. [http://www.infarmed.pt/infomed/detalhes.php?med\\_id=9007&dci=dmFyZmFyaW5h&nome\\_comer=&dosagem=&cnpem=&chnm=&forma\\_farmac=&atc=&disp=&estado\\_aim=&pesquisa\\_titular=&cft=&grupo\\_produto=&pagina=1](http://www.infarmed.pt/infomed/detalhes.php?med_id=9007&dci=dmFyZmFyaW5h&nome_comer=&dosagem=&cnpem=&chnm=&forma_farmac=&atc=&disp=&estado_aim=&pesquisa_titular=&cft=&grupo_produto=&pagina=1) (acedido a 22 de julho de 2016).
17. Infarmed. *Detalhes do medicamento, Coumadin 5 mg*. [http://www.infarmed.pt/infomed/detalhes.php?med\\_id=2234&dci=dmFyZmFyaW5h&nome\\_comer=&dosagem=&cnpem=&chnm=&forma\\_farmac=&atc=&disp=&estado\\_aim=&pesquisa\\_titular=&cft=&grupo\\_produto=&pagina=1](http://www.infarmed.pt/infomed/detalhes.php?med_id=2234&dci=dmFyZmFyaW5h&nome_comer=&dosagem=&cnpem=&chnm=&forma_farmac=&atc=&disp=&estado_aim=&pesquisa_titular=&cft=&grupo_produto=&pagina=1) (acedido a 22 de julho de 2016).
18. Infarmed. *Detalhes do medicamento, Varfine 1 mg*. [http://www.infarmed.pt/infomed/detalhes.php?med\\_id=9006&dci=dmFyZmFyaW5h&nome\\_comer=&dosagem=&cnpem=&chnm=&forma\\_farmac=&atc=&disp=&estado\\_aim=&pesquisa\\_titular=&cft=&grupo\\_produto=&pagina=1](http://www.infarmed.pt/infomed/detalhes.php?med_id=9006&dci=dmFyZmFyaW5h&nome_comer=&dosagem=&cnpem=&chnm=&forma_farmac=&atc=&disp=&estado_aim=&pesquisa_titular=&cft=&grupo_produto=&pagina=1) (acedido a 22 de julho de 2016).
19. Infarmed. *Detalhes do medicamento, Exanta 24 mg*. [http://www.infarmed.pt/infomed/detalhes.php?med\\_id=37851&dci=&nome\\_comer=&dosagem=&cnpem=&chnm=&forma\\_farmac=&atc=&disp=&estado\\_aim=&pesquisa\\_titular=&cft=4.3.1.4&grupo\\_produto=&pagina=3](http://www.infarmed.pt/infomed/detalhes.php?med_id=37851&dci=&nome_comer=&dosagem=&cnpem=&chnm=&forma_farmac=&atc=&disp=&estado_aim=&pesquisa_titular=&cft=4.3.1.4&grupo_produto=&pagina=3) (acedido a 22 de julho de 2016).
20. Infarmed. *Detalhes do medicamento, Sintrom 4 mg*. [http://www.infarmed.pt/infomed/detalhes.php?med\\_id=7906&dci=YWNlbnM9jdW1hcm9s&nome\\_comer=&dosagem=&cnpem=&chnm=&forma\\_farmac=&atc=&disp=&estado\\_aim=&pesquisa\\_titular=&cft=&grupo\\_produto=&pagina=1](http://www.infarmed.pt/infomed/detalhes.php?med_id=7906&dci=YWNlbnM9jdW1hcm9s&nome_comer=&dosagem=&cnpem=&chnm=&forma_farmac=&atc=&disp=&estado_aim=&pesquisa_titular=&cft=&grupo_produto=&pagina=1) (acedido a 22 de julho de 2016).
21. Infarmed. *Detalhes do medicamento, Pradaxa 110 mg*. [http://www.infarmed.pt/infomed/detalhes.php?med\\_id=44857&dci=RGFiaWdhHJhbm8=&nome\\_comer=&dosagem=&cnpem=&chnm=&forma\\_farmac=&atc=&disp=&estado\\_aim=&pesquisa\\_titular=&cft=&grupo\\_produto=&pagina=1](http://www.infarmed.pt/infomed/detalhes.php?med_id=44857&dci=RGFiaWdhHJhbm8=&nome_comer=&dosagem=&cnpem=&chnm=&forma_farmac=&atc=&disp=&estado_aim=&pesquisa_titular=&cft=&grupo_produto=&pagina=1) (acedido a 22 de julho de 2016).
22. Infarmed. *Detalhes do medicamento, Pradaxa 150 mg*. [http://www.infarmed.pt/infomed/detalhes.php?med\\_id=54417&dci=RGFiaWdhHJhbm8=&nome\\_comer=&dosagem=&cnpem=&chnm=&forma\\_farmac=&atc=&disp=&estado\\_aim=&pesquisa\\_titular=&cft=&grupo\\_produto=&pagina=1](http://www.infarmed.pt/infomed/detalhes.php?med_id=54417&dci=RGFiaWdhHJhbm8=&nome_comer=&dosagem=&cnpem=&chnm=&forma_farmac=&atc=&disp=&estado_aim=&pesquisa_titular=&cft=&grupo_produto=&pagina=1) (acedido a 22 de julho de 2016).
23. Infarmed. *Detalhes do medicamento, Pradaxa 75 mg*. [http://www.infarmed.pt/infomed/detalhes.php?med\\_id=44853&dci=RGFiaWdhHJhbm8=&nome\\_comer=&dosagem=&cnpem=&chnm=&forma\\_farmac=&atc=&disp=&estado\\_aim=&pesquisa\\_titular=&cft=&grupo\\_produto=&pagina=1](http://www.infarmed.pt/infomed/detalhes.php?med_id=44853&dci=RGFiaWdhHJhbm8=&nome_comer=&dosagem=&cnpem=&chnm=&forma_farmac=&atc=&disp=&estado_aim=&pesquisa_titular=&cft=&grupo_produto=&pagina=1) (acedido a 22 de julho de 2016).

