



UAAlg

UNIVERSIDADE DO ALGARVE

UNIVERSIDADE DO ALGARVE

Faculdade de Ciências e Tecnologia

ANTICOAGULANTES ORAIS
VELHO *VERSUS* NOVO

Daniela Sofia Lúcio Peres

Dissertação para a obtenção do grau de mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho realizado sob orientação do Professor Doutor João Pedro Fidalgo
Rocha e da Dra. Delminda Maria da Costa Simões

Faro, setembro de 2015

UNIVERSIDADE DO ALGARVE

Faculdade de Ciências e Tecnologia

ANTICOAGULANTES ORAIS
VELHO *VERSUS* NOVO

Daniela Sofia Lúcio Peres

Dissertação para a obtenção do grau de mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho realizado sob orientação do Professor Doutor João Pedro Fidalgo
Rocha e da Dra. Delminda Maria da Costa Simões

Faro, setembro de 2015

ANTICOAGULANTES ORAIS

VELHO *VERSUS* NOVO

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©

A Universidade do Algarve tem o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicitar este trabalho através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, de o divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.

“Uma pessoa fixada no presente, sem atender ao passado e ao futuro, fica naquela situação triste em que ficaram os gregos que nunca se livraram da presença do tempo e do espaço.”

Agostinho da Silva (filósofo português, 1906-1994)(1)

Agradecimentos

Não poderia concluir esta etapa da minha vida e do meu percurso académico sem, de alguma forma, mencionar uma palavra de agradecimento a todos os que contribuíram para o meu sucesso e felicidade durante este período. Foram tempos bastante árduos que, graças à força dos amigos e da família, foram superados com sucesso!

Em primeiro lugar, gostaria de agradecer à Dra. Delminda Simões por ter aceitado o meu convite; a sua ajuda na orientação e o entusiasmo, revelado desde início e ao longo deste tempo, foram fundamentais para a realização deste trabalho.

Ao Professor Doutor João Rocha, deixo aqui registado o meu reconhecimento e gratidão também pela sua disponibilidade e colaboração na revisão científica desta dissertação, contribuindo para a credibilidade da mesma.

Expresso, ainda, o meu sincero agradecimento a todos os professores do corpo docente do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Universidade do Algarve, por terem contribuído de forma tão especial para a minha formação enquanto futura profissional de saúde.

Quero exprimir, ainda, o meu apreço a toda a equipa dos serviços Farmacêuticos do Hospital de Vila Franca de Xira e da Farmácia Central de Rio Maior, pela transmissão de conhecimentos científicos e valores humanos, que enriqueceram muito a minha experiência enquanto futura farmacêutica.

Agradeço humildemente a todos os meus colegas de curso que ajudaram na minha integração e construção de memórias académicas. Fico particularmente grata, aos meus colegas de turma, que se revelaram ser para mim uma segunda família em momentos difíceis.

Às minhas colegas de casa, Carolina Piteira, Sandra e Carla Ascensão, que foram o meu porto de abrigo todos os dias, o meu muito obrigado do fundo do coração.

Ao Mauro Condeça, meu namorado e companheiro, agradeço todo o apoio e compreensão, sobretudo nesta fase final.

Termino, manifestando aos meus pais, avós e irmão, o maior agradecimento do mundo. Foram sem dúvida a peça essencial para completar este ciclo.

Resumo

A anticoagulação oral é uma terapêutica eficaz para o tratamento e prevenção de distúrbios tromboembólicos. Em Portugal, a varfarina e o acenocumarol têm sido classicamente o pilar da terapêutica anticoagulante oral utilizada no combate deste “flagelo” social. A eficácia destes fármacos já foi devidamente comprovada em ensaios clínicos e neste momento são ainda os fármacos indicados para o tratamento e prevenção da maioria das patologias associadas a distúrbios trombóticos da coagulação.

Atualmente, assiste-se a uma mudança no universo da terapêutica anticoagulante oral. Nos últimos anos, com o intuito de revolucionar os procedimentos clínicos e beneficiar os doentes, foram introduzidos no mercado novos fármacos com melhorias em relação aos “velhos” anticoagulantes. O Dabigatran, apixabano e rivaroxabano constituem as novas moléculas comercializadas em Portugal. Relativamente à varfarina e ao acenocumarol, estes “novos anticoagulantes” apresentam como principal vantagem a ausência de uma monitorização regular e como principal desvantagem a ausência de antídotos para reversão de emergência.

Apesar destes novos anticoagulantes orais serem muito atrativos por não necessitarem de monitorização, a sua utilização ainda é limitada devido ao seu preço mais elevado e às limitações clínicas de utilização em patologias específicas e grupos especiais (tais como idosos e insuficientes hepáticos e renais). Assim, ainda é bastante comum a utilização na prática clínica dos derivados cumarínicos (varfarina e acenocumarol), que, devido a uma estreita janela terapêutica e inúmeras interações farmacológicas e alimentares, necessitam de um controlo de INR apertado.

Por outro lado, visando contrariar o desconforto causado aos doentes pelas deslocações mensais a unidades de saúde ou laboratórios, o corpo científico de várias empresas do ramo farmacêutico tem reunido esforços para o desenvolvimento de novas técnicas de monitorização para os doentes hipocoagulados.

A utilização dos novos anticoagulantes orais revela ser um domínio científico ainda por descobrir. Apesar de já existirem dados farmacocinéticos relevantes, as novas moléculas ainda carecem de antídotos capazes de reverter eficazmente o seu efeito.

Palavras-chave: anticoagulantes orais, antagonistas da vitamina K, varfarina, inibidores do fator Xa e inibidores do fator IIa.

Abstract

Oral anticoagulants are an effective therapy for the treatment and prevention of thromboembolic disorders. Warfarin and acenocoumarol have been the mainstay of oral anticoagulant therapy used to fight this social plague. Its availability has been confirmed in several clinical trials and they are currently the indicated drugs for the treatment and prevention of most of the conditions associated with coagulation disorders.

We are now witnessing a change in this universe of oral anticoagulant therapy. In the last years new drugs have been introduced in order to revolutionize the clinical procedures and benefit patients with its advantages compared to old anticoagulants. The names of the new molecules sold in Portugal are dabigatran, apixabano e rivaroxabano. These molecules compared with warfarin and acenocoumarol, have the advantage of not needing laboratorial monitoring and as main drawback the lack of antidotes for emergency reversal.

Despite the need of these very attractive new oral anticoagulants for not requiring monitoring, their use is still limited due to their high price and limited clinical use in special people such as the elderly and hepatic and renal impairment. So it remains still quite common in clinical practice the use of coumarin derivatives such as warfarin and acenocoumarol. These drugs require a tight INR control due to their narrow therapeutic window and pharmaceutical and food interactions.

Many pharmaceutical companies have developed new monitoring techniques for the patients using anticoagulant therapy in order to reduce the discomfort caused by the dislocation to the hospital.

The use of new oral anticoagulants is a scientific domain yet to discover. In spite of the relevant pharmacokinetic data these new molecules still lack antidotes capable of reversing its effect.

Keywords: oral anticoagulants, vitamin K antagonists, warfarin, factor Xa inhibitors and factor IIa inhibitors.

Índice Geral

Agradecimentos.....	ii
Resumo.....	iii
Abstract	iv
Índice de figuras	vii
Índice de tabelas	vii
Índice de gráficos	vii
Lista de Abreviaturas	viii
1. Introdução	1
2. Contextualização Histórica	2
2.1 Descobrimo a Heparina.....	2
2.2 A Varfarina: de raticida a anticoagulante.....	5
2.3 Novos Anticoagulantes Orais na atualidade.....	7
3. Anticoagulantes: apresentação da classe terapêutica	8
3.1 Heparina	9
3.2 Anticoagulantes orais	13
3.2.1 Antivitamínicos K: A velha guarda da anticoagulação oral.....	13
3.2.2 Os anticoagulantes orais da nova era	16
3.3 Outros anticoagulantes	17
4. A função hemostática e os seus componentes.....	18
4.1 Resposta hemostática à lesão vascular	18
4.1.1 Vasoconstrição	19
4.1.2 A contribuição das plaquetas.....	19
4.1.3 O processo de coagulação	23
4.1.4 Anticoagulantes fisiológicos	26
4.1.5 O sistema fibrinolítico.....	27
4.2 Testes laboratoriais para o estudo da hemostase	29
4.2.1 Tempo de protrombina	30
4.2.2 INR	30
4.2.3 Tempo de tromboplastina parcial ativada	32
4.2.4 Tempo de trombina	32
5. Trombose e Embolia: causa de doenças cardiovasculares	33
5.1 Fisiopatologia da trombose	34
5.2 Fisiopatologia da embolia	35

6. Os novos anticoagulantes orais	37
6.1 Medicação disponível em 2015	38
6.1.1 Dabigatranó etexilato	38
6.1.2 Rivaroxabano	41
6.1.3 Apixabano	43
6.2 Riscos associados à utilização de anticoagulantes orais.....	45
6.2.1 Utilização de Antivitamínicos K	45
6.2.2 Utilização dos novos anticoagulantes orais.....	46
6.3 Monitorização laboratorial	47
6.3.1 Dabigatranó etexilato	48
6.3.2 Rivaroxabano	50
6.3.4 Apixabano	50
7. O consumo dos novos anticoagulantes orais.....	52
8. Perspetivas futuras	55
8.1 Pesquisa de antídotos	55
8.2 Auto-monitorização do doente hipocoagulado.....	57
8.2.1 Telemonitorização do INR	58
8.2.2 <i>Smartphones</i> e aplicativos.....	59
9. Conclusão.....	60
10. Bibliografia	63

Índice de figuras

Figura 3.1: Representação esquemática da classe terapêutica dos anticoagulantes	8
Figura 3.2: Representação esquemática dos vários tipos de heparinas comercializadas	9
Figura 3.3: Ciclo de interconversão da vitamina K e inibição pela varfarina	14
Figura 3.4: Representação esquemática de outros anticoagulantes	17
Figura 4.1: Lesão vascular	18
Figura 4.2: Vasoconstrição	19
Figura 4.3: A ultraestrutura das plaquetas	20
Figura 4.4: Adesão plaquetária	21
Figura 4.5: Produção de tromboxano A2 e prostaciclina	22
Figura 4.6: Cascata da coagulação	23
Figura 4.7: Representação esquemática do sistema fibrinolítico	27
Figura 5.1: Representação esquemática da Tríade de Virchow	34

Índice de tabelas

Tabela 1: Lista dos fatores envolvidos na cascata da coagulação	25
Tabela 2: Representação dos testes recomendados para monitorização de cada NACO	51

Índice de gráficos

Gráfico 1: Relação linear entre a concentração de dabigatrano e o tempo de trombina no teste Hemoclot®	49
Gráfico 2: Utilização e despesa dos anticoagulantes entre 2000 e 2013	52
Gráfico 3: Evolução da utilização de anticoagulantes entre 2000 e 2013	53

Lista de Abreviaturas

5-HT: 5-Hidroxitriptamina ou serotonina

ADP: Adenosina difosfato

AIM: Autorização de Introdução no Mercado

APTT: Tempo de tromboplastina parcial ativada

ATP: Adenosina trifosfato

AUC: *Area under the curve*

AVC: Acidente vascular cerebral

AVK: Antagonistas da Vitamina K

cAMP: Adenosina monofosfato cíclico

CID: Coagulação intravascular disseminada

DCV: Doenças cardiovasculares

EAM: Enfarte agudo do miocárdio

EMA: Agência Europeia de Medicamentos

EUA: Estados Unidos da América

FA: Fibrilhação auricular

FCDP: Fator de crescimento derivado das plaquetas

FDA: *Food and Drug Administration*

FT: Fator tecidual

FVW: Fator de von Willebrand

GI: Gastrointestinal

Gla: Glutamato

GP: Glicoproteína

HBPM: Heparina de baixo peso molecular

HNF: Heparina não fracionada

IM: Intramuscular

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

INR: *International Normalized Ratio*

ISI: Índice de Sensibilidade Internacional

IV: Intravascular

NACOs: Novos Anticoagulantes Orais

OMS: Organização Mundial de Saúde

PAI: Inibidor do ativador do plasminogénio

PF4: Fator antagonista da heparina

PGI2: Prostaglandina prostaciclina

RCM: Resumo das características do medicamento

SC: Subcutânea

SCA: Síndrome coronária aguda

SMS: *Short Message Service*

TAFI: Inibidor da fibrinólise ativado pela trombina

TAO: Terapêutica Anticoagulante Oral

TCE: Tempo de coagulação da ecarina

TEP: Tromboembolismo pulmonar

TEV: Tromboembolismo venoso

TFPI: Inibidor da via do fator tecidual

TIH: Trombocitopenia induzida pela heparina

TP: Tempo de protrombina

TPA ou tPA: Ativador tecidual do plasminogénio

TT: Tempo de trombina

TTd: Tempo de trombina diluído

TTR: *Time in therapeutic range*

TV: Trombose venosa

TVP: Trombose venosa profunda

TVS: Trombose venosa superficial

TXA2: Tromboxano A2

VIH: Vírus da imunodeficiência humana adquirida

WARF: *Wiscousin Alumni Research Foundation*

1. Introdução

Durante os últimos 60 anos, a medicina tem utilizado os fármacos antagonistas da vitamina K ou antivitamínicos K (AVK) como o único recurso para o manuseamento de uma variedade de distúrbios tromboembólicos. Patologias tais como o tromboembolismo venoso (TEV), o acidente vascular cerebral (AVC) associado a fibrilhação auricular (FA) e a síndrome coronária aguda (SCA) têm apresentado um maior impacto no dia-a-dia dos pacientes de todo o mundo.(2,3)

Na Europa, o TEV é considerado um problema de saúde pública relevante, ocorrendo cerca de 370.000 mortes anuais. Nos Estados Unidos da América (EUA), o panorama é semelhante, estimando-se a ocorrência de cerca de 2 milhões de casos de trombose venosa profunda (TVP) e 600.000 casos de tromboembolismo pulmonar (TEP) por ano.(4,5)

A varfarina tem sido o pilar da terapêutica anticoagulante oral (TAO) utilizada no combate a este “flagelo” social. A eficácia deste fármaco foi comprovada em diversos ensaios clínicos e neste momento é ainda o fármaco de eleição, globalmente e em Portugal, para o tratamento e a prevenção da maior parte das patologias associadas a distúrbios trombóticos da coagulação. Por se tratar de um medicamento com uma resposta bastante variável, nomeadamente através de uma janela terapêutica estreita e uma panóplia de interações farmacológicas e alimentares, o tratamento com varfarina ou outro AVK requer uma monitorização laboratorial de rotina.(3,6,7)

Atualmente, assiste-se a uma fase de mudança da TAO e os AVK permanecem o padrão em muitos contextos clínicos de hipocoagulação oral. O impacto dos distúrbios tromboembólicos na população mundial e as limitações dos AVK justificaram o interesse no desenvolvimento de novas moléculas designadas genericamente de Novos Anticoagulantes Orais (NACOs), que inibem seletivamente um elemento específico da cascata da coagulação.(2)

Em poucos anos, alguns destes NACOs discutidos neste trabalho, foram extensamente avaliados e conseguiram Autorização de Introdução no Mercado (AIM) e aprovação para a sua utilização na prática clínica.

Estes fármacos oferecem algumas vantagens sobre os tradicionais AVK, contudo, a compreensão do seu comportamento farmacocinético e de outros parâmetros específicos é essencial para identificar e selecionar o fármaco adequado a cada doente e situação clínica.(8)

2. Contextualização Histórica

Os anticoagulantes que hoje se encontram à disposição da comunidade científica e dos prestadores de cuidados de saúde devem a sua existência a vários nomes da história da medicina a nível mundial.

Numa época em que é notória a transição da antiga para a nova TAO, torna-se pertinente fazer, através de uma abordagem retrospectiva, a revisão histórica dos principais fármacos, que foram durante décadas o mastro central da terapia anticoagulante.

2.1 Descobrindo a Heparina

A heparina é um dos fármacos anticoagulantes mais antigos e possui uma utilização clínica bastante difundida. A nível estrutural, caracteriza-se por ser um glicosaminoglicano produzido naturalmente pelo organismo humano, cuja função principal é inibir a coagulação sanguínea(9). Tirando proveito do seu objetivo principal, a heparina pode ser utilizada das seguintes formas: no tratamento de trombose venosa (TV) e do TEP; no tratamento inicial de pacientes com angina de peito instável ou que tenham sofrido um enfarte agudo do miocárdio (EAM); durante ou depois de uma angioplastia coronária¹; durante cirurgias que requerem um *bypass* cardiopulmonar e no tratamento de pacientes que sofram de coagulação intravascular disseminada (CID)(10). A descoberta da heparina aconteceu quase há 100 anos e foi bastante disputada pelos vários investigadores intervenientes no processo de pesquisa.(9)

No ano de 1916, Jey Mclean, um jovem ambicioso com o sonho de ser médico-cirurgião, e então estudante do segundo ano de medicina na John Hopkins Medical School (Baltimore, EUA), começou a trabalhar nos laboratórios desta universidade sob tutela do fisiologista William Henry Howell.(9,11)

William Howell, enquanto investigador, demonstrava interesse no estudo das substâncias que controlavam a coagulação sanguínea e acreditava que este fantástico mecanismo ocorria graças a um meticuloso equilíbrio entre um possível inibidor da coagulação (antitrombina) e um procoagulante (tromboplastina). A *cefalina*² era a substância que ele acreditava ser libertada por plaquetas e leucócitos e que tinha como

¹ Técnica realizada por médicos cardiologistas com o objetivo de tratar a doença coronária. A técnica passa por desentupir as artérias coronárias através da passagem de um cateter e da colocação de um balão na zona de estreitamento. Depois da intervenção o sangue flui mais livremente pelo vaso.(73)

² O nome *cefalina* é devido ao fato desta substância ter sido primeiramente isolada de um cérebro canino.(9)

função permitir a ativação da protrombina pelo cálcio. Por outro lado, o trabalho do jovem McLean consistia no estudo da pureza das preparações da cefalina assim como na demonstração de que era este composto (e não contaminantes de matriz) o responsável pela atividade procoagulante.(9)

McLean propôs a Howell a utilização de um processo mais rentável para a extração de cefalina, e ao pesquisar, encontrou artigos devidamente fundamentados que descreviam o processo de extração a partir de tecido de coração e fígado. Motivado pela ambição própria de um jovem sonhador, McLean conseguiu extrair uma amostra lipídica de fígado canino que aparentava ter propriedades anticoagulantes (demonstradas *in vitro*), provocando mesmo grandes hemorragias em experimentações animais.(9,11)

Depois de uma jornada fora, pela Universidade da Pensilvânia a estudar e pesquisar sobre a cefalina, McLean voltou a Baltimore, em outubro de 1917. Após o seu regresso, o jovem estudante optou por continuar a sua investigação com a cefalina, em vez de trabalhar nos extratos lípidos de fígado canino que tinha isolado no ano anterior.(9)

Nesse momento, Howell, que já trabalhava com o auxílio de outro estudante universitário, terá isolado um extrato lipídico de tecido animal (aparentemente distinto do extrato isolado por McLean anteriormente) tendo este apresentado características anticoagulantes e sendo nomeado de *heparina*. No ano de 1922, no encontro anual da Sociedade de Fisiologia Americana, Howell apresentou um processo de extração aquosa para a heparina.(9)

Em 1926, no 12º Congresso de Fisiologia Internacional, Howell propôs alguns ajustes ao protocolo de extração aquosa da heparina anteriormente apresentado.(9)

Esta heparina solúvel, agora disponível para todos, foi inicialmente produzida por uma companhia farmacêutica local de Baltimore mas alguns estudos demonstraram, mais tarde, que este composto carregava consigo vários efeitos secundários como febre, dor de cabeça e náuseas. Contudo, a produção de heparina não foi suspensa e é de salientar que a farmacêutica já não utilizava os métodos de isolamento sugeridos por Howell que no ano de 1931, decide sair de cena, retirando-se da John Hopkins e da investigação sobre a heparina.(9)

Este novo fármaco era já badalado pelos quatro cantos do mundo e não tardou até que outros investigadores demonstrassem o seu interesse por esta molécula recém-descoberta.

