

**UNIVERSIDADE DO ALGARVE**

**Faculdade de Ciências e Tecnologia**

**Trombofilia & Terapêutica**  
**Anticoagulante Oral**

**Nuno do Brito Mendes**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

**Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas**

Trabalho efetuado sob a orientação de:

**Professora Doutora Mónica Sofia Leal Condinho**

**Dr<sup>a</sup> Delminda Maria da Costa Simões**

**2024**

**UNIVERSIDADE DO ALGARVE**

**Faculdade de Ciências e Tecnologia**

**Trombofilia & Terapêutica**  
**Anticoagulante Oral**

**Nuno do Brito Mendes**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

**Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas**

Trabalho efetuado sob a orientação de:

**Professora Doutora Mónica Sofia Leal Condinho**

**Dr<sup>a</sup> Delminda Maria da Costa Simões**

**2024**

# Trombofilia & Terapêutica Anticoagulante Oral

## Declaração de Autoria de Trabalho

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

---

(Assinatura)

Setembro 2024

Copyright © Nuno do Brito Mendes

*A Universidade do Algarve tem o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicar 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.*



*“O único limite das nossas realizações amanhã são as dúvidas de hoje.”*

**FRANKLIN D. ROOSEVELT (1882-1945)**

## **Agradecimentos**

Começo por expressar o meu reconhecimento à Universidade do Algarve, particularmente à Faculdade de Ciências e Tecnologia, pelo enorme contributo na minha formação académica e humana, realçando especialmente o corpo docente desta Instituição.

A minha gratidão é ainda devida à Professora Doutora Mónica Condinho e Dr<sup>a</sup> Delminda Simões, orientadoras desta dissertação, por terem aceitado este desafio e pelos ensinamentos transmitidos.

Fico agradecido ao Dr. Carlos Cabrita, médico internista da Unidade Local de Saúde do Algarve, E.P.E. – Hospital de Faro, responsável pela consulta de Medicina-Tromboembolismo venoso, pelo inestimável contributo clínico, as sugestões pertinentes, a revisão da dissertação e o apoio bibliográfico.

Uma palavra de apreço também é dirigida aos meus amigos pelo companheirismo. Um bem-haja à Jessica, Soraia, Rafael, Sara, Ana Cristina, David, Isabel, Bárbara, Ana Catarina e Margaux.

Um enorme agradecimento à minha família pela dedicação e amor ao longo da minha vida e sobretudo nesta etapa; o maior reconhecimento é para a minha mãe pelo carinho e estabilidade emocional que me proporcionou desde sempre.

## Resumo

A trombofilia é uma condição hereditária e/ou adquirida na qual uma anomalia da hemóstase aumenta o risco de trombose, levando à formação de trombos vasculares venosos e/ou arteriais. As trombofilias hereditárias comumente aceites são a variante do Fator V de Leiden, a variante do gene da protrombina (G20210A), deficiência de proteína C, deficiência de proteína S e deficiência de antitrombina. As trombofilias adquiridas mais relevantes incluem a síndrome antifosfolípida, hemoglobinúria paroxística noturna, neoplasias mieloproliferativas e a presença de uma mutação *JAK2* na ausência de um fenótipo de neoplasias mieloproliferativas. As manifestações clínicas compreendem o tromboembolismo venoso (trombose venosa profunda e embolia pulmonar), abortos recorrentes e complicações obstétricas, e tromboes menos comuns tais como trombose venosa cerebral, trombose venosa esplâncnica, e o acidente vascular cerebral e acidente isquémico transitório. Os eventos trombóticos são uma causa significativa de mortalidade e morbidade no mundo ocidental.

Com uma multiplicidade de novas abordagens farmacológicas surgindo ao nível da terapêutica antitrombótica, os anticoagulantes orais diretos (dabigatrano, rivaroxabano, apixabano e edoxabano) podem oferecer mais vantagens relativamente aos antivitamínicos K (varfarina e acenocumarol) no tratamento e prevenção das doenças tromboembólicas, tendo resultados comparáveis ou melhores ao nível da eficácia e segurança. No entanto, a evidência é escassa no que diz respeito ao uso de anticoagulantes orais diretos em trombofilias hereditárias ou adquiridas. Assim, a varfarina, um fármaco com 70 anos de experiência e apesar das desvantagens ao nível da monitorização e segurança, permanece o *gold standard* da terapêutica anticoagulante oral na prevenção secundária de eventos tromboembólicos na trombofilia.