24. Infarmed. *Detalhes do medicamento Xarelto 15 mg.*  
[http://www.infarmed.pt/infomed/detalhes.php?med\\_id=46048&dci=cml2YXJveGFiYW5v&nome\\_comer=&dosagem=&cnpem=&chnm=&forma\\_farmac=&atc=&disp=&estado\\_aim=&pesquisa\\_titular=&cft=&grupo\\_produto=&pagina=1](http://www.infarmed.pt/infomed/detalhes.php?med_id=46048&dci=cml2YXJveGFiYW5v&nome_comer=&dosagem=&cnpem=&chnm=&forma_farmac=&atc=&disp=&estado_aim=&pesquisa_titular=&cft=&grupo_produto=&pagina=1) (acedido a 22 de julho de 2016).
25. Infarmed. *Detalhes do medicamento, Xarelto 10 mg.*  
[http://www.infarmed.pt/infomed/detalhes.php?med\\_id=55106&dci=cml2YXJveGFiYW5v&nome\\_comer=&dosagem=&cnpem=&chnm=&forma\\_farmac=&atc=&disp=&estado\\_aim=&pesquisa\\_titular=&cft=&grupo\\_produto=&pagina=1](http://www.infarmed.pt/infomed/detalhes.php?med_id=55106&dci=cml2YXJveGFiYW5v&nome_comer=&dosagem=&cnpem=&chnm=&forma_farmac=&atc=&disp=&estado_aim=&pesquisa_titular=&cft=&grupo_produto=&pagina=1) (acedido a 22 de julho de 2016).
26. Infarmed. *Detalhes do medicamento, Xarelto 2,5 mg.*  
[http://www.infarmed.pt/infomed/detalhes.php?med\\_id=574141&dci=cml2YXJveGFiYW5v&nome\\_comer=&dosagem=&cnpem=&chnm=&forma\\_farmac=&atc=&disp=&estado\\_aim=&pesquisa\\_titular=&cft=&grupo\\_produto=&pagina=1](http://www.infarmed.pt/infomed/detalhes.php?med_id=574141&dci=cml2YXJveGFiYW5v&nome_comer=&dosagem=&cnpem=&chnm=&forma_farmac=&atc=&disp=&estado_aim=&pesquisa_titular=&cft=&grupo_produto=&pagina=1) (acedido a 22 de julho de 2016).
27. Infarmed. *Detalhes do medicamento, Xarelto 20 mg.*  
[http://www.infarmed.pt/infomed/detalhes.php?med\\_id=55107&dci=cml2YXJveGFiYW5v&nome\\_comer=&dosagem=&cnpem=&chnm=&forma\\_farmac=&atc=&disp=&estado\\_aim=&pesquisa\\_titular=&cft=&grupo\\_produto=&pagina=1](http://www.infarmed.pt/infomed/detalhes.php?med_id=55107&dci=cml2YXJveGFiYW5v&nome_comer=&dosagem=&cnpem=&chnm=&forma_farmac=&atc=&disp=&estado_aim=&pesquisa_titular=&cft=&grupo_produto=&pagina=1) (acedido a 22 de julho de 2016).
28. Infarmed. *Detalhes do medicamento, Eliquis 2,5 mg.*  