No ano de 1928, o médico e fisiologista Charles Best começou a organizar uma equipa diversificada de pessoas especializadas nas mais variadas áreas. Após algum tempo dedicado a outras pesquisas, Best interessou-se pela heparina para transformá-la em algo realmente útil para a comunidade médica e científica. Segundo o *British Journal of Haematology*, terá sido no ano de 1929 que Charles Best adquiriu o grau de Professor e deu início aos trabalhos com a ajuda de um aluno. Ambos entraram para o laboratório de pesquisa com dois objetivos em mente: purificar as preparações de heparina para eliminar os efeitos secundários e demonstrar o seu efeito na prevenção de trombos.(9)

Posteriormente, começaram a sair os primeiros artigos sobre as pesquisas desenvolvidas. A primeira publicação, a cargo de Charles e David Scott (um colega de laboratório), apresentou o delineamento de um protocolo para isolar heparina em bruto a partir do fígado de bovinos. O segundo artigo fez referência a uma pesquisa feita em tecidos extra-hepáticos onde a heparina podia ser identificada (pois o fígado que precisavam de adquirir era bastante caro). Neste artigo, os autores concluíram que o fígado, músculo e pulmões eram os tecidos onde esta molécula era mais abundante. Por último, o terceiro artigo apresentou um protocolo desenvolvido para a purificação da heparina.(9)

Mais tarde, Charles Best veio esclarecer toda a comunidade que as preparações de heparina não eram puras do ponto de vista químico mas estavam realmente ausentes de agentes tóxicos causadores dos efeitos secundários. No fim da pesquisa, Charles e Scott conseguiram obter heparina sob a forma de cristais e começaram a produzir esta molécula em grande escala. Neste momento da história, uma nova problemática levantou-se: a falta de uniformidade de teor de lote para lote. Esta falha na produção causou grande descontentamento por parte dos laboratórios que lhes compravam o fármaco para pesquisa, colocando em causa o nome dos investigadores bem como a sua reputação.(9)

Desde o uso da heparina na “bancada” até à utilização em seres humanos não se passou muito tempo. Como qualquer fármaco que se prese, para ser reconhecido como efetivo do ponto de vista clínico, a heparina tinha de ser administrada no homem e revelar a sua real eficácia. Foi no dia 16 de abril do ano de 1937, que a heparina foi administrada pela primeira vez na artéria braquial de uma cobaia humana. Esta data foi mais um marco histórico no avanço da terapêutica anticoagulante do qual não existem registos de quaisquer efeitos adversos.(9)

Historicamente, a heparina é considerado um tema controverso no que respeita ao verdadeiro autor da sua descoberta. Com o passar dos anos foram-se formando várias opiniões relativas aos trabalhos de William Howel e Jay McLean, sendo este último (no dia da sua morte) elogiado e creditado como o derradeiro descobridor da heparina.(9,11)

2.2 A Varfarina: de raticida a anticoagulante

A envolvente história da descoberta da varfarina tem o seu início nas pradarias do norte da América. Nos anos 20 do século XX, uma inesperada e avassaladora praga começa a atingir o gado que pastava nas pradarias norte-americanas. Esta doença, sem agente etiológico conhecido, causou a morte a milhares de animais por extensas hemorragias internas. Dada a situação económica que se fazia sentir nos EUA naquele tempo, a perda de cabeças de gado desta forma foi avassaladora para os pequenos agricultores que sobreviviam desta indústria.(9)

Dado não ter sido identificado nenhum agente patogénico causador da doença, os agricultores e veterinários começaram a questionar-se sobre a qualidade do alimento ingerido pelos animais. Os campos onde o gado pastava eram ricos em trevo doce (*Melilotus alba e Melilotus officinalis*) e a incidência das hemorragias aumentava quando o clima e o feno do trevo-doce ficavam mais húmidos. Este tipo de feno era colonizado por uma espécie de fungo (*Penicillium nigricans e Penicillium jensi*) que se pensava estar implicado no processo da doença. Este feno contaminado, normalmente seria descartado da alimentação do gado mas dada a situação económica, eram utilizados suplementos alimentares em conjunto com este feno para satisfazer as necessidades alimentares dos animais.(9)

Foi no ano de 1921, que dois veterinários americanos (Schofield e Roderick) descreveram esta patologia que adquiriu o nome de “doença do trevo doce”.(12)

A doença do trevo doce manifestava-se 15 dias após a ingestão do feno estragado e no espaço de 30 a 50 dias o animal sucumbia à doença(9). Segundo Schofield e Roderick, esta doença era reversível se o feno fosse retirado e o animal levasse uma transfusão de sangue fresco. Estes dois veterinários constataram ainda o facto de o agente causador, presente no feno, ter a capacidade de resistir ao processo de digestão e prejudicar a formação hepática de protrombina ou então de inibir, de alguma forma, a ação deste procoagulante.(12)

Passados dez anos da primeira grande perda de gado na América, Ed Carlson, um jovem agricultor norte-americano continuava a sofrer com a morte de vários animais. Sem nenhuma fé na doença descrita anos antes, agarrou numa das suas vacas mortas e viajou até à estação experimental agrícola onde vários investigadores trabalhavam em prol do desenvolvimento da agricultura e agropecuária. Ed Carlson dirigiu-se aos laboratórios onde trabalhavam Karl Link e o seu aluno Wilhelm Schoeffel. Segundo reza a história, Ed Carlson levava consigo um caneco do leite cheio de sangue fresco não coagulado e pediu ajuda aos dois investigadores. Link lamentou as perdas e referiu que a única coisa que poderia ser feita eram os procedimentos anteriormente descritos por Schofield e Roderick.(9)

Link, antes do pedido de ajuda deste jovem agricultor, já tinha demonstrado algum interesse na doença do trevo doce mas dado o sucedido ficou curioso em estudar o caso. A origem da doença era conhecida mas faltava ainda identificar e isolar o composto presente no feno responsável por todos os danos causados.(9)

Após 6 anos de trabalho árduo, o laboratório de Link foi capaz de isolar e cristalizar a substância conhecida como 3,3'-metileno-bis[4-hifroximarina]. A sua equipa de investigadores descobriu que este composto, presente no feno contaminado por fungos, sofria um processo de oxidação formando a substância hoje em dia conhecida como dicumarol, que interfere no metabolismo da vitamina K e causa deste modo uma síndrome semelhante à deficiência da vitamina K. Este trabalho de pesquisa foi financiado pela *Wisconsin Alumni Research Foundation* (WARF) e a patente do dicumarol foi-lhe concedida em 1941.(9)

Em 1945, após um período de doença, Link estava num sanatório a recuperar do seu estado debilitado e surgiu-lhe a ideia de utilizar este derivado cumarínico como raticida. O objetivo de Link era acabar com as pragas de ratos, causando-lhes morte por hemorragia interna. Quando voltou ao trabalho no laboratório, surgiu-lhe um problema: Link achava que o dicumarol era um composto com um início de ação muito lento e que levava muito tempo a exercer o efeito desejado, começando então a trabalhar nas variações estruturais do dicumarol. No final desta pesquisa, Link obteve cerca de 150 compostos catalogados dos quais apenas um despertou a sua atenção. O composto 42 era dotado de uma potência extrema e chamou a atenção do investigador devido ao seu rápido início de ação, tendo sido designado Varfarina (ou *Warfarin*), como acrónimo derivado do nome da instituição *Wisconsin Alumni Research Foundation* (“WARF”) e da palavra

cumarina (“*arin*”). Passados três anos, em 1948, esta molécula foi promovida a raticida.(9)

Passados sete anos, teve lugar nos EUA um acontecimento importante para a tão recente descoberta da varfarina. Decorria o ano de 1955 quando a varfarina foi administrada ao Presidente Dwight Eisenhower, depois de este ter sido vítima de um EAM. Citando e traduzindo o comentário de Duxburry e Poller (2001), referenciado pelo *British Journal of Haematology* (2008), “O que foi bom para um herói de guerra e para o Presidente dos Estados Unidos deve ser bom para todos, apesar de ser um veneno para rato”.(9)

2.3 Novos Anticoagulantes Orais na atualidade

A partir dos anos 90, outro marco importante na história da anticoagulação diz respeito ao aparecimento de novas moléculas para administração oral. Neste período, o *ximelagatran* foi uma das primeiras moléculas a serem implementadas para administração oral, tendo o seu desenvolvimento sido interrompido, devido à ocorrência de casos de toxicidade hepática severa.(13)

Presentemente, alguns dos NACOs, tais como o dabigatran, rivaroxabano e apixabano (descritos no capítulo 6), encontram-se disponíveis na Europa e noutros países do mundo.(14–16)

No que se refere à utilização destes fármacos em território nacional, a mesma foi aprovada em diferentes datas. O dabigatran foi o primeiro dos NACOs a ser autorizado e introduzido em Portugal (AIM em 2008) com indicações de utilização para a prevenção primária de fenómenos tromboembólicos venosos em doentes adultos submetidos a artroplastia eletiva total da anca ou do joelho.(17)

O rivaroxabano é outro dos NACOs comercializado em Portugal, que obteve a sua aprovação e consequente participação pelo Sistema Nacional de Saúde no ano de 2010. Este fármaco foi introduzido (à semelhança dos outros NACOs) para a prevenção de distúrbios trombóticos da coagulação.(18)

No decorrer do ano de 2014, o apixabano entrou para a lista dos NACOs aprovados e participados em Portugal. Representando uma nova opção terapêutica na prevenção de eventos tromboembólicos (AVC e o embolismo sistémico), o apixabano é o anticoagulante oral mais recente introduzido no nosso país.(18,19)

3. Anticoagulantes: apresentação da classe terapêutica

Os anticoagulantes são uma classe terapêutica de eleição para o tratamento e prevenção dos problemas tromboembólicos nos seres humanos e o seu mecanismo de ação tem como foco central prevenir a formação anormal de coágulos, designados trombos(20,21). Estes fármacos apresentam-se sob vários tipos de formas farmacêuticas e podem ser administrados pelas seguintes vias: *administração por via oral* ou *administração por via parentérica* (na forma farmacêutica injetável). Nesta última via de administração, podemos considerar como as mais utilizadas a administração *intravenosa* (IV), a administração *subcutânea* (SC) e a administração por *perfusão contínua* com o auxílio de uma bomba de perfusão.(21)

Segundo o Prontuário Terapêutico, elaborado pela Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED), a classe terapêutica dos anticoagulantes pode ser subdividida em vários grupos consoante o respetivo mecanismo de ação. De seguida, de forma esquemática, apresenta-se uma classificação de todos os anticoagulantes utilizados em Portugal.(21)

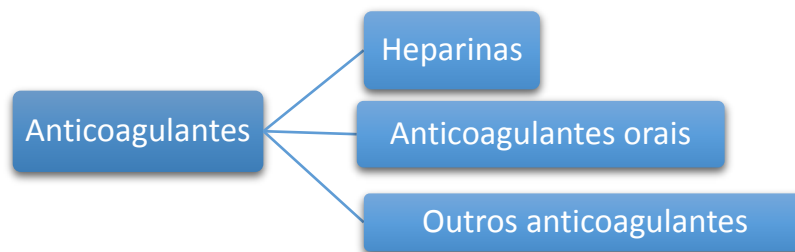


Figura 3.1: Representação esquemática da classe terapêutica dos anticoagulantes.
Adaptado do Prontuário Terapêutico (2011)(21).

3.1 Heparina

A *heparina* é um glicosaminoglicano produzido pelos grânulos secretórios dos mastócitos(10). Estas células, que se encontram espalhadas pelo tecido conjuntivo de todo o corpo, segregam continuamente pequenas quantidades desta substância que se dissemina por todo o sistema circulatório. Os mastócitos são células abundantes nos tecidos que envolvem os capilares dos pulmões e do fígado. Dado que estes órgãos recebem com frequência coágulos embólicos formados lentamente no sangue venoso, é necessária a contínua libertação de heparina para inibir o crescimento destes coágulos.(20)

Hoje em dia, existem várias formas industriais de heparina extraídas de tecido animal e preparadas na sua forma quase pura(20). A figura 3.2 representa esquematicamente os vários tipos de heparina existentes que são utilizados para iniciar o tratamento dos distúrbios tromboembólicos devido ao seu rápido início de ação(10).

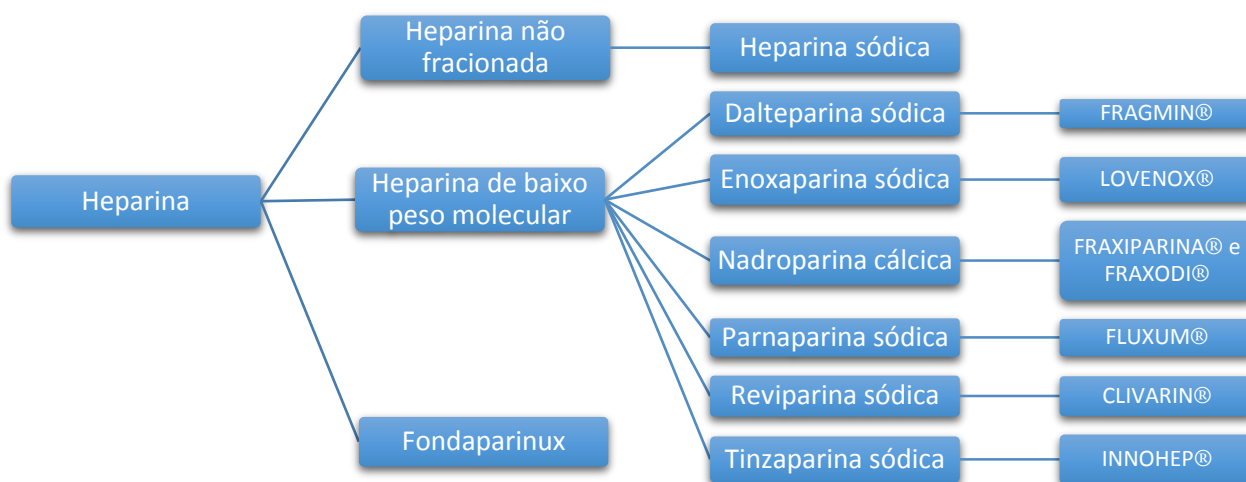


Figura 3.2: Representação esquemática dos vários tipos de heparinas comercializadas. Adaptado do *Prontuário Terapêutico* (2011)(21).

O mecanismo de ação deste fármaco passa por induzir a complexação da antitrombina (que também tem a capacidade de inibir os fatores de coagulação ativados Xa e IXa) com as moléculas de trombina com o objetivo de inibir o processo de coagulação. Este processo de anticoagulação será descrito no capítulo 4 na secção 4.1.4. Uma vez finalizada a reação de complexação antitrombina-trombina, a molécula de heparina tem a capacidade de abandonar o complexo.(10)

A nível estrutural, podemos considerar dois pontos-chave: 1- o centro ativo e 2- o comprimento da cadeia do centro ativo. O centro ativo desta molécula, onde se liga a antitrombina, é uma cadeia de pentassacarídeo que possui grupos sulfato (SO_3^-) essenciais para a ligação com a antitrombina. No que diz respeito ao comprimento da cadeia, as moléculas de heparina que tenham menos de 18 unidades de monossacarídeo não conseguem catalisar a ligação da antitrombina com a trombina pois não se conseguem ligar aos dois substratos ao mesmo tempo. Estas moléculas com centros ativos mais pequenos não perdem o seu efeito farmacológico, pois têm a capacidade de catalisar, por outro lado, a ligação da antitrombina ao fator Xa, inibindo desta forma a coagulação.(10)

Como se pode observar na figura 3.2, para além da heparina não fracionada (HNF), existe um outro tipo de heparina: a *heparina de baixo peso molecular* (HBPM). As heparinas deste tipo não são nada mais do que heparina fracionada que sofre um processo de despolimerização enzimática ou química, e que surtem um maior efeito catalisador sobre a inativação do fator Xa, dado não terem estrutura molecular para catalisar a ligação antitrombina-trombina.(10,22)

Do ponto de vista farmacocinético, a heparina é uma molécula que não é absorvida na mucosa gastrointestinal (GI) e por isso tem de ser administrada por perfusão contínua ou por injeção subcutânea. Sabe-se que a heparina por via IV tem um início de ação imediato enquanto que a administrada por via SC tem um início de ação mais lento e uma biodisponibilidade mais comprometida. Em resposta a este problema, apareceram as HBPM (administradas por via SC) que para além de terem uma absorção mais uniforme ainda têm a vantagem de ter um tempo de meia-vida superior.(10)

As HBPM aparecem como uma alternativa inovadora. Podem ser administradas uma ou duas vezes por dia (dependendo da situação), não necessitam de monitorização laboratorial (sendo no entanto necessário monitorizar o nível das plaquetas) e, se o doente for sujeito a processos clínicos invasivos, não requerem suspensão com muito tempo de antecedência. Apenas os doentes com insuficiência hepática e renal necessitam de uma constante monitorização laboratorial destas funções biológicas, pois os doentes hepáticos sofrem um aumento do tempo de meia vida do fármaco e os doentes renais podem sofrer um agravamento do estado clínico.(10,23)

O *fondaparinux* é um pentassacarídeo sintético com estrutura semelhante ao sítio de ligação da heparina para a antitrombina, e medeia a inibição do fator Xa pela

antitrombina. De forma semelhante às HBPM, também o fondaparinux não possui capacidade de induzir a inibição da trombina devido ao pequeno tamanho da sua estrutura. Este fármaco é administrado por via SC e a sua utilização está contraindicada em doentes com função renal comprometida.(10,21)

Utilização clínica

A utilização clínica da heparina e dos seus derivados é, hoje em dia, quase um tema de cultura geral. De acordo com o relatório de resumo das características do medicamento (RCM) da heparina e de um dos seus derivados (enoxaparina sódica), estes fármacos estão indicados nas seguintes situações(23,24):

- ❖ Tratamento profilático da doença tromboembólica em doentes cirúrgicos. Esta utilização é comum em doentes sujeitos a cirurgia ortopédica(23);
- ❖ Profilaxia do TEV em doentes não cirúrgicos(23);
- ❖ Tratamento da TVP com ou sem embolia pulmonar(23);
- ❖ Tratamento da angina instável(23);
- ❖ Tratamento do EAM(23);
- ❖ Prevenção da coagulação extracorporal em sessão de diálise(23). Neste caso a profilaxia é feita através da heparinização do sistema de infusão(24);
- ❖ Prevenção de episódios tromboembólicos venosos e arteriais(24);
- ❖ Em casos especiais, sob vigilância médica, como a desfibrinação do sangue devida à CID(24);
- ❖ Prevenção de episódios tromboembólicos na mulher grávida, contribuindo para o sucesso da gravidez e para o bem-estar feto-materno(25);

Reações adversas

As reações adversas mais comuns às heparinas, e descritas pelos fabricantes em conjunto com o INFARMED nos respetivos RCM's, dizem respeito a hemorragias, osteoporose, queda de cabelo e trombocitopenia induzida pela heparina (TIH)(23,24). Os fatores de risco que predispõem ao aparecimento das mesmas são o género feminino, a obesidade e terapêutica anticoagulante prolongada(26).