[http://www.infarmed.pt/infomed/detalhes.php?med\\_id=52171&dci=YXBpeGFiYW5v&nome\\_comer=&dosagem=&cnpem=&chnm=&forma\\_farmac=&atc=&disp=&estado\\_aim=&pesquisa\\_titular=&cft=&grupo\\_produto=&pagina=1](http://www.infarmed.pt/infomed/detalhes.php?med_id=52171&dci=YXBpeGFiYW5v&nome_comer=&dosagem=&cnpem=&chnm=&forma_farmac=&atc=&disp=&estado_aim=&pesquisa_titular=&cft=&grupo_produto=&pagina=1) (acedido a 22 de julho de 2016).
29. Infarmed. *Detalhes do medicamento, Eliquis 5 mg.*  
[http://www.infarmed.pt/infomed/detalhes.php?med\\_id=56943&dci=YXBpeGFiYW5v&nome\\_comer=&dosagem=&cnpem=&chnm=&forma\\_farmac=&atc=&disp=&estado\\_aim=&pesquisa\\_titular=&cft=&grupo\\_produto=&pagina=1](http://www.infarmed.pt/infomed/detalhes.php?med_id=56943&dci=YXBpeGFiYW5v&nome_comer=&dosagem=&cnpem=&chnm=&forma_farmac=&atc=&disp=&estado_aim=&pesquisa_titular=&cft=&grupo_produto=&pagina=1) (acedido a 22 de julho de 2016).
30. Infarmed. *Detalhes do medicamento.*  
[http://www.infarmed.pt/infomed/detalhes.php?med\\_id=597442&dci=&nome\\_comer=&dosagem=&cnpem=&chnm=&forma\\_farmac=&atc=&disp=&estado\\_aim=&pesquisa\\_titular=&cft=4.3.1.4&grupo\\_produto=&pagina=1](http://www.infarmed.pt/infomed/detalhes.php?med_id=597442&dci=&nome_comer=&dosagem=&cnpem=&chnm=&forma_farmac=&atc=&disp=&estado_aim=&pesquisa_titular=&cft=4.3.1.4&grupo_produto=&pagina=1) (acedido a 22 de julho de 2016).
31. Infarmed. *Detalhes do medicamento, Lixiana 15 mg.*  
[http://www.infarmed.pt/infomed/detalhes.php?med\\_id=597502&dci=&nome\\_comer=&dosagem=&cnpem=&chnm=&forma\\_farmac=&atc=&disp=&estado\\_aim=&pesquisa\\_titular=&cft=4.3.1.4&grupo\\_produto=&pagina=1](http://www.infarmed.pt/infomed/detalhes.php?med_id=597502&dci=&nome_comer=&dosagem=&cnpem=&chnm=&forma_farmac=&atc=&disp=&estado_aim=&pesquisa_titular=&cft=4.3.1.4&grupo_produto=&pagina=1) (acedido a 22 de julho de 2016).
32. Infarmed. *Detalhes do medicamento, Lixiana 60 mg.*  
[http://www.infarmed.pt/infomed/detalhes.php?med\\_id=597503&dci=&nome\\_comer=&](http://www.infarmed.pt/infomed/detalhes.php?med_id=597503&dci=&nome_comer=&)