Recentemente, tem vindo a ser detetado outro efeito secundário à administração SC prolongada de HBPM: a hipersensibilidade retardada.(26)

Esta situação foi inicialmente descrita como sendo pouco comum mas tem vindo a ser cada vez mais frequente nos serviços hospitalares.(23,24,26)

O quadro clínico desta afeção caracteriza-se pelo aparecimento de placas de eczema associadas a eritema na zona da injeção, o doente apresenta queixas de prurido e sensação de queimadura. Estes sinais e sintomas aparecem uma a duas semanas após o início do tratamento. Os antigénios responsáveis por esta reação alérgica ainda não são conhecidos mas já foi reportado que se trata de uma situação de hipersensibilidade retardada.(26)

Os doentes que sofrem desta patologia são sujeitos a testes de alergias durante vários dias e avaliados posteriormente pelo médico para nova indicação da terapêutica. Do ponto de vista etiopatogénico, este tipo de reação adversa foi inicialmente associado ao peso molecular da heparina mas estudos recentes relatam que as lesões cutâneas estão relacionadas com o risco individual de cada doente.(26)

Sobredosagem

A sobredosagem accidental após a administração de heparina pode ter complicações hemorrágicas fatais para o doente no caso de ser administrada por via IV ou SC. Por se tratar de um fármaco pouco ou nada absorvido pela mucosa gastrointestinal, a sua administração por via oral é, aparentemente, inócua.(23)

A ação da HNF e das HBPM pode ser neutralizada utilizando *protamina*, sob a forma de sulfato ou cloridrato, cuja dose depende da quantidade de heparina. Este antídoto forma um complexo estável com a heparina, neutralizando a ação de ambos os fármacos. Segundo o respetivo RCM, 1 ml (10mg) de sulfato de protamina tem a capacidade de neutralizar cerca de 1400 UI de HNF e cerca de 1000 UI de HBPM. A reação de neutralização destas últimas formulações acontece em proporções diferentes de molécula para molécula, pelo que é aconselhável a consulta das diretrizes dos respetivos fabricantes. No decorrer do tratamento de uma sobredosagem ou da reversão do efeito da heparina no período pós-cirúrgico, é conveniente monitorizar o doente através de testes laboratoriais da coagulação que devem ser realizados, entre 5 a 10 minutos, após a administração da protamina.(23,27,28)

3.2 Anticoagulantes orais

Os anticoagulantes orais mais utilizados na prática clínica têm sido os AVK, tradicionalmente designados “derivados cumarínicos”. Estes fármacos têm um mecanismo de ação bastante diferente da heparina, pois atuam ao nível da produção hepática de fatores da coagulação vitamina K-dependentes, inibindo-a.(21,29)

Os AVK são compostos orgânicos com uma estrutura semelhante à da vitamina K, e podem dividir-se em 2 grupos: **1) derivados da 4-hidroxicumarina** – dicumarol, acenocumarol, varfarina, biscumacetato de etilo e femprocumom; **2) derivados da indano-1,3-diona** – fenindiona, difenadiona e anisindiona. Estes fármacos apresentam, praticamente todos, as mesmas propriedades farmacológicas e diferem do ponto de vista do início, duração, intensidade de ação e reações adversas.(29)

A varfarina é a molécula mais representativa desta classe terapêutica pois é a mais utilizada na prática clínica, por sua vez o acenocumarol também é usado mas em menor escala.(21,29)

Em Portugal, não está disponível nenhum derivado da indano-1,3-diona.(29)

3.2.1 Antivitamínicos K: A velha guarda da anticoagulação oral

A vitamina K é uma vitamina lipossolúvel essencial para a γ -carboxilação dos resíduos de glutamato (Gla) de vários fatores de coagulação e de proteínas anticoagulantes. Trata-se das proteínas C e S, e dos fatores II, VII, IX e X que são biologicamente inativos, a menos que os seus resíduos Gla sejam carboxilados. Esta carboxilação é necessária para a mudança estrutural das proteínas da coagulação (dependente do cálcio) que promove a ligação aos fatores da coagulação nas superfícies fosfolipídicas.(7,10,30)

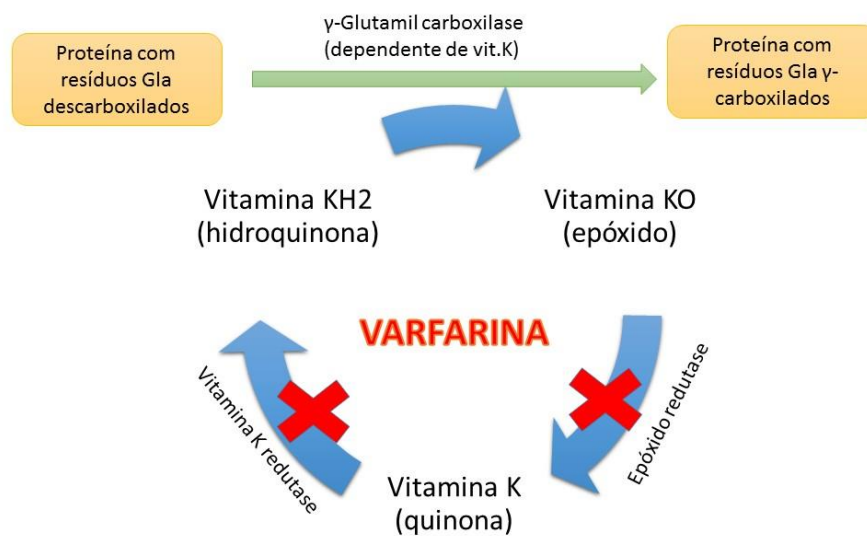


Figura 3.3: Ciclo de interconversão da vitamina K e inibição pela varfarina. Adaptado de Goodman e Gilman: *Manual of Pharmacology and Therapeutics*(2011)(10).

Como representado na figura 3.3, a carboxilação requer a presença da forma reduzida da vitamina K bem como a presença de oxigénio molecular (O_2) e dióxido de carbono (CO_2).(10)

A reação de oxidação-redução que ocorre entre a vitamina KH_2 e a vitamina KO envolve a presença de um par redutor. Estudos demonstram que a enzima epóxido redutase é a mais sensível às cumarinas e seus derivados, sendo a vitamina K redutase a menos inibida por este grupo de fármacos.(30)

Um das contraindicações dos fármacos antagonistas da vitamina K advém do facto destes terem a capacidade de interferir também na carboxilação de proteínas produzidas no tecido ósseo, provocando o aparecimento de anormalidades fetais. Devido a este facto, as cumarinas e seus derivados estão contraindicados na mulher grávida.(30)

3.2.1.1 Varfarina

A varfarina é dispensada nas farmácias comunitárias e nos hospitais com o nome comercial de Varfine®. A forma de apresentação deste fármaco é em comprimidos e, em Portugal, encontra-se disponível apenas na dosagem de 5mg. A varfarina está indicada no tratamento e prevenção de TVP e de TEP, e ainda na prevenção do tromboembolismo em doentes com FA ou que foram submetidos a plastias valvulares.(7)

As primeiras proteínas da coagulação dependentes da vitamina K a serem afetadas pela presença da varfarina são a S e a C que têm semi-vidas plasmáticas muito curtas (30 e 8 horas, respetivamente). De seguida, ocorre a diminuição da concentração do fator VII, que tem uma semi-vida de 6 horas. Os próximos fatores a serem afetados pela varfarina são o fator IX e fator X que têm respetivamente 24 e 36 horas de semi-vida plasmática. Por último, e apenas passadas 50 a 72 horas, o fator II diminui e, é somente nesta fase que o efeito antitrombótico e anticoagulante da varfarina se faz sentir. Este facto implica que durante os primeiros 3-4 dias a terapêutica com varfarina seja conjugada com a administração de heparina, que tem um efeito anticoagulante imediato.(6,7,10)

Do ponto de vista químico, a varfarina consiste numa mistura racémica composta pelos enantiómeros R e S, sendo este último o mais potente a nível terapêutico.(10)

A nível farmacodinâmico e farmacocinético, a varfarina é um fármaco bastante bem tolerado por via oral e tem uma biodisponibilidade quase total quando administrado, também, por via rectal e IV. A sua administração por via intramuscular (IM) não está recomendada devido à elevada probabilidade de formação de um hematoma. É um fármaco com elevada ligação às proteínas plasmáticas e, no que diz respeito à sua eliminação pelo organismo, os metabolitos resultantes da metabolização hepática são eliminados pela urina. Posto isto, os doentes que são insuficientes hepáticos e insuficientes renais devem ter uma dose inicial do tratamento inferior³.(7,10)

As reações adversas descritas como sendo mais frequentes são as hemorragias que podem ser causadas (mas não só) por uma sobredosagem. Nestes casos, segundo a gravidade da hemorragia, poderão ser administrados ao doente, vitamina K1 (fitomenadiona) por via IV, um concentrado de protrombina, fatores da coagulação bem como uma transfusão de sangue fresco.(7)

A varfarina é também um fármaco com uma janela terapêutica bastante estreita, exhibe uma enorme variabilidade em termos de dose-resposta entre indivíduos (com grande contribuição genética), para além disso, é alvo de inúmeras interações alimentares e medicamentosas que podem aumentar o seu efeito anticoagulante ou diminuir o seu poder de ação, colocando o doente em risco de sofrer uma evento trombótico ou hemorrágico(6,7,10). Assim sendo, a terapêutica com varfarina deve ser monitorizada

³ A dose e posologia normais de início são 10mg de varfarina 2 vezes por dia sendo a dose diária de manutenção de 2,5 a 10mg.

pela medição do INR (*International Normalized Ratio*) que será descrito mais à frente no capítulo 4.(7)

3.2.2.2 Acenocumarol

Contrariamente à varfarina, o acenocumarol tem uma utilização um pouco mais limitada. Ambos os fármacos têm o mesmo mecanismo de ação assim como estão sujeitos a uma monitorização laboratorial através de testes regulares do INR, para o controlo clínico do doente.

O acenocumarol é comercializada em Portugal com o nome de Sintrom® e sob a forma de comprimidos de 4mg. A sua administração é feita por via oral e está indicado nas mesmas situações clínicas que a varfarina.(31)

À semelhança da varfarina, também o início de ação do acenocumarol não é imediato, pelo que é aconselhável a utilização de heparina em simultâneo nos primeiros dias. No que se refere a doentes com comprometimento a nível renal e hepático, o acenocumarol está completamente contraindicado nos casos graves, e sujeito a avaliação nos casos moderados.(31)

As propriedades farmacológicas do acenocumarol são bastante semelhantes às da varfarina mas ocorrem com menor potência. Também se trata de uma mistura racémica, e as suas concentrações plasmáticas variam de doente para doente. O acenocumarol é um fármaco extensivamente metabolizado mas, contrariamente à varfarina, este é eliminado por via plasmática, sendo excretado pela urina numa percentagem bastante reduzida.(31)

3.2.2 Os anticoagulantes orais da nova era

Atualmente, a terapêutica anticoagulante oral encontra-se em fase de mudança e novas moléculas foram já introduzidas no mercado farmacêutico internacional. A investigação farmacológica centra-se no desenvolvimento de novas moléculas que vão inibir pontos fulcrais no sistema da coagulação, sendo administradas por via oral. Trata-se dos novos anticoagulantes orais como o dabigatrano, apixabano e rivaroxabano já comercializados em Portugal com o nome de Pradaxa®, Eliquis® e Xarelto®, respetivamente. As propriedades farmacológicas e farmacocinéticas destes últimos serão descritas no capítulo 6 da presente dissertação.(8,19,32–34)

Tendo em vista a melhoria da terapêutica anticoagulante oral, estes fármacos foram introduzidos a nível nacional de acordo com as respetivas indicações terapêuticas, tendo sido comparticipados no ano de 2010 no caso do dabigatrano e do rivaroxabano e, em 2014, no caso do apixabano.(18)

3.3 Outros anticoagulantes

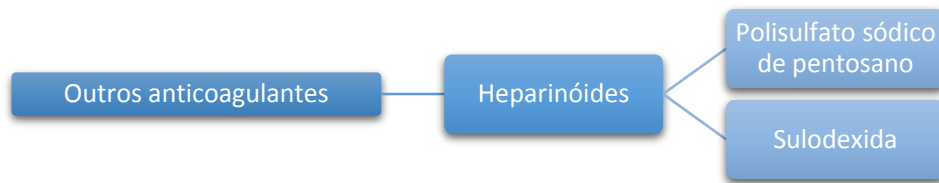


Figura 3.4: Representação esquemática de outros anticoagulantes. Adaptado do *Prontuário Terapêutico (2011)*(21).

Os heparinóides são glicosaminoglicanos análogos da heparina muito utilizados para o alívio da inflamação nas lesões músculo-esqueléticas e articulares, hemorróidas, hematomas, varizes e tromboflebites superficiais. Estes fármacos existem em Portugal sob a forma farmacêutica oral sólida, creme, gel e pomada para aplicação tópica. O efeito anticoagulante e antitrombótico destes fármacos pode ser controlado através dos níveis bioquímicos do fibrinogénio no sangue.(21)

4. A função hemostática e os seus componentes

Desde a evolução das espécies, que os sistemas biológicos se desenvolvem de forma a obter vantagens a nível do seu funcionamento, aparecendo assim novos organismos, tanto à escala celular como à escala corporal. E os seres humanos não são exceção!

Com o passar dos anos, inúmeros nomes foram preenchendo o quadro da investigação na área da hematologia, contribuindo para proporcionar aos doentes, todos os dias, novas alternativas terapêuticas.

Para uma melhor compreensão dos anticoagulantes orais, torna-se necessário introduzir e esclarecer o mecanismo fisiológico da hemostase cuja complexidade é apenas mais um exemplo de como o corpo humano funciona quase na perfeição.

4.1 Resposta hemostática à lesão vascular

O sistema hemostático representa uma delicada interação entre os componentes anticoagulantes e procoagulantes, associados ao sistema fibrinolítico, para a manutenção da integridade da circulação sanguínea. Este sistema envolve dois aspetos: por um lado e apenas após uma lesão vascular, é necessário que organismo reaja através de uma resposta rápida e eficaz no sentido de interromper a hemorragia e garantir a sobrevivência da vítima; por outro lado, o sistema fibrinolítico deve estar em pleno funcionamento para evitar a formação de coágulos, que possam provocar o entupimento de vasos sanguíneos, dando origem à trombose.(35)

Após a lesão vascular, a função hemostática tem a capacidade de controlar a hemorragia de forma espontânea através de três mecanismos distintos: a vasoconstrição, agregação plaquetária e coagulação sanguínea. Este processo revela-se rápido e eficaz apenas para lesões nos pequenos vasos pois no que diz respeito a uma lesão nos vasos de médio e grande calibre, este mecanismo biológico não é suficiente para estancar a hemorragia, sendo necessário recorrer a cuidados hospitalares.(36,37)



Figura 4.1: Lesão vascular. Adaptado de World Federation of Hemophilia (74).

4.1.1 Vasoconstrição

Logo após a lesão, o sistema vascular responde através da constrição, quer ao nível do vaso lesado quer ao nível dos vasos mais próximos. Este *feedback* imediato permite ao organismo reduzir o fluxo sanguíneo na zona ferida, contribuindo para o início de todo o processo hemostático. Esta vasoconstrição para além de diminuir o fluxo sanguíneo no local da lesão contribui, também, para que os lados opostos do endotélio vascular se mantenham juntos, permitindo assim uma adesão por contacto.(35,37)

O encerramento permanente do vaso através da constrição e da agregação plaquetária por contacto apenas acontece na microcirculação, devido ao calibre dos vasos ser bastante pequeno. O processo hemostático, contudo, não se encontra finalizado por aqui. Posteriormente a hemorragia cessa apenas graças a dois processos interdependentes que ocorrem em série: a formação de um tampão de plaquetas e a coagulação sanguínea.(37)



Figura 4.2: Vasoconstrição. Adaptado de World Federation of Hemophilia (74).

4.1.2 A contribuição das plaquetas

A coagulação do sangue é um processo que consiste na transformação do sangue líquido numa estrutura sólida aderente ao local da lesão, denominada *coágulo* (*trombo*, se for um coágulo patogénico) cuja constituição principal é um polímero de *fibrina*. No entanto, muito antes da estabilização desta estrutura com o auxílio da fibrina, ocorrem outros mecanismos que contribuem, também eles, para a formação do tampão hemostático final e conseqüentemente para suspender a hemorragia. Após a vasoconstrição, o segundo mecanismo de defesa a ser acionado é a ativação plaquetária.(37)

As plaquetas são estruturas celulares produzidas na medula óssea que circulam livremente por todo o sistema vascular. São elementos que derivam da fragmentação do citoplasma de uma das maiores células do corpo humano, o *megacariócito*, e estimando-se que uma só célula seja capaz de originar desde 1000 a 5000 plaquetas. O processo de produção das plaquetas através das células tronco (*stem cells*) dura em média cerca de 10 dias. (35)

Do ponto de vista estrutural, as plaquetas são células muito pequenas, sem núcleo, em forma de disco e possuem glicoproteínas na superfície membranar que são relevantes para

as reações de adesão e agregação, que precedem a hemostase primária. Em situações não patológicas, a concentração plaquetária sanguínea ronda as 250×10^9 plaquetas/L. As plaquetas contêm, no interior, três tipos de grânulos que transportam vários moduladores dos processos hemostáticos: os grânulos *densos*, os grânulos α e os *lisossomas*. Os grânulos α são os mais numerosos e transportam no seu interior o *fator antagonista da heparina* (PF4), o *fator de crescimento derivado das plaquetas* (FCDP), a β -*tromboglobulina*, o *fibrinogénio*, o *fator de von Willebrand* (FVW) e outros fatores da coagulação. Os grânulos densos são menos frequentes e transportam *adenosina difosfato* (ADP), *adenosina trifosfato* (ATP), *5-hidroxitriptamina* (5-HT ou serotonina) e *cálcio*. Por último, os lisossomas transportam *enzimas hidrolíticas* e *peroxissomas* que transportam por sua vez a catalase (enzima essencial na decomposição do peróxido de hidrogénio).(35)

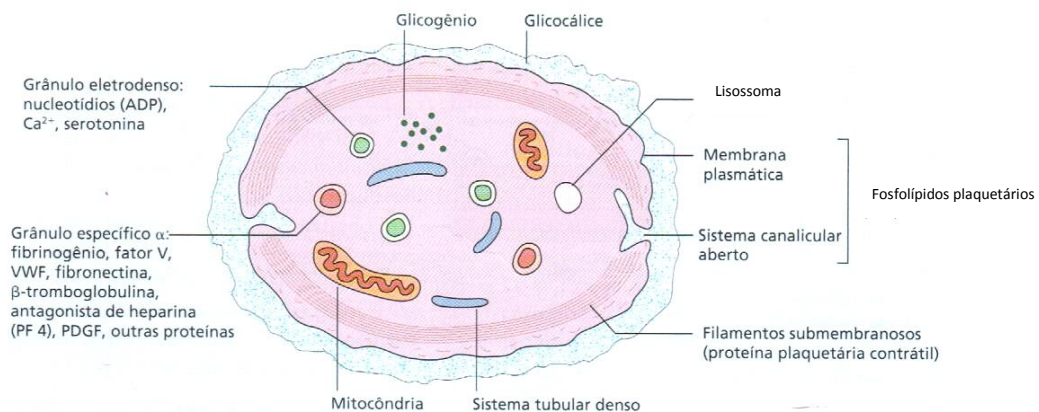


Figura 4.3: A ultraestrutura das plaquetas. Adaptado de *Essential Haematology* (2006) (35).

Do ponto de vista funcional, as plaquetas têm como principal função a formação de um tampão durante a resposta hemostática à lesão vascular. A produção, crescimento e maturação das mesmas são processos mediados por uma hormona glicoproteica produzida no fígado e nos rins designada por *trombopoietina*. Esta hormona tem a capacidade de incrementar o número de megacariócitos que entram em maturação para produzirem plaquetas. As plaquetas possuem à superfície recetores que se ligam à trombopoietina em circulação, de forma a autorregular os níveis de produção das mesmas. De referir que em casos patológicos, tais como na trombocitopenia devido a aplasia medular, a trombopoietina apresenta níveis plasmáticos elevados.(35)

A retenção das plaquetas nos locais de lesão é um processo que requer interações muito específicas como a interação plaqueta-parede vascular (**adesão**) e a interação plaqueta-plaqueta (**agregação**).⁽³⁷⁾

O processo de **adesão**, na parede do vaso, não ocorre no endotélio no seu estado normal. Após a lesão vascular, a parede endotelial, que serve de revestimento ao interior dos vasos, fica lesada e expõe as fibras de colagénio que a constituem.⁽³⁷⁾

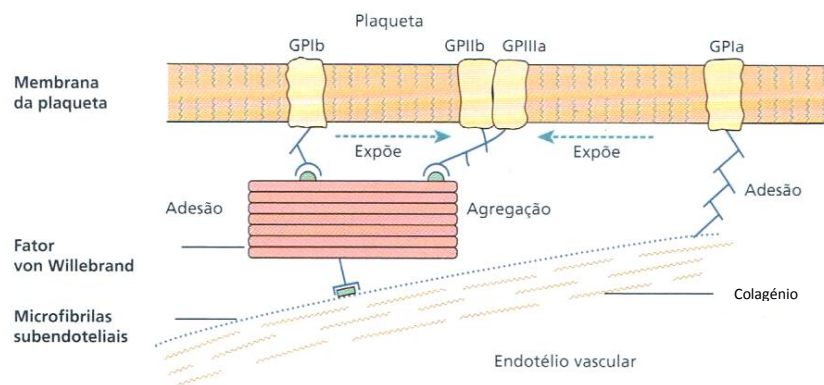


Figura 4.4: Adesão plaquetária. Adaptado de *Essential Haematology* (2006) (35).

O FvW é uma proteína plasmática segregada pelas células endoteliais que se liga às fibras de colagénio através de uma das extremidades e vai ligar a sua extremidade oposta a uma glicoproteína (GP) de superfície da plaqueta (GPIb), contribuindo para a sua adesão ao endotélio. Como se pode observar na figura 4.4, esta ligação expõe o complexo GPIIb/GPIIIa ao fibrinogénio e ao FvW que contribui para a agregação plaquetária. A GPIa é por si própria a responsável pela ligação direta das plaquetas ao colagénio.⁽³⁵⁾

A combinação sequencial dos ligandos com os seus recetores desencadeia uma cascata de eventos que vão resultar na **ativação da plaqueta**. Os eventos seguintes levam à mudança de conformação e à libertação do conteúdo das plaquetas. Os grânulos libertados contêm vários mediadores como o ADP, ATP, cálcio, serotonina, etc., que ao ligarem-se aos seus recetores na superfície das plaquetas, vão promover uma série de alterações ao nível do metabolismo e da forma das mesmas. Este mecanismo permite que mais plaquetas adiram às plaquetas que já se encontram no local, desencadeando outro processo denominado **agregação plaquetária**, que rapidamente contribui para a formação de um rolhão de plaquetas no interior do vaso.⁽³⁷⁾

Os mediadores químicos libertados pelos grânulos das plaquetas não são os únicos a estimular a adesão e agregação plaquetária. A adesão da plaqueta induz a síntese *de novo* do tromboxano A₂ (TXA₂) a partir do ácido araquidónico libertado da membrana de fosfolípidos da plaqueta. As ciclooxygenases presentes no citoplasma produzem então o TXA₂ (a partir do ácido araquidónico) que é uma substância bastante lábil e diminui os níveis de adenosina monofosfato cíclico (cAMP). O TXA₂ para além de potenciar a agregação plaquetária, também tem um grande poder vasoconstritor(35).

Como qualquer mecanismo, também a produção do TXA₂ é regulada e é, por sua vez, inibida por substâncias que aumentam o cAMP, nomeadamente a prostaglandina prostaciclina (PGI₂), que é produzida pelas células endoteliais do vaso sanguíneo. Como se pode observar na figura 4.5, esta prostaglandina tem como função evitar a produção do TXA₂, contribuindo para diminuir a agregação plaquetária e evitar a deposição de plaquetas no endotélio vascular normal.(35)

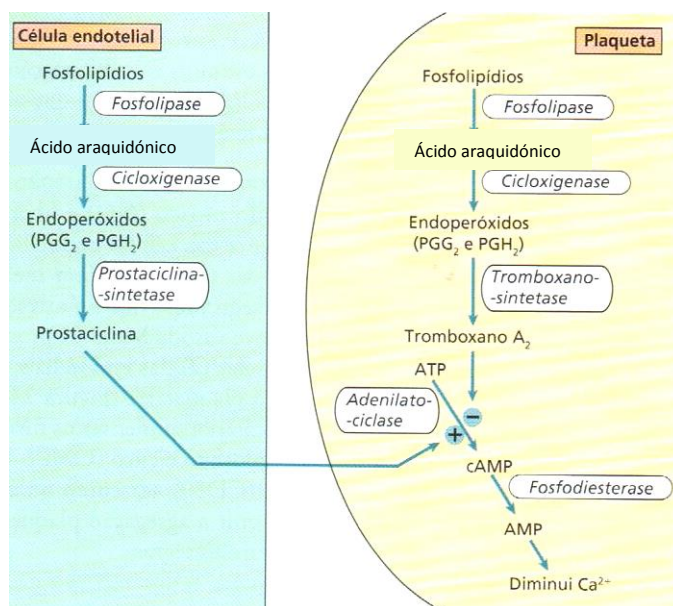


Figura 4.5: Produção de tromboxano A₂ e prostaciclina. Os efeitos opostos destas substâncias são mediados pela concentração de cAMP. Adaptado de *Essential Haematology* (2006) (35).

O recrutamento de plaquetas, altamente amplificado pelo ADP e pelo TXA₂, promovem o aparecimento de plaquetas em número suficiente para cobrir toda a área lesada. Neste tampão formado, as plaquetas constituintes estão completamente desgranuladas, aderentes umas às outras e estabilizadas por uma rede de fibrina. O processo que se inicia de seguida é a **retração do coágulo** graças aos filamentos de actina e miosina da plaqueta. Este processo de retração é mediado pelo recetor GPIIb/IIIa que

promove a ligação entre os filamentos de actina e os filamentos de fibrina da superfície da plaqueta.(35)

4.1.3 O processo de coagulação

A coagulação sanguínea é um processo biológico que resulta da conversão do fibrinogénio plasmático solúvel num coágulo de fibrina insolúvel. A coagulação ocorre normalmente no local da lesão, em volta do tampão de plaquetas, e a formação do coágulo tem como objetivo reforçar e sustentar o tampão inicial, solidificando o sangue que extravasa para fora do vaso.(37)

A sequência dos eventos, que acontecem durante o processo de coagulação, encontra-se representada na figura 4.6 e será descrita ao longo deste texto.

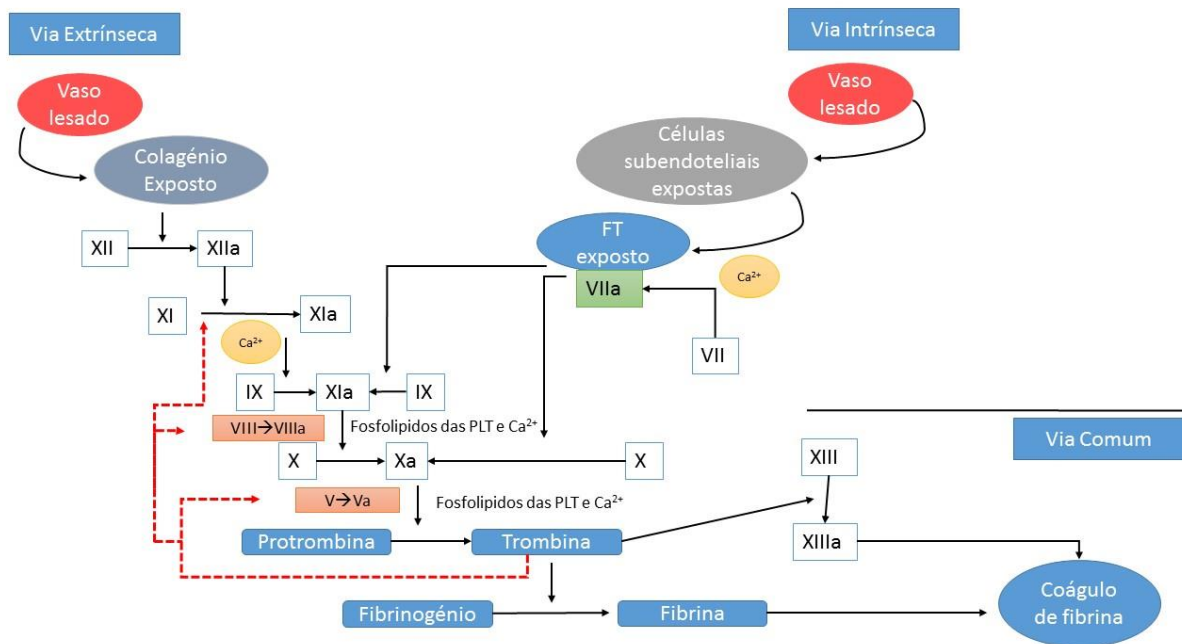


Figura 4.6: Cascata da coagulação. FT- fator tecidual; V, VII, VIII, IX, X, XI, XII e XIII- fatores de coagulação na forma inativa; Va, VIIa, VIIIa, IXa, Xa, XIa, XIIa e XIIIa- fatores de coagulação na forma ativa; PLT- plaquetas; linha a tracejado representa os pontos de regulação deste sistema pela trombina. Adaptado de *Essential Haematology* (2006) e *Human Physiology: The Mecanism of Body Function* (2001)(35,37).

No local da lesão vascular, as primeiras plaquetas a chegar começam a revestir a zona lesada. Simultaneamente a hemostase secundária (que implica proteínas da coagulação e uma série de reacções enzimáticas) e os seus fatores procoagulantes entram em atividade. Este processo, designado de cascata da coagulação, consiste num sistema biológico de

amplificação, que culmina na formação de trombina, através de duas vias: a *via extrínseca* e a *via intrínseca*. A via extrínseca é assim denominada por necessitar, para a sua ativação, de um elemento celular externo ao sangue, e a via intrínseca é por sua vez assim designada porque tudo o que lhe é necessário se encontra presente no sangue.(37)

A via extrínseca tem o seu início com o fator tecidual (FT ou fator III) que é produzido pelas células subendoteliais e que fica exposto quando a parede vascular é lesada (figura 4.6). O sangue, ao entrar em contacto com a parede do vaso, vai permitir que o FT, na presença de cálcio, se ligue ao fator VII fazendo com que este último passe à sua forma ativa (VIIa). Juntos formam o complexo FT-VIIa que vai catalisar a ativação do fator X para Xa. É neste ponto, que as duas vias da cascata da coagulação se juntam. Por outro lado, o complexo do FT-VIIa catalisa ainda a reação de ativação do fator IX, contribuindo indiretamente para aumentar a fração de Xa.(37)

A via intrínseca tem o seu início a partir de outra proteína do sangue, o fator XII, que ao entrar em contacto com as fibras de colagénio (expostas pela lesão) assume a sua forma ativa (XIIa). Após esta etapa, a via intrínseca transforma-se numa sequência de reações, em que cada fator produzido serve de catalisador para a reação seguinte até que as duas vias acabam por convergir uma com a outra. Assim sendo, o fator XIIa vai catalisar a transformação do fator XI em fator XIa, este último vai catalisar também ele a ativação do fator IX que por sua vez (e associado ao fator VIIIa, aos fosfolípidos das plaquetas e ao Ca^{2+}) vai contribuir para a formação de mais Xa, dando início à via comum.(35,37)

O cofator VIII e fator IX desempenham um papel importante no processo da coagulação que pode ser observado através de duas patologias conhecidas: a hemofilia A e hemofilia B. A hemofilia A caracteriza-se por ser uma patologia ligada à deficiência/ausência do fator VIII e a hemofilia B está ligada à deficiência/ausência do fator IX. Em ambos os casos, a ausência destas proteínas plasmáticas é responsável por hemorragias de grande escala. Este tipo de patologias estão ligadas ao património genético, ou seja, a transmissão ocorre de pais para filhos.(38)

No fim de ativado o fator X para Xa, também ele atua como fator enzimático para a produção de trombina. Em conjunto com o Ca^{2+} , o fator Va, os fosfolípidos das plaquetas e o fator Xa vão formar um complexo com atividade enzimática denominado *protrombinase*. Este complexo tem a função de transformar a protrombina em trombina. A trombina produzida tem como função hidrolisar o fibrinogénio em monómeros de

fibrina que se ligam uns aos outros através de pontes de hidrogénio, formando polímeros insolúveis que vão estabilizar o coágulo.(35)

Observando a figura 4.6, é de notar, ainda, a presença de um outra proteína plasmática, o fator XIII, que é ativado pela trombina na presença de cálcio. O fator XIIIa vai ajudar a estabilizar os filamentos de fibrina através da formação de ligações covalentes.(35)

Por fim, mas não menos relevante, importa realçar o contributo do cálcio. Este ião, que está presente em grande parte dos mecanismos biológicos, também tem uma contribuição relevante na cascata da coagulação. Excetuando as duas primeiras etapas, quer da via extrínseca quer da via intrínseca, o cálcio contribui para a promoção ou atua como cofator de todas as reações enzimáticas envolvidas. Pode afirmar-se que, na ausência de cálcio, a ativação da coagulação não acontece por nenhuma destas vias.(20)

Tabela 1: Lista dos fatores envolvidos na cascata da coagulação. HMWK- cininogénio de alto peso molecular. Adaptado de Guia técnico Labtest (coagulação) 2009 e Essential Haematology (2006)(35,39).

Fator	Nome
Fator I	Fibrinogénio
Fator II	Protrombina
Fator III	Tromboplastina ou fator tecidual
Fator IV	Cálcio
Fator V	Ativador da protrombina
Fator VII	Proconvertina
Fator VIII	Fator anti-hemofílico
Fator IX	Fator de Christmas
Fator X	Fator de Stuart-Prower
Fator XI	Antecedente tromboplastínico do plasma
Fator XII	Fator de Hageman (contato)
Fator XIII	Fator estabilizador da fibrina Pré-caliceína (fator Fletcher) HMWK (fator Fitzgerald)

4.1.4 Anticoagulantes fisiológicos

Os sistemas anticoagulantes biológicos representam mais um aspeto de como o corpo humano se comporta para atingir o equilíbrio. Da mesma forma que a prostaglandina prostaciclina anteriormente descrita inibe a agregação plaquetária, também existem mecanismos internos que vão interferir ao nível da formação do coágulo, daí a designação de anticoagulantes.

Segundo *Guyton et Hall, em Tratado de Fisiologia Médica 11ª Edição*, existem três tipos de fatores que previnem a coagulação no sistema vascular normal: 1- *fatores da superfície endotelial*; 2- *a ação antitrombina da fibrina e da antitrombina*; 3- *a heparina*.(20)

Os **fatores da superfície endotelial** são provavelmente os mais importantes para prevenir a coagulação em condições normais, sendo considerados os seguintes: suavidade (*smoothness*) das células endoteliais, que permite evitar a ativação por contacto da cascata da coagulação; *camada de glicocálice* do epitélio, que é um mucopolissacarídeo adsorvido às células endoteliais e tem como função repelir os fatores de coagulação, impedindo a ativação de todo o sistema; *trombomodulina*. A trombomodulina é um recetor que se encontra à superfície das células endoteliais e que tem a capacidade de se ligar à trombina diminuindo a sua fração livre em circulação. Esta ligação da trombina-trombomodulina não só atrasa todo o processo de coagulação como também tem a capacidade de ativar outra proteína plasmática, a *proteína C*. A proteína C uma vez ativada vai exercer o seu efeito anticoagulante através da inativação dos fatores Va e VIIIa.(20,35)

Os elementos que têm a capacidade de remover a trombina do organismo também são considerados potentes agentes anticoagulantes, sendo os mais importantes do grupo as *fibras de fibrina* e a *antitrombina*. O processo normal de formação do coágulo supõe todas as etapas anteriormente descritas, e a trombina produzida, estabilizada pela rede de fibrina, adere à superfície do coágulo. A pequena percentagem de trombina, que não fica adsorvida ao coágulo em formação, liga-se rapidamente à antitrombina, que vai por sua vez bloquear o efeito da trombina sobre o fibrinogénio.(20)

A *heparina* é outra substância endógena presente à superfície das células endoteliais que tem a capacidade de se comportar como agente anticoagulante. Em condições fisiológicas normais, a concentração de heparina no sangue é baixa e por isso o seu efeito

só é notório em condições especiais. Ela é utilizada como anticoagulante mas em concentrações muito mais elevadas do que a sua concentração fisiológica normal.(20)

O mecanismo anticoagulante da heparina não pode ser considerado um mecanismo direto; para o efeito da heparina ser notório, esta molécula necessita da antitrombina. Uma vez presente no sistema, a heparina vai induzir a antitrombina a remover toda a trombina e outros fatores de coagulação, exercendo assim o seu efeito anticoagulante. Atualmente, a heparina é injetada no organismo e quando a sua concentração está em excesso, a ação da antitrombina é instantânea.(20)

Outras fontes bibliográficas, tais como *Essential Haematology (2006)* e *Human Physiology: The Mecanism of Body Function (2001)*, sugerem ainda a participação de outra proteína plasmática: o *inibidor da via do fator tecidual (TFPI)* que se liga com o complexo FT-VIIa. Esta ligação diminui o fator Xa livre e a produção de trombina fica assim toda a cargo da via intrínseca da coagulação. O TFPI é uma proteína plasmática produzida pelas células endoteliais, está presente no plasma e nas plaquetas, e a sua acumulação no local da lesão é devida à ativação plaquetária.(35,37)

4.1.5 O sistema fibrinolítico

A fibrinólise também é considerada uma resposta hemostática normal à lesão vascular.(20)

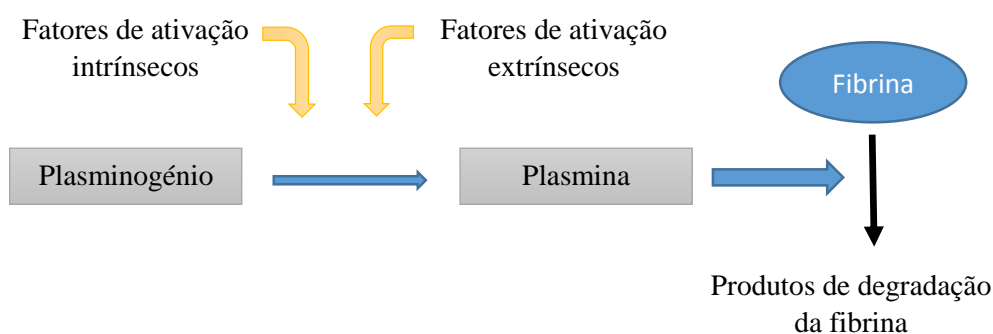


Figura 4.7: Representação esquemática do sistema fibrinolítico. Adaptado de *Essential Haematology (2006)*(35)

O sistema fibrinolítico representa mais um processo de controlo do mecanismo da coagulação, atuando através da dissolução da rede de fibrina. O papel deste sistema consiste na conversão do *plasminogénio* (proenzima plasmática) em *plasmina*, que se caracteriza por ser uma enzima proteolítica com capacidade para dissolver a rede de fibrina. Esta conversão é amplamente ativada pela presença do *ativador tecidual do plasminogénio* (tPA ou TPA). O tPA é uma serina-protease produzida pelas células

endoteliais que tem a capacidade de se ligar à fibrina, aumentando a sua capacidade de ativar a transformação do plasminogénio em plasmina. A plasmina hidrolisa a fibrina em produtos de degradação, promovendo a destruição do coágulo. Por outro lado, a fibrinólise é limitada pela presença do *inibidor da fibrinólise ativado pela trombina* (TAFI), que previne a ligação do plasminogénio ao coágulo de fibrina. O tPA é inativado pelo *inibidor do ativador do plasminogénio* (PAI) e a plasmina circulante é inativada pela α -2 antiplasmina e α -2 macroglobulina. Estes mecanismos evitam a destruição generalizada do fibrinogénio e de outros fatores da coagulação sensíveis à plasmina. Hoje em dia, através da engenharia genética, é possível a produção industrial do tPA que, ao ser inserido no sistema vascular com o auxílio de um cateter, é eficiente na ativação do plasminogénio, que por sua vez é responsável pela dissolução dos coágulos intravasculares.(20,35,40)

4.2 Testes laboratoriais para o estudo da hemostase

Uma hemostase defeituosa pode levar a complicações trombóticas ou hemorrágicas, associadas a distúrbios vasculares, a uma função plaquetária defeituosa ou ainda a um processo de coagulação ineficaz. A nível laboratorial, existem testes simples que permitem uma avaliação dos componentes plaquetários bem como dos componentes da parede vascular e da cascata da coagulação, e que possibilitam monitorizar a função hemostática do sangue.(35)

A avaliação laboratorial de um paciente do ponto de vista da hemostase inicia-se por testes de *screening* que detetam alterações ao nível da cascata da coagulação.

Embora a cascata da coagulação não reflita de forma exata o que se passa *in vivo*, é nela que os laboratórios se baseiam para efetuar os testes da coagulação *in vitro*. Estes testes de rastreio vão fornecer uma avaliação das vias extrínsecas, intrínsecas e comum da coagulação e também da conversão final do fibrinogénio em fibrina. Na prática médica, a utilização destes testes é bastante vantajosa pois auxilia o corpo clínico no diagnóstico, nos ajustes terapêuticos e nas tomadas de decisões.(35)

Os fatores da coagulação são comumente avaliados pelo tempo de protrombina (TP) e pelo tempo de tromboplastina parcial ativada (APTT), que são considerados testes de diagnóstico para distúrbios da coagulação bem como testes laboratoriais para monitorizar os doentes sob terapêutica anticoagulante(35).

Outros testes como o tempo de trombina (TT) e a quantificação de fibrinogénio também nos fornecem informação para o diagnóstico de distúrbios da coagulação.(35)

Atualmente, as técnicas analíticas para as determinações hematológicas laboratoriais estão completamente automatizadas de forma a poder analisar um elevado número de amostras e fornecer resultados fiáveis para auxiliar no manuseamento do doente.