[dosagem=&cnpem=&chnm=&forma\\_farmac=&atc=&disp=&estado\\_aim=&pesquisa\\_titular=&cft=4.3.1.4&grupo\\_produto=&pagina=1](#) (acedido a 22 de julho de 2016).

33. Porto Editora. *Termos médicos: hemóstase*. <http://www.infopedia.pt/dicionarios/termos-medicos/hem%C3%B3stase>. (acedido a 1 de julho de 2016).

34. Seeley Rod, Stephens Trent, Tate Philip. *Anatomia & Fisiologia*. Trans Leal Maria, Durão Maria, Abecasis Leonor. 6ª edição. Loures: Lusociência; 2003.

35. Hoffbrand A., Moss P. *Fundamentos em Hematologia*. Trans Failace Renato. 6ª edição. Porto Alegre: Artmed; 2013.

36. Brunton Laurence, Parker Keith. *Goodman & Gilman's: Manual of pharmacology and therapeutics*. United States of America: The McGraw-Hill Companies, Inc; 2007.

37. World Health Organization. *Guidelines for thromboplastins and plasma used to control oral anticoagulant therapy*. 1999. p. 64–93.

38. Riley RS, Rowe D, Fisher LM. *Clinical utilization of the international normalized ratio (INR)*. *Journal of clinical laboratory analysis*. 2000;14(3):101-14.

39. Lamartine. *Hipocoagulação oral*. [http://lablamartine.pt/website/index.php?option=com\\_content&view=article&id=80&Itemid=121](http://lablamartine.pt/website/index.php?option=com_content&view=article&id=80&Itemid=121) (acedido a 16 de setembro de 2016).

40. Infarmed. *Resumo das características do medicamento, Sintrom 4 mg*. [http://www.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=7906&tipo\\_doc=rcm](http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=7906&tipo_doc=rcm) (acedido a 15 de setembro de 2016).

41. Lab Testes Online. *aPTT*. <http://www.labtestsonline-pt.org/tests/aPTT.html?tab=3> (acedido a 14 de setembro de 2016).

42. Ramos S. *Inovação Na Terapêutica Anticoagulante*. *Revista Portuguesa de Farmacoterapia*. 2012;194–207.

43. Infarmed. *Detalhes do medicamento, Varfine 5 mg*. [http://www.infarmed.pt/infomed/detalhes.php?med\\_id=9007&dci=dmFyZmFyaW5h&nome\\_comer=&dosagem=&cnpem=&chnm=&forma\\_farmac=&atc=&disp=&estado\\_aim=&pesquisa\\_titular=&cft=&grupo\\_produto=&pagina=1](http://www.infarmed.pt/infomed/detalhes.php?med_id=9007&dci=dmFyZmFyaW5h&nome_comer=&dosagem=&cnpem=&chnm=&forma_farmac=&atc=&disp=&estado_aim=&pesquisa_titular=&cft=&grupo_produto=&pagina=1) (acedido a 22 de julho de 2016).