4.2.1 Tempo de protrombina

O TP ou tempo de *Quick*, desenvolvido por *Armond Quick* em 1935, é um teste que mede a via extrínseca e a via comum, através da medição dos fatores VII, X, V, da protrombina (II) e do fibrinogénio (I). Relembrando o processo de coagulação anteriormente descrito, o fator tecidual (também conhecido como tromboplastina ou fator III) vai formar um complexo juntamente com o fator VII, que é dependente de cálcio. Este complexo inicia a série de eventos em cascata que culminam na formação do complexo ativador da protrombina, que é composto pelo fator Xa, Va, fosfolípidos da membrana da plaqueta e cálcio (figura 4.6). Este complexo promove a transformação da protrombina em trombina e esta, por sua vez, participa na transformação do fibrinogénio em fibrina que é macroscopicamente observada pela formação de um coágulo.(41)

O TP é um teste realizado *in vitro*, adicionando ao plasma descalcificado pela adição de citrato, um excesso de tromboplastina (que faz o papel de FT). Considerando que a protrombina é convertida em trombina num tempo uniforme, a adição de cálcio à amostra, produz a coagulação do sangue. Do ponto de vista analítico, o tempo que decorre entre a adição do cálcio e a formação do coágulo é denominado de TP.(39)

O resultado do TP é registado em segundos e o valor normal é cerca de 10 a 14 segundos. O TP é utilizado na clínica para monitorizar os AVK e o resultado do TP deve ser expresso em segundos e através do INR (a expressão do valor do TP em percentagem é considerada obsoleta e não deve ser usada para a monitorização dos AVK).(42,43)

4.2.2 INR

Como nos laboratórios de todo o mundo são utilizadas diferentes preparações de tromboplastina, a Organização Mundial de Saúde (OMS) preconizou a utilização de uma Relação Internacional Normalizada (***International Normalized Ratio, INR***) para padronizar mundialmente o resultado obtido do teste de TP.(39)

O INR é calculado a partir de uma relação de tempos entre o TP do doente e o TP do controlo normal, elevado ao valor do índice de sensibilidade internacional (ISI), que corrige a “sensibilidade” da tromboplastina utilizada em cada laboratório, em relação a uma tromboplastina padrão primária da OMS. Sendo assim, o INR não é nada mais do que o TP aferido a padrões mundiais.(39)

$$INR = \left(\frac{TP \text{ do doente}}{TP \text{ do controlo normal}} \right)^{ISI}$$

O valor de INR é diretamente influenciado pelo ISI, que é um indicador de qualidade da tromboplastina utilizada. O ISI deve ser fornecido pelo fabricante e o seu valor situa-se habitualmente entre 1,0 e 2,0. Num indivíduo normal que não esteja anticoagulado, o valor do INR é cerca de 1 (0.9-1.3).(4,20,39)

Posto isto, o TP/INR são utilizados para monitorizar a eficácia dos AVK (nomeadamente a varfarina e o acenocumarol). Como atrás referido, os derivados da cumarina são fármacos que interferem com o processo natural da coagulação, inibindo a função da vitamina K. De referir que a monitorização dos AVK pelo TP é teoricamente imperfeita porque o TP avalia os fatores VII, X, V, II e I, e os fatores pró-coagulantes vitamina K-dependentes são os fatores II, VII, IX e X. Assim, o TP é influenciado pelo fator V (não dependente da vitamina K) e não avalia o fator IX que é dependente da vitamina K. O objetivo da terapêutica com AVK nos doentes é manter um equilíbrio quase perfeito entre a prevenção dos coágulos e das hemorragias excessivas o que requer uma monitorização rigorosa. Segundo o respetivo RCM, para a maior parte das situações clínicas, o valor alvo de INR preconizado situa-se entre 2.0 e 3.0 (INR alvo=2.5), salvo algumas exceções tais como os pacientes com próteses valvulares mecânicas cardíacas (INR entre 2.5-3.5, com INR alvo=3.0). Importa referir que quanto mais elevado for o valor de INR mais anticoagulado está o doente.(4,7,41,43,44)

A inexistência de uma dose *standard* de AVK torna necessário proceder a ajustes regulares nas doses individualizadas. Ao longo do tratamento, cada indivíduo pode necessitar de doses diferentes que devem ser corrigidas no menor espaço de tempo possível de modo a manter o INR dentro dos valores alvo referidos, evitando-se assim complicações hemorrágicas e trombóticas. Um parâmetro relevante para avaliar a relação custo benefício do tratamento com AVK é o *time in therapeutic range* (TTR), que é o tempo em que o doente permaneceu no intervalo terapêutico indicado para a sua patologia. O limiar mínimo para se conseguir uma relação risco/benefício satisfatória é um TTR $\geq 65\%$.(43,45)

4.2.3 Tempo de tromboplastina parcial ativada

O **APTT** mede a via intrínseca e a via comum da coagulação sanguínea, avaliando os fatores XII, XI, IX, VIII, X, V, II, I, a précalicreína e o cininogéneo de alto peso molecular (HMWK) (representados na tabela 1). Este teste avalia a via intrínseca da coagulação porque o fator VII não é ativado e a formação da fibrina inicia-se pela fase de contacto.(4,35,41)

O **APTT** corresponde ao tempo medido *in vitro*, entre a adição de cálcio e a coagulação do plasma, na presença de um fator de contacto e adição de fosfolípidos. Para a realização desta análise, um ativador da fase de contacto é colocado em excesso, o que vai provocar a ativação do fator XII e sequencialmente a ativação do fator X. O fator Xa vai então entrar na via comum, e na presença do fator Va e dos fosfolípidos, vai promover a transformação da protrombina em trombina, contribuindo para a formação final de fibrina. A composição fosfolipídica dos reagentes do **APTT** é variável, o que vai ter influência na sensibilidade dos reagentes às deficiências dos fatores da coagulação e aos inibidores, tais como a heparina e os anticoagulantes lúpicos. Desta forma, os resultados do **APTT** variam entre laboratórios. O resultado do **APTT** é dado em segundos e deve ser comparado com o valor do controlo normal do laboratório onde o teste é realizado (o valor de referência é o controlo normal ± 5 segundos), devendo cada laboratório estabelecer o seu intervalo de referência.(4,39,42,46)

O **APTT** é utilizado na clínica para a monitorização da heparinoterapia quando se utiliza HNF. O **APTT** não está indicado para a monitorização da HBPM.(42,46)

4.2.4 Tempo de trombina

O tempo de trombina (**TT**) é sensível à deficiência de fibrinogénio (concentração ou efeito do fibrinogénio) ou à inibição da trombina devido à presença de substâncias inibidoras (produtos de degradação do fibrinogénio/fibrina e a heparina que é uma antitrombina). Para a realização deste teste, adiciona-se ao plasma com citrato uma solução de trombina bovina que vai atuar no fibrinogénio e promover a formação do coágulo de fibrina, sendo medido o tempo necessário para a formação do coágulo. O tempo de formação deste coágulo é cerca de 15 a 19 segundos em plasmas normais (um $TT \geq 20$ segundos é decididamente anormal) e o **TT** pode estar prolongado quando há ativação do sistema fibrinolítico ou na presença de alguns anticoagulantes. O **TT** é considerado anormal quando as concentrações de fibrinogénio estão abaixo de 70-100 mg/dL.(35,42,47,48)

5. Trombose e Embolia: causa de doenças cardiovasculares

As doenças cardiovasculares (DCV) são ainda a principal causa de morte a nível mundial. Sendo uma epidemia global, as DCV são consideradas bastante disseminadas, silenciosas, incapacitantes e por vezes destrutivas. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), estima-se que no ano de 2012 morreram cerca de 17,5 milhões de pessoas no mundo devido a DCV, representando aproximadamente cerca de 31% no total das mortes mundiais(49).

Com a evolução dos tempos e das sociedades as condições de vida vão-se alterando e diversos fatores como a globalização maciça, o envelhecimento populacional e a crescente urbanização têm vindo a ganhar peso para a ocorrência de eventos do foro cardiovascular.(49)

Dados recentes da OMS mostram que mais de $\frac{3}{4}$ das mortes por DCV ocorreram em países com médio e baixo rendimento e pouco mais de $\frac{1}{4}$ ocorreram nos países com maiores posses económicas, levando este facto a diferenças na frequência e no desenvolvimento das doenças cardiovasculares entre países(49). Esta constatação levanta sérias questões, nomeadamente quanto à legitimidade do aumento da incidência das DCV com a diminuição dos rendimentos sociais.

As DCV, do ponto de vista fisiológico, são causadas por alterações patológicas ao nível do aparelho circulatório (coração, vasos sanguíneos e sangue) e abrangem uma vasta lista de doenças, tais como a doença cardíaca coronária, doença cerebrovascular, hipertensão arterial, doença arterial periférica, doença cardíaca reumática, doença cardíaca congénita, insuficiência cardíaca, TVP e TEP.(40)

Neste capítulo, serão abordados apenas os processos fisiopatológicos associados à trombose e embolia como fatores predisponentes da DCV.

5.1 Fisiopatologia da trombose

Designa-se por *trombose* o processo de formação de uma massa sólida no interior de um vaso sanguíneo (ou coração) de um ser vivo, sendo este coágulo anómalo designado *trombo*. Do ponto de vista etiológico, predisõem à trombose um conjunto de acontecimentos como anomalias na parede vascular, alterações do fluxo sanguíneo e alterações dos constituintes sanguíneos, designado genericamente por **tríade de Virchow**.(40)

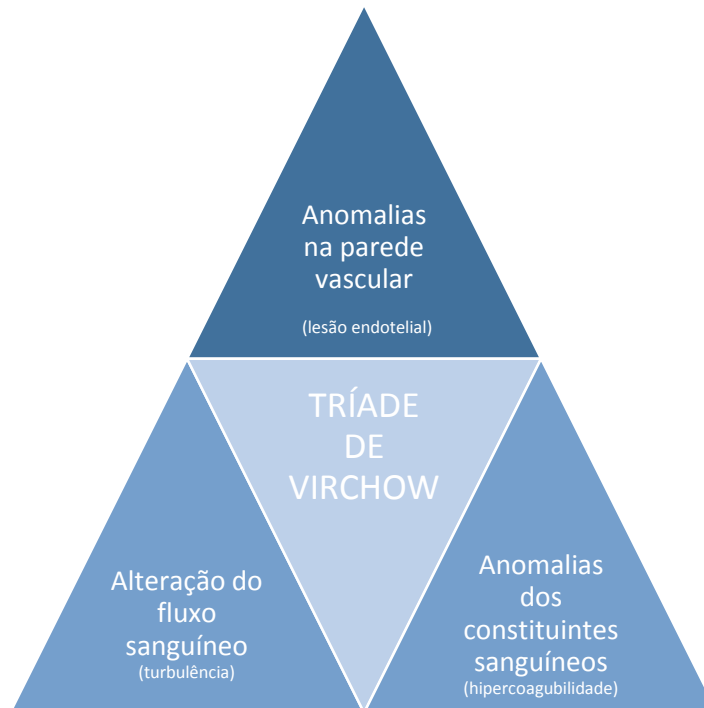


Figura 5.1: Representação esquemática da Tríade de Virchow. Adaptado de *Fisiopatologia-Fundamentos e Aplicações* (2013)(40).

Para que ocorra a formação do trombo, é necessário que esteja presente pelo menos uma das três condições representadas na figura 5.1. O trombo formado é constituído por camadas de células sanguíneas e por uma rede de fibrina (conforme descrito no capítulo 4) e distingue-se do coágulo pois este último não está organizado em camadas e também é menos aderente às paredes vasculares.(40)

Existem diferentes tipos de trombo, em função dos vasos em que se originam. O *trombo arterial* é formado nas artérias, constitui a principal causa de oclusão das artérias de médio e grande calibre, e é responsável pela ocorrência de AVC e de EAM. O *trombo venoso* forma-se no sistema venoso, em locais de estase venosa e de fluxo sanguíneo turbulento. Como no sistema venoso a drenagem é feita graças ao funcionamento de

válvulas que contrariam a força da gravidade, nas situações em que estas últimas não estão em plena atividade, pode ocorrer um processo patológico designado *trombose venosa*.(40)

A *flebotrombose* ou TVP é uma trombose que ocorre ao nível das veias profundas e inicia-se num vaso sem sinais inflamatórios prévios. Nesta situação, os trombos formados podem soltar-se da parede vascular e deslocar-se através do sangue até aos pulmões. Outro tipo de trombose com bastante prevalência, principalmente a nível hospitalar, é a *tromboflebite*. Trata-se de uma trombose venosa superficial (TVS), caracterizada por ser um processo trombótico secundário que ocorre nas veias superficiais.(40)

Por último, outra situação bastante grave e frequentemente fatal é a CID. Esta patologia caracteriza-se pela formação de pequenos trombos por todo o sistema da microcirculação e tem como principal consequência a diminuição da perfusão tecidual que culmina num estado de choque.(40)

A terapêutica anticoagulante, descrita no capítulo 3, tem como objetivo a inibição dos processos de génese dos trombos no sistema vascular (a nível terapêutico e profilático), contribuindo assim para a melhoria do estado de saúde e bem-estar do doente hospitalizado ou em ambulatório.(10)

5.2 Fisiopatologia da embolia

O processo de embolia corresponde à oclusão de um vaso por ação de uma massa sólida, líquida ou gasosa que é designada de *êmbolo*. O êmbolo é uma estrutura com origem em determinado local do sistema vascular e capacidade de se deslocar através da circulação sanguínea. Consoante o tipo de massa que obstrói o vaso, considera-se uma tromboembolia, embolia gasosa, embolia gordá, embolia ateromatosa, embolia tumoral e embolia amniótica.(40)

A tromboembolia ocorre quando um êmbolo é formado a partir de um trombo que se fragmenta. Este êmbolo passa a viajar pela circulação sanguínea, tendo apenas como obstáculo o calibre dos vasos por onde passa.(40)

Os êmbolos mais frequentes são formados no sistema venoso em particular nas TVP dos membros inferiores. Depois de formados, estes êmbolos vão provocar a obstrução da circulação arterial pulmonar, levando à ocorrência do *tromboembolismo pulmonar*. Como o próprio nome indica a *embolia gasosa* caracteriza-se pela formação de bolhas de ar que

vão atuar da mesma forma que os êmbolos trombóticos; a *embolia gorda* acontece após traumatismos no tecido adiposo, soltando-se pequenas quantidades de tecido que vão obstruir os vasos; a *embolia ateromatosa* ocorre do destacamento de material constituinte das placas de ateroma e tem capacidade de oclusão; a *embolia tumoral* deve-se à formação de êmbolos a partir de massas tumorais sólidas e por fim a *embolia amniótica* é um processo que pode ocorrer no momento do parto, quando se dá a passagem de líquido amniótico para a circulação venosa da mãe.(40)

6. Os novos anticoagulantes orais

O aumento da incidência das doenças tromboembólicas, devido a uma predisposição genética e/ou fatores ambientais, afeta cada vez mais a vida dos doentes. As terapias anticoagulantes convencionais, utilizadas durante décadas no combate a estes distúrbios, estão associadas a algumas limitações práticas e farmacológicas, nomeadamente ao nível das interações medicamentosas e alimentares (AVK), da constante monitorização laboratorial (AVK) assim como da administração por via parentérica (heparinas). Contudo, estes fármacos têm, ainda, o seu lugar garantido como anticoagulantes, sobretudo por se tratar de moléculas cuja estrutura e farmacocinética são sobejamente conhecidas e o corpo clínico saber bem manuseá-los.(6,7,31)

O flagelo mundial das doenças tromboembólicas e as limitações das terapias clássicas promoveram o interesse no desenvolvimento de novos agentes anticoagulantes, que têm como alvo elementos específicos da cascata da coagulação(2). Passados poucos anos do início da pesquisa, existem já alguns fármacos, que são diariamente sujeitos a testes e ensaios em todo o mundo, e que vão sendo progressivamente aprovados para uso clínico.(19,33,34)

Estas novas moléculas oferecem vantagens na prática clínica em relação aos tradicionais AVK (varfarina e acenocumarol) e heparinas, mas contudo é necessário entender a farmacologia e farmacocinética de cada um, a fim de encontrar o fármaco apropriado para uma terapêutica segura e eficaz(8).

No que respeita ao mecanismo de ação, os NACOs podem ser divididos em dois grupos: os inibidores diretos do fator Xa e os inibidores diretos da trombina(2,8,32). De seguida, serão apresentados os dois mecanismos de ação, assim como as características farmacológicas e farmacocinéticas de cada molécula.

6.1 Medicação disponível em 2015

Os NACOs estão a ser progressivamente introduzidos no mercado internacional e português. Até à data, verifica-se no plano nacional a presença do **Pradaxa®** (dabigatrano etexilato), cuja AIM pertence à indústria Boehringer Ingelheim International GmbH; do **Xarelto®** (rivaroxabano) cuja AIM pertence à indústria farmacêutica Bayer Pharma; e ainda o **Eliquis®** (apixabano) cuja AIM está a cargo da empresa Bristol-Myers Squibb e Pfizer.(19,33,34,36)

Mais recentemente, foi introduzido no mercado internacional, com aprovação da agência americana *Food and Drug Administration* (FDA), a utilização de um quarto NACO cujo mecanismo de ação é semelhante ao apixabano e ao rivaroxabano(16). Este fármaco designa-se edoxabano e está comercializado no Japão, em alguns países europeus e americanos, sob o nome de **Savaysa®** pela farmacêutica japonesa Daiichi-Sankyo Company(8).

6.1.1 Dabigatrano etexilato

Perspetiva farmacológica

O dabigatrano etexilato é um pro-fármaco sem atividade farmacológica e a sua forma ativa, resultante da hidrólise enzimática, é o dabigatrano. Pradaxa® é a designação comercial do dabigatrano que é o único inibidor direto da trombina, atualmente comercializado. Trata-se de um fármaco que tem a capacidade de inibir de forma seletiva e reversível a fração livre e ligada da trombina, inibindo o processo normal de formação do coágulo.(3,8,32)

Estruturalmente o dabigatrano etexilato é uma molécula muito polar, fortemente básica, muito hidrofílica e sem biodisponibilidade oral, daí a necessidade da sua formulação sob a forma de pro-fármaco. Após a sua administração por via oral, este fármaco é rápida e completamente hidrolisado para a forma ativa no intestino, plasma e fígado.(2,32)

A incompleta absorção deste fármaco justifica a sua baixa biodisponibilidade oral (6-7%), e por isso o dabigatrano é formulado em cápsulas para reduzir a variabilidade de absorção. Por se tratar de uma molécula que é melhor absorvida em meio ácido, foi desenvolvida uma formulação com um núcleo de ácido tartárico de forma a contornar possíveis inconsistências a nível da absorção GI. Assim, este microambiente ácido vai

proporcionar uma melhor dissolução e absorção do fármaco, tornando-a independente de possíveis variações do pH gástrico.(2,8,32)

Com um perfil farmacocinético caracterizado pelo aumento rápido da concentração plasmática (de 0,5 a 2 horas após a administração) e uma semi-vida de cerca de 8 horas, o dabigatrano atinge o estado de equilíbrio ao fim de 3 dias depois da administração de múltiplas doses em voluntários saudáveis(2,32). Este fármaco circula no plasma com uma baixa ligação às proteínas plasmáticas (34-35%) e não é metabolizado pelo citocromo P450, pelo que não são esperadas interações farmacológicas com outros fármacos que sejam metabolizados por este sistema enzimático(33).