44. Pinto A. *Fisiopatologia, Fundamentos e Aplicações*. Lisboa: Lidel; 2009.

45. EMA. Anexo I - *Resumo das Características do Medicamento Pradaxa* ®. 2010;1–29.

46. EMA. Anexo I - *Resumo das Características do Medicamento Xarelto* ®. 2010;1–29.

47. Klack K, de Carvalho JF. *Vitamina K: Metabolismo, fontes e interação com o anticoagulante varfarina*. Revista Brasileira de Reumatologia. 2006;46(6):398–406.
48. PharmGkb, *Warfarin Pathway, Pharmacodynamics*, <https://www.pharmgkb.org/pathway/PA145011114> (acedido a 20 de agosto de 2016).
49. Johnson JA, Cavallari LH. *Warfarin pharmacogenetics*. Trends in cardiovascular medicine [Internet]. 2015;25(1):33–41. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1050173814001169>.
50. Baranova E V, Asselbergs FW, de Boer A, Maitland-van der Zee AH. *The COAG and EU-PACT trials: what is the clinical benefit of pharmacogenetic-guided coumarin dosing during therapy initiation?* Current molecular medicine [Internet]. 2014;14(7):841–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25109798>.
51. Wadelius M, Pirmohamed M. *Pharmacogenetics of warfarin: current status and future challenges*. Pharmacogenomics Journal. 2007;7(2):99–111.
52. Roche Diagnostics. *A Anticoagulação Oral com Antagonistas da Vitamina K*. 2006.
53. Lima N. *Varfarina: uma revisão baseada na evidência das interações alimentares e medicamentosas*. Revista Portuguesa de Clínica Geral. 2008; 24:475-82.
54. Johnson J a, Gong L, Whirl-Carrillo M, Gage BF, Scott S a, Stein CM, et al. *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guidelines for CYP2C9 and VKORC1 Genotypes and Warfarin Dosing – ONLINE SUPPLEMENT*. Clinical pharmacology and therapeutics [Internet]. 7 September 2011. doi:10.1038/clpt.2011.185 Available from: <http://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:No+Title#0>.
55. McClain MR, Palomaki GE, Piper M, Haddow JE. *A Rapid-ACCE review of CYP2C9 and VKORC1 allele testing to inform warfarin dosing in adults at elevated risk for thrombotic events to avoid serious bleeding*. Human Genome Epidemiology: Building the Evidence for Using Genetic Information to Improve Health and Prevent Disease. Second Ed. 2010.
56. Gage BF, Lesko LJ. *Pharmacogenetics of warfarin: Regulatory, scientific, and clinical issues*. Journal of Thrombosis and Thrombolysis. 2008;25(1):45–51.
57. Gage BF, Sc M, Nickerson DA, Ph D, Eby CS, Mcleod HL, et al. *Effect of VKORC1 Haplotypes on Transcriptional Regulation and Warfarin Dose*. The New England Journal of Medicine. 2005;2285–93.
58. Borobia AM, Lubomirov R, Ramírez E, Lorenzo A, Campos A, Muñoz-Romo R, et al. *An acenocoumarol dosing algorithm using clinical and pharmacogenetic data in Spanish patients with thromboembolic disease*. PLoS One. 2012;7(7):1–10.
59. Tàssies D, Freire M, Pijoan J, Maragall S, Monteagudos J, Ordinas A et al. *Pharmacogenetics of acenocoumarol: cytochrome P450 CYP2C9 polymorphisms*

*influence dose requirements and stability of anticoagulation.* Haematologica 2002;87(12):1233–5.

60. Beinema M, Brouwers JRBJ, Schalekamp T, Wilffert B. *Pharmacogenetic differences between warfarin, acenocoumarol and phenprocoumon.* Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2008;100(6):1052–7.

61. Verhoef TI, Redekop WK, Buikema MM, Schalekamp T, Van Der Meer FJM, Le Cessie S, et al. *Long-term anticoagulant effects of the CYP2C9 and VKORC1 genotypes in acenocoumarol users.* Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2012;10(4):606–14.

62. Anton AI, Cerezo-Manchado JJ, Padilla J, Perez-Andreu V, Corral J, Vicente V, et al. *Novel Associations of VKORC1 Variants with Higher Acenocoumarol Requirements.* PLoS One. 2013;8(5):1–7.

63. Jiménez-Varo E, Cañadas-Garre M, Henriques CI, Pinheiro AM, Gutiérrez-Pimentel MJ, Calleja-Hernández M Ángel. *Pharmacogenetics role in the safety of acenocoumarol therapy.* Thrombosis and Haemostasis. 2014;112(3):522–36.

64. Visser LE, Trienekens PH, De Smet PA, et al. *Patients with an ApoE epsilon4 allele require lower doses of coumarin anticoagulants.* Pharmacogenet Genomics 2005; 15: 69–74.

65. Oktay E. *Will NOACs become the new standard of care in anticoagulation therapy?* International Journal of the Cardiovascular Academy [Internet]. The Society of Cardiovascular Academy; 2015;1(1):1–4. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L606885802\http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcac.2015.06.007>.

66. Ahmed Z, Hassan S, Salzman GA. *Novel oral anticoagulants for venous thromboembolism with special emphasis on risk of hemorrhagic complications and reversal agents.* Bentham Science Publishers 2016;11(1):3–20.