Esta molécula é predominantemente eliminada por via renal a uma velocidade de 100ml/min (que corresponde à taxa de filtração glomerular) daí a sua eliminação estar mais prolongada em idosos e em insuficientes renais, obrigando a ajustes terapêuticos.(32,33)

O fármaco não é metabolizado pelos sistemas microssomais hepáticos, mas no entanto, o dabigatrano é substrato da glicoproteína-P, que é um transportador de efluxo. Sendo substrato deste sistema de transporte, é expectável, que ocorram algumas interações com fármacos inibidores (amiodarona, verapamilo, claritromicina, cetoconazol, entre outros), o que provoca o aumento das concentrações plasmáticas do dabigatrano, e também com fármacos indutores (rifampicina, hipericão e carbamazepina), levando a uma redução da concentração plasmática do fármaco.(32,33)

Utilização Clínica

Segundo o respetivo RCM e de acordo com estudos realizados, o dabigatrano tem indicação para ser utilizado na prevenção primária de fenómenos tromboembólicos venosos em doentes adultos que foram submetidos a artroplastia eletiva total da anca ou artroplastia eletiva total do joelho. A dosagem de 220mg por dia de dabigatrano etexilato é recomendada para a maioria dos pacientes, enquanto que a dosagem de 150mg por dia está reservada para os doentes que tomam simultaneamente amiodarona, e por isso apresentam um maior risco hemorrágico, ou no caso de outras situações em que seja necessária a redução da dose.(3,33)

Comparativamente aos fármacos já disponíveis, o dabigatrano demonstrou ter uma eficácia semelhante à enoxaparina. Em estudos de fase III o dabigatrano (nas dosagens

de 220mg e 150mg) foi comparado com a enoxaparina em moldes diferentes. A dosagem de 40mg uma vez por dia foi utilizada como elemento de comparação no estudo RE-MODEL (depois da artroplastia total do joelho) e no estudo RE-NOVATE (depois da artroplastia total da anca). No estudo RE-MOBILIZE, o elemento de comparação foi a administração de 30mg de enoxaparina duas vezes por dia depois da artroplastia eletiva total do joelho. Depois da realização destes estudos, verificou-se que a eficácia dos dois tratamentos foi semelhante e que a ocorrência de hemorragia *major* não foi significativamente diferente. Posto isto, o dabigatrano foi aprovado na Europa e no Canadá para as indicações terapêuticas que hoje detém, por se mostrar vantajoso a nível da via de administração.(3)

Num estudo publicado pelo *The New England Journal of Medicine*, no ano de 2013, intitulado “*Extended Use of Dabigatran, Warfarin or Placebo in Venous Thromboembolism*”, foi comparada a utilização do dabigatrano com a varfarina e um grupo placebo no tratamento do TEV. O objetivo deste ensaio foi averiguar a eficácia do dabigatrano no tratamento do TEV, administrado numa dose diária fixa, sem necessidade de uma monitorização laboratorial tão rigorosa como a varfarina. Neste caso, o dabigatrano mostrou ser eficaz no tratamento do TEV, e apresentou menor risco de hemorragia *major* ou clinicamente relevante, comparativamente com a varfarina, revelando ser uma boa alternativa à terapêutica com os AVK.(14)

O dabigatrano foi ainda aprovado (no ano de 2011, em Portugal) para a prevenção do AVC e do embolismo sistémico em doentes que sofram de FA, que apresentem um ou mais fatores de risco, como por exemplo: AVC prévio, idade igual ou superior a 75 anos, insuficiência cardíaca sintomática, diabetes *mellitus* e hipertensão arterial.(50)

Sobredosagem

As doses de dabigatrano superiores às recomendadas vão expor o doente a um risco elevado de hemorragias. Em caso de suspeita de sobredosagem de um fármaco, a realização de testes laboratoriais pode ser crucial para o tratamento. Infelizmente, os NACOs padecem todos do mesmo problema: a falta de um antídoto que seja capaz de reverter a ação do fármaco. Como o dabigatrano tem uma ligação às proteínas plasmáticas (albumina) considerada baixa, as recomendações indicam que o sangue pode ser dialisado, contudo a experiência clínica, obtida através dos ensaios clínicos, é bastante limitada.(50)

Dado que a excreção do dabigatrano é predominantemente renal, deve ser mantida uma diurese adequada e deve ser realizado um tratamento de suporte adequado, em função dos critérios clínicos. Perante uma anticoagulação excessiva, pode ser necessário interromper o tratamento com dabigatrano. Poderá ainda ser considerada a administração de protrombina ativada ou fator VIIa recombinante, ou ainda, a administração de concentrados de fatores da coagulação. Os testes laboratoriais da coagulação (TP, APTT e TT) podem ajudar na monitorização do estado clínico mas não devem ser efetuados depois da utilização destes procedimentos para reversão do efeito do fármaco.(33)

6.1.2 Rivaroxabano

Perspetiva farmacológica

O rivaroxabano é um fármaco que inibe seletiva, reversível e diretamente o fator Xa. Como vimos anteriormente, o fator Xa é o ponto de junção das duas vias da cascata da coagulação e tem como função promover a transformação de protrombina em trombina. Os inibidores do fator Xa têm a capacidade de se ligar ao centro ativo deste fator, bloqueando a interação com o seu substrato natural (protrombina). A inibição do fator Xa provoca a inibição das duas vias da cascata da coagulação, o que prejudica a formação de trombina, e previne assim a transformação do fibrinogénio em fibrina.(51)

O rivaroxabano é rapidamente absorvido, apresentando uma concentração máxima 2 a 4 horas após a sua administração. Pertencendo a uma nova classe terapêutica, derivada da oxazolidinona, este fármaco não apresenta nenhum grupo básico na sua constituição o que contribui para o seu perfil de absorção (dependente do local de libertação) e para a sua biodisponibilidade consideravelmente elevada (80-100%).(34,51)

Depois da sua administração oral, cerca de 2/3 do fármaco são metabolizados e eliminados por via renal ou fecal, sendo que a eliminação fecal parece ter a contribuição da glicoproteína-P. O restante 1/3 é eliminado diretamente pela urina na sua forma intacta. Este fármaco é metabolizado pelo CYP3A4 e pelo CYP2J2, que pertencem ao sistema do citocromo P450, e que atuam por degradação oxidativa e hidrólise.(34,51)

O rivaroxabano apresenta um baixo risco de interações medicamentosas, no entanto, não é recomendada a sua utilização em doentes a receber tratamento sistémico com antimicóticos azólicos ou inibidores da protéase do vírus da imunodeficiência humana

(VIH), pois estes fármacos são inibidores do CYP3A4 e da glicoproteína-P e podem provocar um aumento das concentrações plasmáticas do rivaroxabano.(51)

Utilização clínica

O rivaroxabano é comercializado sob o nome de Xarelto® e está disponível nas dosagens de 2,5mg, 10mg, 15mg e 20 mg. De forma geral, este anticoagulante oral está indicado na prevenção dos eventos tromboembólicos. A título individual, a apresentação de 2,5mg está indicada (em associação com um antiagregante plaquetário) para a prevenção de episódios aterotrombóticos em pacientes depois da ocorrência de síndrome aguda coronária; a apresentação de 10mg está indicada na prevenção de tromboembolismo venoso em doentes que fizeram artroplastia eletiva total da anca ou do joelho; por fim, as apresentações de 15 e 20mg estão indicadas para a prevenção do AVC e embolismo sistêmico em pacientes com FA, que apresentem outros fatores de risco, assim como para o tratamento e prevenção de recidivas de TVP e TEP.(34)

Sobredosagem

À semelhança do dabigatrano, também o rivaroxabano é um fármaco sem antídoto capaz de reverter o seu efeito, o que complica as situações de sobredosagem. Segundo o RCM do Xarelto®, a utilização de carvão vegetal poderá ajudar, através da redução da absorção do rivaroxabano.(34)

Num caso de sobredosagem, a terapêutica deverá ser suspensa. A monitorização do doente deverá ser individualizada de acordo com a severidade e a localização da hemorragia, e procedimentos, tais como a compressão mecânica, cirurgia para controlo da hemorragia, reposição de fluidos e administração de elementos sanguíneos, podem ser benéficos se necessário. Se apesar destas medidas, a hemorragia não for controlada, poderá considerar-se a administração de agentes procoagulantes, embora este procedimento não esteja clinicamente validado para pacientes sob terapêutica com rivaroxabano.(34)

6.1.3 Apixabano

Perspetiva farmacológica

À semelhança do rivaroxabano, o apixabano também é um inibidor seletivo, reversível e direto do fator Xa(3,19). Este fármaco é comercializado com o nome de Eliquis® e encontra-se disponível na dosagem de 2,5 e 5 mg(19).

O apixabano é administrado por via oral e inibe fortemente o fator Xa livre e ligado ao coágulo, assim como a atividade da protrombinase. Este fármaco não tem qualquer efeito direto sobre a agregação plaquetária mas inibe-a, de forma indireta, ao inibir a formação de trombina.(19)

Como resultado da inibição do fator Xa, o apixabano vai prolongar os testes de coagulação como o TP e APTT. Nas doses terapêuticas as alterações induzidas por este fármaco nestes testes laboratoriais são pequenas e sujeitas a variabilidade entre indivíduos, pelo que a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) não recomenda a utilização do TP e APTT para monitorizar o comportamento e os níveis deste fármaco.(19)

A absorção do apixabano por via oral é rápida, com concentrações máximas 3-4 horas após a sua administração. É um fármaco com uma biodisponibilidade oral de 50-60% e a sua ingestão com alimentos em nada mostrou afetar a concentração máxima ou a área sob a curva (AUC), que reflete a exposição do organismo ao fármaco após a sua administração.(2,19)

A metabolização do apixabano fica a cargo do sistema do citocromo P450 por ação do CYP3A4/5 e tem múltiplas vias de eliminação, sendo as mais significativas a via renal e a via fecal.(3)

Utilização clínica

À semelhança dos NACOs anteriores, também o apixabano se encontra indicado para a prevenção do TEV no período pós-operatório de cirurgias ortopédicas, na prevenção do AVC e embolismo sistémico, e ainda no tratamento e prevenção da TVP e do TEP.(19)

Por se tratar de um fármaco com um rápido início de ação e uma farmacocinética previsível, que permite um regime de dose fixa, o apixabano pode simplificar o tratamento

do TEV, através da exclusão da utilização inicial de anticoagulante por via parentérica.(52)

Segundo a EMA, a dose e posologia do apixabano devem ser ajustadas em função do quadro clínico e necessidade do doente.(19)

Sobredosagem

Como em muitos outros casos de anticoagulação, também a sobredosagem de apixabano pode resultar num risco acrescido de hemorragia. Por se tratar de uma molécula relativamente recente, o apixabano carece de um antídoto que seja capaz de reverter a sua ação farmacológica nos casos de sobredosagem.(36)

Estudos controlados mostraram que a utilização de carvão ativado entre 2 a 6 horas após a ingestão de uma dose de 20mg mostrou ter algum impacto na redução da AUC e da semi-vida plasmática deste fármaco. Concluiu-se então que a utilização de carvão ativado poderá ser uma ajuda no controlo da sobredosagem.(54)

Em situações extremas, em que a sobrevivência do doente esteja em causa, e embora não exista grande pesquisa nem experiência clínica no que se refere à utilização do fator VIIa recombinante, este último poderá ser uma opção terapêutica(54). A utilização de medidas de suporte como a interrupção do medicamento, a reposição de fluidos e a cessação manual da hemorragia serão sempre hipóteses a considerar(55).

A utilização da hemodiálise, que mostrou ser vantajosa na sobredosagem do dabigatrano, não tem grande relevância para as situações de sobredosagem do apixabano. Estudos revelaram que a hemodiálise em doentes com compromisso renal apenas reduziu em 14% a AUC do apixabano após a administração de uma dose única de 5mg por via oral.(54)

6.2 Riscos associados à utilização de anticoagulantes orais

No decorrer de um tratamento com anticoagulantes, o risco *major* a que o doente fica exposto é à ocorrência de hemorragia. É por isso imperativo que o esquema terapêutico seja cumprido com rigor a fim de evitar estas complicações hemorrágicas mas também as complicações trombóticas.

6.2.1 Utilização de Antivitamínicos K

O risco de complicações hemorrágicas ou da ocorrência de eventos tromboembólicos são uma constante preocupação em doentes sob TAO. Esta situação de risco está dependente de múltiplas variáveis (fatores genéticos, ambientais, alimentares, comorbilidades e administração concomitante de outros fármacos) que vão influenciar o comportamento farmacocinético e farmacodinâmico dos AVK (56).

A varfarina é dos anticoagulantes orais que mais riscos e reações adversas apresenta, sendo que a hemorragia é o mais significativo e pode afetar qualquer órgão, causando grandes hematomas e até mesmo anemias. Em todo o mundo, é comum a ocorrência de acidentes iatrogénicos aquando da utilização da varfarina. Em França, estudos realizados no ano de 2004 e 2009 mostraram que os acidentes associados aos antivitamínicos K foram responsáveis por 37% e 31%, respetivamente, da totalidade dos acidentes iatrogénicos nesses anos.(57)

Além do risco hemorrágico, existe um risco trombótico associado à terapêutica com AVK, sobretudo para um valor de INR baixo, sobretudo ≤ 0.5 .(4,10,20)

A varfarina apresenta igualmente numerosas contraindicações. Segundo o respetivo RCM, este anticoagulante oral encontra-se contra-indicado na gravidez (pois mostrou ser teratogénica), e deve ser tomada com precaução com outros fármacos, tais como os anti-inflamatórios não esteroides, a aspirina, hormonas tiroideias, fármacos trombolíticos e em conjunto com os contraceptivos orais. A varfarina é ainda passível de causar necrose cutânea em pessoas idosas e obesas.(7)

Algumas populações especiais como os insuficientes renais e insuficientes hepáticos devem ter um ajuste inicial da terapêutica à sua condição clínica.(7)

6.2.2 Utilização dos novos anticoagulantes orais

Tal como os AVK, também os NACOs apresentam um risco hemorrágico associado. Este risco hemorrágico é comumente descrito em vários ensaios clínicos, e em alguns casos tende a ser inferior ao risco associado aos AVK(2,57). Como qualquer fármaco, esta classe terapêutica deve ser utilizada com precaução especialmente nos doentes que apresentem um risco hemorrágico aumentado.

O **dabigatran** deve ser utilizado com precaução em situações em que o risco hemorrágico esteja elevado. Fatores como a função renal diminuída (*clearance* da creatinina normal: 30-50ml/min), idade superior a 75 anos, peso corporal abaixo dos 50kg e administração concomitante com inibidores da glicoproteína-P, estão associados a níveis plasmáticos de dabigatran aumentados. Também o doente hepático requer uma atenção especial aquando da utilização do dabigatran, pois se este fármaco tiver algum impacto na sua sobrevivência, o dabigatran está totalmente contraindicado.(33)

De igual modo, o **rivaroxabano** apresenta um risco hemorrágico associado, sendo que é aconselhável a interrupção do tratamento em caso de hemorragia. Em vários ensaios clínicos, foi comum a ocorrência de hemorragia das mucosas (nasal, gengival, gastrointestinal e geniturinária) bem como a presença de anemia. A utilização de rivaroxabano nos pacientes com terapia antiagregante plaquetária (para a prevenção de eventos aterotrombóticos) deve ser alvo de uma avaliação risco-benefício, pois a probabilidade de hemorragia está aumentada. Contudo, o tratamento com rivaroxabano em condições ditas normais não requer monitorização laboratorial, salvo raras exceções como as situações de sobredosagem ou de cirurgia de emergência.(34,57)

A utilização do **apixabano** para a prevenção de eventos tromboembólicos também acarreta alguns riscos hemorrágicos. Na utilização após cirurgia ortopédica, as taxas de hemorragia *major* apresentadas pelo apixabano foram inferiores comparativamente à enoxaparina(3). Apesar de um risco de hemorragia *major*, o apixabano apresentou taxas globais inferiores(57).

Mesmo tendo algum risco hemorrágico associado, os NACOs têm-se revelado vantajosos em relação aos AVK, pois estes últimos apresentam taxas globais de hemorragia *major* bastante superiores.(7,31,57)

Independentemente do risco hemorrágico, outras reacções adversas têm sido reportadas com a utilização dos NACOs em ensaios clínicos. Com frequências diferentes,

foram registadas as seguintes: diarreias, náuseas, dor abdominal, anomalias da função hepática, trombocitopenia, EAM, prurido associado a erupção cutânea bem como insuficiência renal (pouco frequente).(19,33,34,57)

6.3 Monitorização laboratorial

A manutenção de um equilíbrio entre hemorragia e coagulação tem sido o grande desafio do tratamento anticoagulante. Uma perturbação neste minucioso balanço pode ser associada a taxas de morbilidade e mortalidade substanciais(58). Assim, a monitorização laboratorial é extremamente importante e os resultados de um teste inapropriado podem levar a sérias complicações para o doente.

Face às limitações dos AVK, as companhias farmacêuticas têm apostado numa “revolução” da anticoagulação oral. Graças aos esforços realizados, existem já três moléculas inseridas no mercado nacional que apresentam um rápido início de ação e que, em condições normais de utilização, não necessitam de monitorização laboratorial.(19,33,34)

Como o mundo dos fármacos está longe de ser uma esfera perfeita, situações inesperadas são passíveis de acontecer. O corpo clínico dos hospitais e os centros de investigação têm de estar preparados para lidar com as complicações que advêm da incorreta utilização dos NACOs.

Deste modo, o fabricante de novas moléculas vê-se obrigado a fornecer, às agências reguladoras e aos países utilizadores, os procedimentos necessários para a monitorização laboratorial de novos fármacos. Tendo em conta que não existem ainda normas precisas validadas para a monitorização laboratorial dos NACOs, é feita de seguida uma breve descrição do controlo laboratorial destes fármacos com base nos respetivos RCM's e nalgumas publicações de sociedades científicas ou peritos da área.(59–61)

De acordo com a literatura, a determinação laboratorial dos NACOs tem por objetivo medir a atividade anticoagulante (testes qualitativos) ou a concentração plasmática (testes quantitativos) destes fármacos. De uma forma geral, os testes quantitativos devem ser preferidos e já foram desenvolvidos alguns testes específicos para o dabigatrano, rivaroxabano e apixabano. No entanto, estes testes requerem algumas especificidades técnicas em função de cada NACO e ainda não estão disponíveis em todos os hospitais

(apenas em laboratórios especializados). Os testes qualitativos referem-se nomeadamente aos testes clássicos do estudo da hemostase (TP/INR e APTT). Estes testes são tecnicamente de execução simples e estão disponíveis em todos os serviços de urgência, mas nem sempre são adequados ao estudo da coagulação com NACOs, estando por isso desaconselhados em muitos casos (ver tabela 2).(59–61)

6.3.1 Dabigatrano etexilato

De forma geral, o tratamento com Pradaxa® não requer monitorização clínica de rotina. Contudo, nas situações de suspeita de sobredosagem, em doentes que recorram ao serviço de urgência com sinais e sintomas de hemorragia ou antes de uma cirurgia, é recomendada a avaliação do estado de hipocoagulação do doente.(50)

Com base em estudos de fase II, pode afirmar-se que existe uma estreita relação entre a concentração de dabigatrano e o seu efeito anticoagulante. O teste de trombina diluído (TTd), o tempo de coagulação da ecarina (TCE)⁴ e o APTT estão prolongados na presença do dabigatrano e podem fornecer informações úteis.(33)

Em termos práticos, o TTd indica uma estimativa da concentração plasmática do dabigatrano, que poderá ser comparada com as concentrações esperadas. O TCE pode fornecer uma medida direta da atividade dos inibidores diretos da trombina, apresentando uma relação linear entre a resposta do teste e a concentração do fármaco. O APTT é um teste que dá uma informação aproximada da intensidade da anticoagulação obtida com o dabigatrano mas não deve ser utilizado para determinar as concentrações plasmáticas do dabigatrano. Contudo estes testes não se encontram padronizados e os seus resultados devem ser avaliados com cautela.(33)

O teste de TP/INR não é fiável para a avaliação dos doentes sob terapêutica com Pradaxa®, tendo sido notificados casos de falsos aumentos dos valores de INR. Sendo assim, este teste não se encontra indicado.(50,61)

Para a medição quantitativa das concentrações de dabigatrano, a indústria Boehringer Ingelheim recomenda a utilização de um teste laboratorial denominado **Hemoclot®**(50).