67. Laizure SC, Parker RB, Herring VL, Hu ZY. *Identification of carboxylesterase-dependent dabigatran etexilate hydrolysis.* Drug Metabolism and Disposition. 2014;42(2):201–6.

68. Ross S, Nejat S, Paré G. *Use of genetic data to guide therapy in arterial disease.* Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2015;13(S1):S281–9.

69. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, et al. *Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation.* New England Journal. Hypertension. 2008;1139–51.

70. Paré G, Eriksson N, Lehr T, Connolly S, Eikelboom J, Ezekowitz MD, et al. *Genetic determinants of dabigatran plasma levels and their relation to bleeding.* Circulation. 2013;127(13):1404–12.

71. Dimatteo C, D'Andrea G, Vecchione G, Paoletti O, Tiscia GL, Santacroce R, et al. *ABCB1 SNP rs4148738 modulation of apixaban interindividual variability*. *Thrombosis Research* [Internet]. 2016;145(7):24–6. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0049384816304789>.
72. Sherwood MW, Nessel CC, Hellkamp AS, Mahaffey KW, Piccini JP, Suh EY, et al. *Gastrointestinal Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Treated with Rivaroxaban or Warfarin: ROCKET AF Trial*. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;66(21):2271–81.
73. EMA. *Anexo I - Resumo das Características do Medicamento Eliquis*® . 2010;1–29.
74. Cada D, Levien T, Baker D. *Apixaban*. *Hospital Pharmacy* [Internet]. 2013;48(6):494–509. Available from: <http://archive.hospital-pharmacy.com/doi/abs/10.1310/hpj4806-494>.
75. PharmGKB. *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline information for warfarin and CYP2C9, VKORC1*. <https://www.pharmgkb.org/guideline/PA166104949> (acedido a 9 de setembro de 2016).
76. IsoDynamic. *WarfarinDosing*. <http://warfarindosing.org/Source/Home.aspx> (acedido a 8 de setembro de 2016).
77. IsoDynamic. *Glossary*. <http://warfarindosing.org/Source/Glossary.aspx> (acedido a 8 de setembro de 2016).
78. PharmGKB *IWPC Warfarin Dose Calculator*. (<http://www.pharmgkb.org/do/serve?objId=PA162372936&objCls=Dataset#tabview=tab2>) (acedido a 8 de setembro de 2016).
79. Bristol-Myers-Squibb. *Warfarin Full Prescribing Information. FDA drug labeling* [Internet]. 2011;1–36. Available from: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2011/009218s107lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/009218s107lbl.pdf).
80. Lenzini PA, Grice GR, Bcps P, Milligan PE, Dowd B, CACP PB, et al. *Laboratory and Clinical Outcomes of Pharmacogenetic vs. Clinical Protocols for Warfarin Initiation in Orthopedic Patients*. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2010;6(10):1655–62.
81. Borobia AM, Lubomirov R, Ramirez E, Lorenzo A, Campos A, Muñoz-Romo R *et al. Acenocoumarol Pharmacogenetic Dosing Algorithm*. <http://www.dosisacenocumarol.com/en/index.php> (acedido a 15 de setembro de 2016).
82. Borobia AM, Lubomirov R, Ramirez E, Lorenzo A, Campos A, Muñoz-Romo R *et al. Acenocoumarol Pharmacogenetic Dosing Algorithm*. <http://www.dosisacenocumarol.com/en/datos.php> (acedido a 15 de setembro de 2016).

83. Caraco Y, Blotnick S, Muszkat M. *CYP2C9 genotype-guided warfarin prescribing enhances the efficacy and safety of anticoagulation: a prospective randomized controlled study*. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 2008; 83(3): 460-70.
84. Raimundo A, Vicente AM. Análise de custo-benefício da farmacogenética na terapêutica com varfarina. 2013;10-1.
85. Baker WL, Chamberlin KW. *New oral anticoagulants vs. warfarin treatment: no need for pharmacogenomics?* *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2014;96(1):17-9.
86. Pedro A, Simões S. *A importância da farmacogenómica*. *Boletim CIM*. 2003;1-2.