⁴ A ecarina é uma substância isolada do veneno da víbora *Echis carinatus* que tem por função ativar a protrombina. A ecarina adicionada à amostra de sangue, converte a protrombina em meizotrombina (por clivagem) que é um precursor da trombina com capacidade de reverter o efeito dos fármacos inibidores diretos da trombina (por exemplo o dabigatrano).(58)

O Hemoclot é um ensaio do TTD que permite a quantificação da atividade do inibidor direto da trombina presente no plasma. Este teste baseia-se na inibição de uma concentração definida e constante da trombina. O plasma do teste é diluído e misturado com um plasma humano normal de referência e a coagulação é iniciada pela adição de α -trombina humana purificada.(62)

Neste ensaio, observando o gráfico 1, verifica-se que existe uma relação linear entre a concentração de dabigatrano e o tempo de coagulação, o que permite tirar algumas ilações. Este ensaio está também isento de efeitos de matriz e pode ser utilizado para qualquer inibidor direto da trombina. De momento está em desenvolvimento um ensaio para uma determinação (mais específica) dos níveis de dabigatrano mas ainda não se encontra disponível.(62)

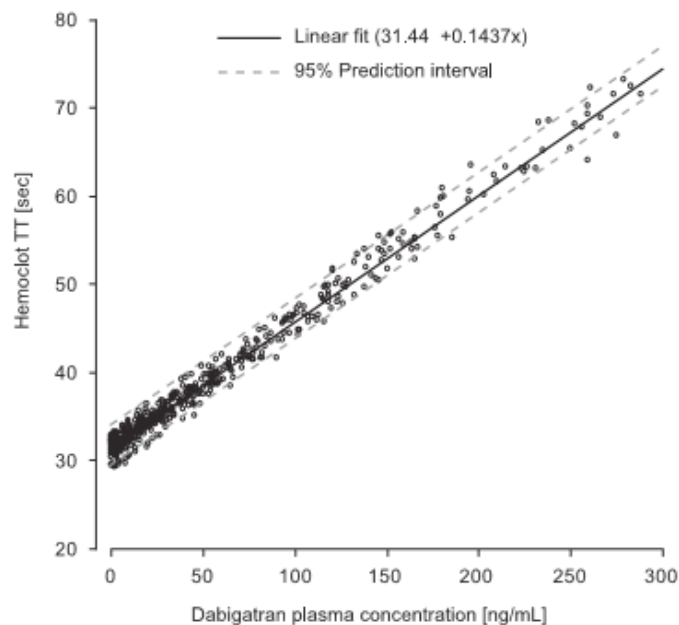


Gráfico 1: Relação linear entre a concentração de dabigatrano e o TT no teste Hemoclot®. Retirado de *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2010 (62).

6.3.2 Rivaroxabano

No caso do Rivaroxabano, também ele não exige monitorização laboratorial de rotina. Contudo, a determinação dos níveis plasmáticos deste fármaco pode ser determinante quando se trata de um caso de sobredosagem ou cirurgia de emergência.(63)

O TP/INR e o APTT são testes que se encontram alterados com a utilização do rivaroxabano, sendo que o TP/INR é afetado de um modo dose-dependente com as concentrações plasmáticas do fármaco(34). É necessário ter em consideração que o INR (parâmetro derivado do TP) foi desenvolvido especificamente para a monitorização dos fármacos AVK e o seu uso foi recomendado para este efeito a partir de 1985, por isso a sua utilização no controlo terapêutico dos NACOs não está indicada.(63,64)

Atualmente, encontram-se disponíveis no mercado, para a medição dos níveis de rivaroxabano, testes anti fator Xa com calibradores específicos para o rivaroxabano.(34)

6.3.4 Apixabano

Da mesma forma que acontece com o dabigatrano e o rivaroxabano, o tratamento com apixabano não requer monitorização de rotina. Contudo, e nas mesmas situações atrás referidas, poderá ser necessária a quantificação dos níveis plasmáticos deste fármaco.

Como era de esperar e à semelhança dos dois fármacos anteriores, também os testes clássicos para o estudo da coagulação (TP/INR e APTT) são afetados pelo mecanismo de ação do apixabano. As alterações observadas e relatadas, na dose terapêutica esperada, são pequenas e sujeitas a um grau de variabilidade elevado. Estes testes não estão recomendados para avaliar os efeitos farmacodinâmicos do apixabano.(19)

Um ensaio anti fator Xa quantitativo calibrado, encontra-se disponível em kits e tem-se mostrado útil. A atividade anti fator Xa do apixabano exhibe uma relação direta e linear com a concentração plasmática do fármaco, atingindo o valor máximo para os picos das suas concentrações.(54)

Tabela 2: Representação dos testes recomendados para monitorização de cada NACO. NA - não aplicável. Adaptado de Les anticoagulants en France en 2014(59).

Teste	Dabigatrano	Rivaroxabano	Apixabano
INR (teste não específico)	NA	NA	NA
Teste de Quick – TP (teste não específico)	NA	Teste qualitativo (pouco sensível)	NA
APTT (teste não específico)	Teste qualitativo (não linear para doses elevadas)	NA	NA
TT (teste não específico)	NA	NA	NA
TTd (teste específico)	Teste quantitativo	NA	NA
TCE (teste não específico)	Teste quantitativo	NA	NA
Anti fator IIa (teste específico)	Teste quantitativo	NA	NA
Anti fator Xa cromogénico (teste específico)	NA	Teste quantitativo	Teste quantitativo

Para uma correta interpretação dos exames laboratoriais, a informação clínica é importante em todas as áreas e especialmente neste contexto da TAO. Nesse sentido, deverá estar sempre indicado: o nome do fármaco, do doente, a posologia e o horário de administração.(59)

7. O consumo dos novos anticoagulantes orais

A prevenção das doenças do sistema circulatório, em particular das doenças cerebrovasculares, é uma prioridade do sistema de saúde português. Apesar de nas últimas décadas se ter observado uma redução da taxa de mortalidade, as doenças do sistema circulatório permanecem a principal causa de morte em Portugal. (65,66)

Tendo em consideração que a maioria dos eventos cerebrovasculares estão associados ao tromboembolismo, a utilização de medicamentos anticoagulantes é de extrema importância para as estratégias de prevenção.

Assumindo-se esta situação como preocupante, a análise da evolução da utilização dos anticoagulantes revela um particular interesse, decorrente da introdução dos novos fármacos anticoagulantes.

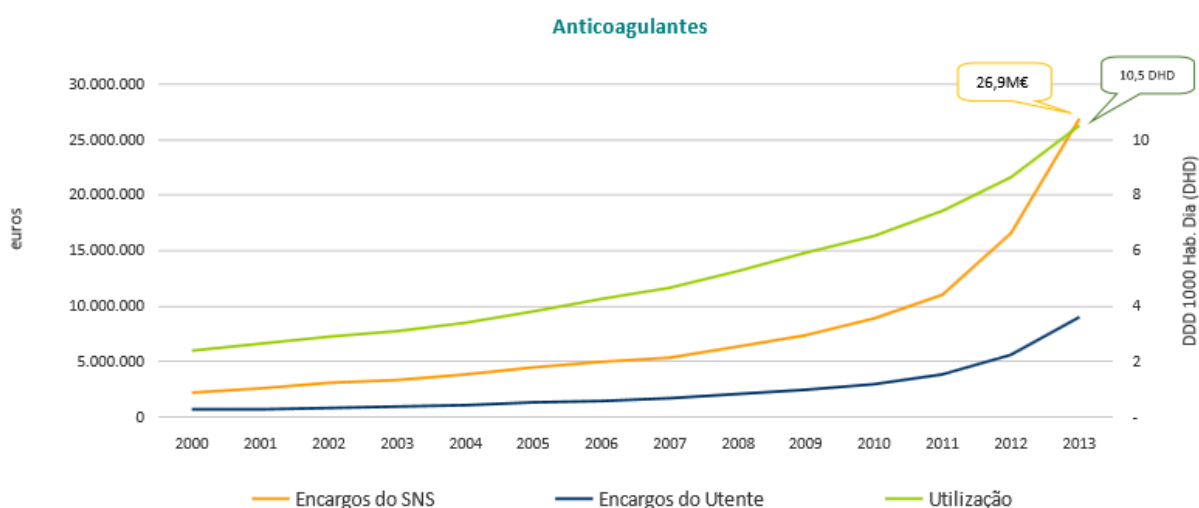


Gráfico 2: Evolução da utilização e despesa dos anticoagulantes entre 2000 e 2013. DDD- Dose Diária Definida. Retirado do relatório do Infarmed: Anticoagulantes 2000-2013 (18)

No subgrupo terapêutico dos anticoagulantes, inserem-se os AVK, heparinas e NACOs. Analisando o consumo de forma geral, verifica-se que a utilização e a despesa destes fármacos apresentaram um crescimento entre 2000 e 2013, sendo pertinente realçar os momentos em que o incremento se acentuou (ver gráfico 2). De referir que o aumento em 2010 coincidiu com a comparticipação do dabigatrano e do rivaroxabano para a prevenção do tromboembolismo após a cirurgia ortopédica. No ano de 2011, verificou-se também um aumento da utilização destes fármacos pois coincidiu com o alargamento das suas indicações terapêuticas.(18,21)

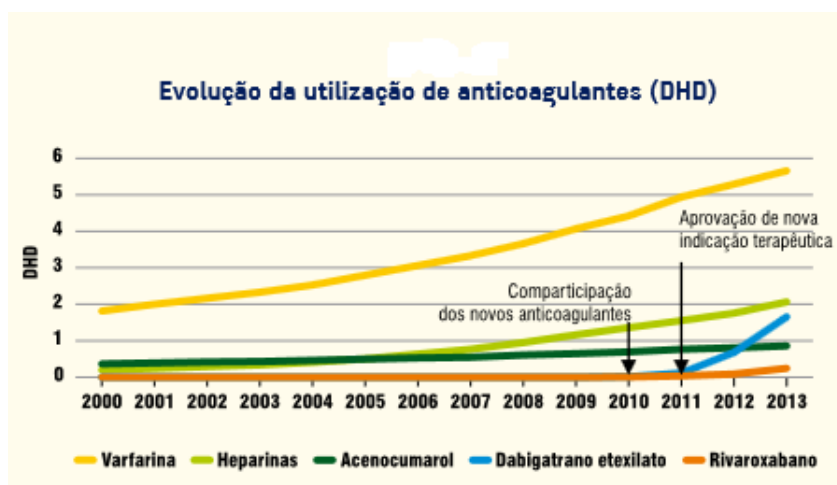


Gráfico 3: Evolução da utilização de anticoagulantes. DHD: DDD por cada 1000 habitantes.
Retirado do relatório do Infarmed: Anticoagulantes 2000-2013 (18)

Precisa-se que a utilização dos NACOs iniciou-se em 2010 com a comparticipação do dabigatran e rivaroxabano para a prevenção do TEV em doentes adultos sujeitos a artroplastia eletiva total do joelho e da anca. É de notar, também, no gráfico 3 que a varfarina apresenta um crescimento constante ao longo dos anos. De acordo com o relatório publicado no nº53 do Infarmed Notícias, este aumento poderá estar relacionado com o crescimento da incidência ou da prevalência das doenças cardiovasculares.(18)

Por se tratar de opções terapêuticas inovadoras e recentes, uma análise do preço do custo em relação aos fármacos tradicionais foi bastante elucidativa. Com base no estudo realizado por Cláudia Furtado e Ana Silva, do Gabinete de Informação e Planeamento Estratégico do Infarmed, sobressai que em 2013, um mês de tratamento com varfarina teve um custo para o utente de 0,75€. O mesmo tratamento com dabigatran revelou ter um custo para o utente de 20,74€ e com rivaroxabano um custo de 21,60€. O apixabano não foi englobado neste relatório, pois a sua comparticipação só aconteceu no ano de 2014.(18)

Dados internacionais revelaram que a varfarina ainda é extensamente utilizada por toda o mundo e Europa (sendo uma exceção a fenindiona que representa 70% do mercado francês)(67).

Neste relatório, os NACOs apresentaram uma taxa de utilização muito inferior à dos AVK. O mesmo estudo revelou que, em Portugal no ano de 2013, os médicos que mais prescreveram os NACOs exerciam no setor privado. Os médicos dos hospitais do setor

público, apresentaram um padrão de prescrição mais conservador no que respeita à utilização dos NACOs(18). Esta diferença poderá dever-se à existência de normas de orientação clínica internas para a utilização de anticoagulantes e também ao rendimento dos utentes do Sistema Nacional de Saúde.

Tendo em consideração a prevalência crescente das doenças tromboembólicas é de esperar que nos próximos anos a utilização destes fármacos venha a aumentar. Atendendo ao facto de que se trata de moléculas recentes, a farmacovigilância e o controlo da adesão à terapêutica são dois elementos chave para monitorizar a utilização destes fármacos com sucesso.

8. Perspetivas futuras

Ao longo dos tempos, algumas descobertas permaneceram na obscuridade devido à falta de meios científicos e comunicação, que atualmente se encontram à disposição da humanidade. Com o passar dos anos, e conseqüentemente, com a evolução das mentes e das sociedades, a realidade alterou-se, sendo hoje em dia bem distinta da realidade sentida pelos grandes cientistas e pensadores que outrora desafiaram o desconhecido.

Por certo, não será surpresa afirmar que a ciência e o desenvolvimento tecnológico estão na vanguarda da evolução dos cuidados de saúde. Na área da anticoagulação oral foram desenvolvidas novas moléculas e outras estão em fase de investigação. Tendo sempre em mente o bem-estar do doente, os profissionais de saúde estudam e introduzem estas novas moléculas como medidas alternativas à terapêutica clássica. Alguns destes esforços e das medidas tomadas de forma a otimizar a utilização dos “velhos” e dos “novos” anticoagulantes orais são de seguida discriminados.

8.1 Pesquisa de antídotos

Os NACOs tais como o dabigatrano, apixabano, rivaroxabano e edoxabano (não comercializado em Portugal) estão a ganhar lugar como terapêutica de substituição da varfarina e de outros AVK. Tratando-se de fármacos administrados por via oral, estes NACOs demonstraram ter uma eficácia e um perfil de segurança superior e a grande vantagem é não requererem monitorização laboratorial.(19,33,34)

A reversão de emergência de um fármaco é já por si só um procedimento muito desafiante e toma proporções diversas com os NACOs. Nos casos de sobredosagem dos AVK e das heparinas, os procedimentos clínicos são sobejamente conhecidos, permitindo quase sempre a reversão total do efeito anticoagulante do fármaco. No que toca aos NACOs, a maior e a mais preocupante desvantagem que apresentam é o facto de não possuírem um antídoto específico capaz de inibir a ação do fármaco em situações de sobredosagem.(8,32,68)

Após a AIM destas novas moléculas já foram publicados vários estudos de revisão bibliográfica e de ensaios clínicos que comparam a eficácia e o perfil de segurança dos NACOs em relação aos anticoagulantes tradicionalmente utilizados. Mais recentemente começaram a ser publicados estudos relativos à pesquisa do antídoto tão desejado.

O PER977 é uma molécula ainda em estudo, desenvolvida por uma companhia farmacêutica privada americana, a Perosphere Inc. Tendo em conta o número de americanos que todos os anos requerem a utilização de anticoagulação oral, esta companhia farmacêutica investiu no desenvolvimento de uma molécula sintética muito pequena que é administrada por via intravenosa. Esta molécula foi desenvolvida com o intuito de servir como antídoto para anticoagulantes incluindo as HBPM, a HNF, bem como para os NACOs que não têm qualquer antídoto aprovado.(15)

Do ponto de vista farmacológico e farmacocinético, o PER977 é uma molécula sintética solúvel em água que tem a capacidade de complexar diretamente com as heparinas e com os inibidores do fator Xa e da trombina. O efeito de reversão desta substância acontece graças à sua ligação à molécula do anticoagulante. Nos ensaios realizados, o PER977 revelou ainda não ter qualquer tipo de ligação aos fatores da coagulação, nem às restantes proteínas plasmáticas.(15)

Estudos recentes mostraram que o PER977 foi capaz de reverter a ação anticoagulante associada ao edoxabano, às HBPM e à HNF. Esta molécula já se encontra em ensaios clínicos de fase III para a reversão do efeito anticoagulante do edoxabano. Se o PER977 mostrar ser uma molécula segura e eficaz para uso humano, esta molécula será seguramente um grande marco na história da medicina. Por certo que o desenvolvimento de antídotos ainda é uma ciência por descobrir, e o conhecimento das situações em ambiente hospitalar, com que os clínicos se deparam todos os dias, são uma mais-valia na contribuição para a investigação de novas moléculas. (15)

8.2 Auto-monitorização do doente hipocoagulado

Os AVK possuem uma grande variação na relação entre dose e resposta. Este facto implica a monitorização regular do INR para os utentes que utilizam este tipo de medicação(69). A manutenção do INR nos valores alvo está diretamente relacionada com o tipo e a frequência da monitorização efetuada. Estudos revelam que a monitorização mensal de INR, permite que 50% dos doentes se mantenham dentro do intervalo terapêutico, enquanto que se o controlo for feito semanalmente esta percentagem aumenta para 85%.(45)

A monitorização do INR pode ser feita de várias formas: serviços clínicos especializados hospitalares, unidades de saúde nos cuidados primários, laboratórios de análises, farmácias comunitárias ou, mais recentemente, através de um sistema de auto-monitorização realizada pelo doente no domicílio.(45)

Tirando proveito das inovações tecnológicas, o tratamento de pacientes que tomam anticoagulantes orais tornou-se mais fácil com o desenvolvimento de sistemas de monitorização portáteis. Esta tecnologia apresenta como vantagens o facto de apenas necessitar de uma amostra de sangue capilar, ser fácil de manusear e o teste poder ser realizado pelo doente em qualquer lugar(69).

Estudos recentes nesta área tendem a mostrar maiores benefícios na auto-monitorização quando comparada com as restantes alternativas. De entre estes, destacam-se a melhor adesão ao tratamento, determinação do INR mais frequente e maior sensibilidade nos ajustes terapêuticos, contrariamente ao doente que realiza o seu TP/INR em laboratório. Esta última opção acarreta ao doente uma recolha de sangue venoso, acrescendo-lhe o custo de deslocação e da análise.(45,69)

A auto-monitorização do INR revelou ser uma excelente alternativa mas ainda carece de resultados cientificamente sólidos para a sua implementação a 100%. Estudos recentes, realizados no Brasil, avaliaram a eficácia do equipamento Coaguchek S® (da farmacêutica Roche Diagnostics) para a medição do INR em doentes hipocoagulados. Com base nos resultados obtidos, concluiu-se que o equipamento podia ser utilizado para a monitorização do INR em ambulatório, desde que os valores acima de 3,5 fossem confirmados recorrendo a análises laboratoriais.(69)

Embora parecendo uma alternativa bastante atrativa que oferece ao doente maior independência e flexibilidade, a auto-monitorização, como qualquer recente inovação,

necessita de mais investigação e consequente avaliação de risco, para que assim possa ser implementada no controlo em ambulatório com total segurança e benefício para o utente.

8.2.1 Telemonitorização do INR

O regime convencional de controlo do INR é bastante incómodo, uma vez que exige visitas hospitalares frequentes, diminuindo significativamente a qualidade de vida dos doentes. Após o aparecimento dos medidores portáteis de INR, vários estudos têm sido realizados com o intuito de testar estratégias de auto-monitorização. Os resultados obtidos têm demonstrado eficácia semelhante, ou até superior, destes equipamentos em relação aos métodos tradicionais.(70)

No ano de 2006, foi criada uma parceria entre o serviço de Patologia Clínica do Hospital de Santa Marta (Centro Hospitalar de Lisboa Central) e a Fundação Vodafone para a implementação do Projeto Airmed. Este projeto foi criado para a avaliação da telemonitorização do INR que teve por base um projeto-piloto criado em Espanha.(70)

Neste estudo, que decorreu desde 2006 até 2010, a amostra de sangue para determinação de INR podia ser colhida em casa, no laboratório do hospital ou num laboratório à escolha do doente. Seguidamente, o valor do INR obtido era comunicado pelo doente ao serviço de Patologia Clínica através de um *Short Message Service* (SMS) numa data acordada. O valor era então analisado por um profissional de saúde e a resposta era enviada ao doente através de SMS, onde constavam informações relativas à manutenção ou alteração da terapêutica e a data da próxima avaliação.(70)

A avaliação da eficácia e da segurança da telemonitorização do INR revelou, neste estudo, que 83% dos 453 participantes apresentaram valores de INR dentro do intervalo terapêutico. Durante os quatro anos do estudo, foram registados 436 pedidos de ajuda e houve apenas uma complicação hemorrágica grave documentada. Convém salientar que não foram registadas desistências ao longo do estudo. Com base nos resultados obtidos, o grupo de trabalho pôde concluir que a telemonitorização mostrou ser um procedimento seguro e eficaz no controlo à distância da análise de INR, tendo por base a diminuta quantidade de pedidos de ajuda e a reduzida incidência de acidentes hemorrágicos graves.(70)

Como desvantagem a este ou a outro tipo de auto-monitorização, impera o facto de ser necessária uma seleção adequada dos doentes a integrar um programa de telemonitorização. Torna-se necessário que os mesmos sejam pessoas de compreensão

elevada, autónomas e destemidas na utilização de novas tecnologias. A telemonitorização é ainda pouco utilizada em Portugal, bem como são escassos os estudos realizados para testar a sua eficácia.

8.2.2 Smartphones e aplicativos

Acreditando que este é o momento para a otimização dos cuidados de saúde através de dispositivos conectados e do desenvolvimento avançado de biossensores, uma empresa suíça tem apostado no desenvolvimento de aplicações e *softwares* que contribuem para a implementação de planos individuais da gestão da própria saúde.(71)

Neste sentido, o *kit* pensado, desenhado e produzido pela Qloudlab é composto por uma aplicação que pode ser instalada em qualquer *smartphone*, um dispositivo denominado SCEPTRE que realiza a análise da amostra e um terceiro elemento que se adapta ao SCEPTRE que permite a colocação da amostra de sangue. Segundo os autores Arthur Queval, Maxime Etori e Andrea Cavallini, trata-se de uma inovação inteligente, compatível com o sistema iOS e Android, que permite ao médico estar conectado com os seus utentes e aceder aos valores dos testes a qualquer hora e em qualquer lugar. A primeira aplicação desenvolvida por esta empresa tem por finalidade a monitorização da coagulação mas o dispositivo é bastante versátil, podendo também ser utilizado para a medição de outros parâmetros bioquímicos.(71)

9. Conclusão

Apesar das medidas profiláticas preconizadas, o TEV permanece um problema de saúde pública relevante. Por ser uma das maiores causas de morbidade e mortalidade em doentes hospitalizados e em ambulatório, e também por apresentar um elevado impacto económico quer para o sistema nacional de saúde quer para o utente, o TEV requer uma avaliação de risco e monitorização rigorosas.(5,72)

A anticoagulação oral revela ser uma terapêutica bastante eficaz para a prevenção dos eventos tromboembólicos(22). Em Portugal, como em muitos países de todo o mundo, estão disponíveis vários tipos de abordagens terapêuticas a estas patologias.

Durante vários anos os AVK foram utilizados como uma das poucas opções de tratamento. A varfarina e o acenocumarol contam com inúmeros ensaios clínicos que contribuíram para o esclarecimento do seu mecanismo de ação e perfil de segurança. Por se tratar de fármacos com algumas propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas especiais, a sua utilização requer uma monitorização laboratorial regular o que pode ser encarado como uma desvantagem para os doentes que os utilizam.(6,30,69,70)

O peso económico e social da patologia tromboembólica e as limitações dos AVK motivaram o interesse do desenvolvimento de novos fármacos(2). Várias empresas do ramo farmacêutico, envolvidas na pesquisa e produção, procuraram obter resultados com moléculas que inibissem de forma específica um certo elemento da cascata da coagulação, conseguindo assim um mecanismo farmacológico diferente do que já existia(19,33,34). Desta forma, teve lugar uma mudança radical no campo da anticoagulação oral com o aparecimento do dabigatrano (Pradaxa®), do rivaroxabano (Xarelto®), do apixabano (Eliquis®) e de outras moléculas não comercializadas em Portugal(2).

Os NACOs têm potencial para assumirem um papel relevante nos mais variados cenários clínicos. Nos últimos anos, têm sido desenvolvidos vários estudos farmacológicos que pretendem demonstrar o perfil cinético e dinâmico quer dos inibidores diretos do fator Xa (apixabano e rivaroxabano) quer do inibidor direto da trombina (dabigatrano).(3)

Graças às constantes pesquisas e avaliações feitas pelas várias equipas de todo o mundo, os NACOs parecem ser bastante atrativos para uso clínico devido ao facto de não necessitarem de monitorização regular(3,68). Comparativamente à varfarina e ao

acenocumarol, este facto pode ser tomado como uma vantagem, pois estes dois fármacos requerem uma monitorização frequente para que os valores do INR se mantenham dentro do intervalo terapêutico(7,31).

Um estudo recente elaborado pelo Infarmed revelou que do ponto de vista económico os NACOs são, ainda, um tratamento alternativo bastante mais caro para o utente em comparação com os AVK. Neste estudo, um mês de tratamento com varfarina teve um custo para o utente de 0,75€ enquanto que o custo com os NACOs rondou 20€. Estes dados económicos poderão justificar o facto de os NACOs ainda terem uma taxa de utilização inferior aos AVK.(18)

Do ponto de vista clínico, e no que respeita a intervenções cirúrgicas programadas, os NACOs têm-se mostrado vantajosos em relação à varfarina e ao acenocumarol por possuírem vidas plasmáticas mais curtas(19,33,34). Por seu lado, os derivados cumarínicos requerem uma suspensão prévia (4 a 5 dias) do tratamento antes de intervenções médicas com risco hemorrágico acrescido(7,31,60). Por questões de comodidade para o utente e de segurança para o clínico, este facto é encarado como um inconveniente à utilização dos AVK.

No que respeita à reversão do efeito terapêutico, que é um procedimento bastante comum nos casos de sobredosagem e cirurgia de emergência, a varfarina e o acenocumarol detêm vantagem sobre os NACOs. Em situações de intoxicação pelos AVK, a administração imediata de fitomenadiona, de um concentrado de fatores de coagulação e outras medidas de suporte têm-se mostrado procedimentos eficazes. Por outro lado, a monitorização do estado clínico do doente pode ser feita recorrendo aos testes da coagulação de rotina.(7,31)

O cenário de sobredosagem dos NACOs apresenta-se um pouco mais complicado. Com efeito, estes novos fármacos apresentam uma grande desvantagem (ou mesmo a maior) por não possuírem um antídoto capaz de reverter o seu efeito terapêutico. A monitorização do doente revela-se complicada dado estes fármacos suscitarem falsas alterações ao nível do TP/INR e APTT, levando a decisões clínicas erradas. As empresas detentoras da AIM fornecem informação sobre os procedimentos a seguir nos casos de sobredosagem, mas de acordo com a mesma fonte, a sobredosagem com NACOs é uma área ainda pouco explorada e que deve ser encarada com cuidado devido às complicações hemorrágicas graves.(19,33,34)

Várias empresas e entidades do ramo farmacêutico têm apostado para o desenvolvimento quer de testes laboratoriais sensíveis aos novos fármacos quer de moléculas com atividade de antídoto, obtendo resultados positivos.(15,50,63)

Para a melhoria da saúde e da prevenção do TEV a nível mundial, é necessário que todas as questões e controvérsias relativas à utilização dos NACOs sejam esclarecidas num futuro próximo. Devido à enorme falta de respostas para a utilização destes novos agentes anticoagulantes, a sua implementação requer um cuidado acrescido e uma equipa multidisciplinar capaz de lidar dia-a-dia com o utente.

10. Bibliografia

1. Citador [Internet]. [cited 2015 Sep 24]. Available from: <http://www.citador.pt/frases/uma-pessoa-fixada-no-presente-sem-atender-ao-pas-agostinho-da-silva-19419>
2. Harder S, Graff J. Novel oral anticoagulants: clinical pharmacology, indications and practical considerations. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2013;1617–33.
3. Galanis T, Thomson L, Palladino M, Merli G. New oral anticoagulants. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2011;31:310–20.
4. Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 18ª Edição. 2011.
5. Vaz PS, Duarte L, Paulino A. Risco e Profilaxia do Tromboembolismo Venoso em Doentes Cirúrgicos. *Revista Portuguesa de Cirurgia*. 2012;23(SII):23–32.
6. Lima N. Varfarina: uma revisão baseada na evidência das interações alimentares e medicamentosas. *Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar*. 2008;24:475–82.
7. Varfine®. Resumo das características do medicamento [Internet]. 2006. Available from: http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=9007&tipo_do_c=rcm
8. DeWald T, Becker R. The pharmacology of novel oral anticoagulants. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2013;37:217–33.
9. Wardrop D, Keeling D. The story of the discovery of heparin and warfarin. *British Journal of Haematology*. 2008;141:758–63.
10. Brunton L, Parker K, Blumenthal D, Buxton I. Section XI: Drugs acting on the blood and blood-forming organs. *Goodman & Gilman's, Manual of Pharmacology and Therapeutics*. 12ª Edição. 2011.
11. Mc lean J. The Discovery of Heparin. *Circulation: Journal of the American Heart Association*. 1959;75–8.
12. Wahl R. *Sweet Clover Disease*. Iowa State University; 1941.
13. À la recherche de la molécule idéale. Une brève histoire des anticoagulants. *Revue des Maladies Respiratoires [Internet]*. 2011;28(8):951–3. Available from: <http://www.em-consulte.com/showarticlefile/671736/main.pdf>
14. Schulman S, Kearon C, Kakkar A, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D. Extended Use of Dabigatran, Warfarin, or Placebo in Venous Thromboembolism. *The New England Journal of Medicine*. 2013;709–18.

15. Steiner S, Costin J. Perosphere's Anticoagulant Reversal Agent Clinical Trial Results Published in the New England Journal of Medicine [Internet]. 2014. Available from:
<http://perosphere.com/content/media/documents/PerospherePressReleaseNEJMLettertoEditor05Nov2014.pdf>
16. United States Food and Drug Administration. Drug Trials Snapshot Savaysa (edoxaban) For Prevention of Stroke in Atrial Fibrillation [Internet]. [cited 2015 Sep 8]. Available from:
<http://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ucm428735.htm>
17. Infarmed. Circular Informativa N.º 238/CD: Pradaxa - Atualização sobre informação de segurança [Internet]. 2011. Available from:
<http://www.infarmed.pt/portal/pls/portal/docs/1/8663206.PDF>
18. Furtado C, Silva A. Anticoagulantes 2000-2013. Infarmed Notícias, N.º53. 2015.
19. Eliquis®: Resumo das características do medicamento [Internet]. Available from:
http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002148/WC500107728.pdf
20. Guyton AC, Hall JE. Capítulo 36: Hemostasia e Coagulação Sanguínea. Tratado de Fisiologia Médica. 11ª Edição. 2006.
21. Caramona M, Esteves AP, Gonçalves J, Macedo T, Mendonça J, Osswald W, et al. GRUPO 4: Sangue. *Prontuário Terapêutico* 10. 2011. p. 246–62.
22. Correia-da-Silva M, Sousa E, Marques F, Pinto M. Estado da arte da terapêutica anticoagulante: Novas abordagens. *Acta Farmacêutica Portuguesa*. 2013;2(2):5–18.
23. Lovenox® 40mg/0,4ml. Resumo das características do medicamento [Internet]. 2015. Available from:
http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=5229&tipo_do_c=fi
24. Heparina Zentiva 25000 U.I/5ml Solução injetável. Resumo das características do medicamento [Internet]. 2014. Available from:
http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=4182&tipo_do_c=rcm
25. Fonseca AG. As Trombofilias Hereditárias na Grávida: do Risco Trombótico ao Sucesso da Gravidez. *Acta Médica Portuguesa*. 2012;Nov.-Dez.
26. Brinca A, Felicidade S, Ramos L, Tellechea Ó, Gonçalo M. Hipersensibilidade retardada à heparina de baixo peso molecular - Que alternativa à anticoagulação? 2012.
27. Sulfato de Protamina LEO Pharma. Resumo das características do medicamento [Internet]. 2011. Available from:

- http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=41268&tipo_documento=fi
28. Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos, 9ª Edição [Internet]. 2006. Available from: <http://www.infarmed.pt/formulario/formulario.pdf>
 29. Guimarães S, Moura D, Silva PS. Terapêutica medicamentosa e suas bases farmacológicas. 6ª Edição. Porto Editora, editor. 2014.
 30. Ansell J, Poller L, Bussey H, Jacobson A, Hylek F. The Pharmacology and Management of the Vitamin K Antagonists. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. 2004. p. 204–33.
 31. Sintrom®. Resumo das características do medicamento [Internet]. 2014. Available from: http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=7906&tipo_documento=rcm
 32. Marques da Silva P. Velhos e novos anticoagulantes orais. Perspetiva farmacológica. Revista Portuguesa de Cardiologia. 2012;31(Supl.I):6–16.
 33. Pradaxa®. Resumo das características do medicamento [Internet]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000829/WC500041060.pdf
 34. Xarelto®: Summary of product characteristics [Internet]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000944/WC500057108.pdf
 35. Hoffbrand AV, Moss PAH, Pettit JE. Platelets, blood coagulation and haemostasis. Essential Haematology. 5ª Edição. 2006.
 36. Oliveira C. O doente sob terapêutica anticoagulante oral e a intervenção farmacêutica. Universidade de Lisboa; 2012.
 37. Vander A, Sherman J, Luciano D. Hemostasis: the prevention of blood loss. Human Physiology: The Mechanism of Body Function. 8ª Edição. 2001.
 38. National Hemophilia Foundation [Internet]. [cited 2015 Aug 17]. Available from: <https://www.hemophilia.org/Bleeding-Disorders>
 39. Labtest. Guia Técnico da Coagulação [Internet]. 2009. Available from: <http://www.labtest.com.br/publicacoes/publicacoeslabtest>
 40. Bom AT, Pinto AM, Rendas A, Rabaça C, Cordeiro CR. Fisiopatologia do Aparelho Cardiovascular. Fisiopatologia - Fundamentos e Aplicações. 2ª Edição. LIDEL; 2013. p. 353–7.
 41. Labtest. Manual de Bancada: Coagulação [Internet]. 2010. Available from: <http://www.labtest.com.br/publicacoes/publicacoeslabtest>

42. Silva P, Alves H, Comar S, Henneberg R, Merlin J, Stinghen S. Hematologia Laboratorial. 2015.
43. SCHVED J-F, SAUGUET P, BIRON-ANREANI C. Les Antivitamines K: prescription, surveillance et problèmes pratiques. *Spectra Biologie*. 2014;208:57–62.
44. American Association for Clinical Chemistry. Lab Tests Online: Prothrombin Time and International Normalized Ratio [Internet]. 2015 [cited 2015 Aug 7]. Available from: <https://labtestsonline.org/understanding/analytes/pt/tab/test/>
45. Macedo A, Carrasco J, Andrade S, Moital I. Estudo de Avaliação do Custo Incremental da Auto-monitorização de INR versus Controlo Laboratorial ou Monitorização no Centro de Saúde, em Portugal. *Acta Médica Portuguesa*. 2010;23:203–12.
46. Cielsa B. Hematologia na prática clínica. LUSODIDACTA, editor. 2010.
47. Rizzatti E, Franco R. Investigação diagnóstica para os distúrbios hemorrágicos. *Revista da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto*. 2001;34.
48. Bain B, Bates I, Laffan M, Lewis SM. *Dacie and Lewis Practical Haematology*. 2012.
49. World Health Organization. Cardiovascular diseases (CVDs) [Internet]. 2015 [cited 2015 Sep 1]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>
50. Boehringer Ingelheim. Pradaxa® Guia de prescrição para a prevenção do AVC em doentes com fibrilhação auricular [Internet]. Available from: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/FARMACOVIGILANCIA/INFORMACAO_SEGURANCA/MATERIAIS_EDUCACIONAIS/P_T/Guia_SPAF_digital.pdf
51. Marques da Silva P. Características farmacodinâmicas e farmacocinéticas dos inibidores directos do Factor Xa: foco no rivaroxabano. *Revista Portuguesa de Cardiologia*. 2010;29:II15–21.
52. Agnelli G, Buller H, Cohen A, Curto M, Gallus A, Johnson M, et al. Oral Apixaban for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. *The New England Journal of Medicine*. 2013;369(9):799–808.
53. Bristol-Myers Squibb, Pfizer. Eliquis®. Guia do prescriptor [Internet]. 2014. Available from: [http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/FARMACOVIGILANCIA/INFORMACAO_SEGURANCA/MATERIAIS_EDUCACIONAIS/A_E/Guia do prescriptor \(sem margens\).pdf](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/FARMACOVIGILANCIA/INFORMACAO_SEGURANCA/MATERIAIS_EDUCACIONAIS/A_E/Guia_do_prescriptor_(sem_margens).pdf)
54. Bristol-Myers Squibb, Pfizer. 3ª versão do Guia do Prescriptor: Eliquis (Apixabano) [Internet]. 2014. Available from:

- [http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/FARMACOVIGILANCIA/INFORMACAO_SEGURANCA/MATERIAIS_EDUCACIONAIS/A_E/Guia do prescritor \(sem margens\).pdf](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/FARMACOVIGILANCIA/INFORMACAO_SEGURANCA/MATERIAIS_EDUCACIONAIS/A_E/Guia%20do%20prescritor%20(sem%20margens).pdf)
55. Ward C, Conner G, Donnan G, Gallus A, McRae S. Practical management of patients on apixaban: a consensus guide. *Thrombosis Journal* [Internet]. 2013;11(27). Available from: <http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1477-9560-11-27.pdf>
 56. Molina FT, Júnior GZ. Anticoagulantes cumarínicos: ações, risco e monitoramento da terapêutica. *SaBios Revista de Saúde e Biologia*. 2014;9(2):75–82.
 57. ansm. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Les anticoagulants en France en 2012 : Etat des lieux et surveillance. 2012.
 58. Castellone D, Van Cot E. Laboratory monitoring of new anticoagulants. *American Journal of Hematology*. 2010;85:185–7.
 59. ansm. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Les anticoagulants en France en 2014 : état des lieux, synthèse et surveillance. 2014.
 60. Albaldejo P. Gestion péri- opératoire des anticoagulants : vers de nouvelles recommandations ? *Cardiovascular Diseases Supplements*. 2014;6(110-119).
 61. Baglin T, Hillarp A, Tripodi A, Elalamy I, Buller H, Ageno N. Measuring oral direct inhibitors of thrombin and factor Xa: a recommendation from the Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2013;11:756–60.
 62. Van Ryn J, Stangier J, Haertter S, Liesenfeld K-H, Wienen W, Feuring M, et al. Dabigatran etexilate – a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: Interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2010;103:1116–27.
 63. Bayer HealthCare. Versão 4 do Guia do Prescritor: Rivaroxabano [Internet]. 2014. Available from: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/FARMACOVIGILANCIA/INFORMACAO_SEGURANCA/MATERIAIS_EDUCACIONAIS/U_Z/Xarelto_Rivaroxabano_guia_prescritor_versao_final_agosto2014.pdf
 64. Potron G, Nguyen P. Antivitamines K. *Encycl Méd Chir (Paris-France), Hématologie*, 13022 D50,. 1992;
 65. Furtado C, Pinto M. Observatório do medicamento e de produtos de saúde. Análise da evolução da utilização dos anticoagulantes e antitrombóticos em Portugal Continental entre 1999 e 2003. 2005.

66. Ministério da Saúde. Programa Nacional de Prevenção e Controlo das Doenças Cardiovasculares. [Internet]. Portugal; 2006. Available from: <http://www.portaldasaude.pt/NR/rdonlyres/9B01E25D-D16C-422C-B3E0-140D1B591198/0/circularnormativadgs03dsps060206.pdf>
67. Piquet P, Doubine S. Utilisation des héparines de bas poids moléculaire et des antivitamines K en pédiatrie. *Sang Thrombose Vaisseaux*. 2002;14(2):99–106.
68. Thachil J. “Dilemmas in the use of New oral anticoagulants (NOACs).” Oxford University Press. 2015;
69. Leiria T, Pellanda L, Magalhães E, Lima G. Controle do Tempo de Protrombina em Sangue Capilar e Venoso em Pacientes com Anticoagulação Oral: Correlação e Concordância. *Revista da Sociedade Brasileira de Cardiologia*. 2007;89:1–5.
70. Ferreira F, Antunes E, Neves R, Farias F, Malveiro P, Choon H, et al. Telemonitorização de INR: Eficácia e Segurança de um sistema de Avaliação em 453 Doentes. *Revista Científica da Ordem dos Médicos*. 2012;25(5):297–300.
71. Qloudlab: PROVIDING THE MEDICAL POINT-OF-CARE TESTING DEVICE THAT YOU WANT [Internet]. [cited 2015 Sep 16]. Available from: <http://qloudlab.com/>
72. França A, Abreu de Sousa J, Felicissimo P, Ferreira D. Avaliação do Risco de Tromboembolismo Venoso. Racional, Objetivos e Metodologia. Estudo ARTE. *Acta Médica Portuguesa*. 2011;24(S2):575–82.
73. Gonçalves M, Matos V, Oliveira J, Pereira H. ANGIOPLASTIA CORONÁRIA: Passaporte para a vida. *Sociedade Portuguesa de Cardiologia*; 2003.
74. World Federation of Hemophilia [Internet]. [cited 2015 Aug 15]. Available from: <http://www.wfh.org/view.image?Id=1528>