O farmacêutico desempenha um papel primordial para garantir a adesão à terapêutica e o uso racional da terapêutica anticoagulante oral.

**Palavras-chave:** Anticoagulação Oral, Anticoagulantes Orais Diretos, Antagonistas da Vitamina K, Trombofilia

## Abstract

Thrombophilia is a condition either acquired or inherited in which an anomaly in the hemostasis enhances the risk of thrombosis, leading to the formation of both vascular and arterial clots.

Inherited thrombophilia most commonly accepted are the variant on the factor V of Leiden, variant on prothrombin gene (G20210A), protein C deficiency, protein S deficiency and deficiency of antithrombin. Whereas the most relevant amongst the thrombophilias acquired include antiphospholipid syndrome, paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, myeloproliferative neoplasms, and the presence of a *JAK2* mutation in the absence of a myeloproliferative neoplasms phenotype. Clinical manifestations include venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism), recurring miscarriage and obstetrics complications, and less common thrombosis such as cerebral venous thrombosis, splanchnic venous thrombosis, and stroke and transient ischemic accident. Thrombotic events are a significant cause of both mortality and morbidity throughout the western world.

With an upcoming multitudinous of new pharmaceutical approaches in terms of the antithrombotic therapy, the direct oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban and edoxaban) can provide more advantages in comparison to vitamin K antagonists (warfarin and acenocoumarol) in both treatment and prevention of thromboembolic diseases, delivering similar or even heightened efficiency and security results. However, the evidence of direct oral anticoagulants on inherited and acquired thrombophilias is limited. Thus, warfarin, a drug known up for 70 years, and despite its disadvantages in terms of monitoring and safety, remains the gold standard of oral anticoagulant therapy in the secondary prevention of thromboembolic events in thrombophilia.

Pharmacists undertake a key role in guaranteeing not only the adherence to the therapy but the rational use of the oral anticoagulant therapy as well.

**Keywords:** Oral Anticoagulation, Direct Oral Anticoagulants, Vitamin K Antagonists, Thrombophilia

## Lista de Siglas e Abreviaturas

**A** – Adenina

**aCL** – anticorpo anticardiolipina

**ACO** – anticoagulante oral

**ADN** – ácido desoxirribonucleico

**AIT** – acidente isquémico transitório

**anti-β2GPI** – anticorpo anti-β2-glicoproteína-I

**aPC** – proteína C ativada

**aPL** – anticorpos antifosfolípidos

**AT** – Antitrombina

**AVK** – Antivitamínicos K ou Antagonistas da vitamina K

**COVID-19** – coronavirus disease 2019

**ClCr** – *clearance* da creatinina

**CYP450** – citocromo P450

**DOAC** – *Direct Oral Anticoagulant* (Anticoagulante Oral Direto)

**EMA** – European Medicines Agency

**EP** – Embolia Pulmonar

**EUA** – Estados Unidos da América

**FA** – fibrilhação auricular

**FDA** – Food and Drug Administration

**FVL** – Fator V Leiden

**FVW** – Fator de *von Willebrand*

**G** – Guanina

**Gla** – ácido γ-carboxiglutâmico

**Glu** – glutamato

**gp-P** – Glicoproteína P

**HLA** – Sistema do Antígeno Leucocitário Humano

**HPN** – Hemoglobinúria paroxística noturna

**IgG** – Imunoglobulina G

**IgM** – Imunoglobulina M

**INR** – International Normalized Ratio

**ISRS** – inibidores seletivos da recaptção da serotonina

**ISI** – Índice de Sensibilidade Internacional

**JAK2** – Janus kinase 2

**KH<sub>2</sub>** – vitamina K hidroquinona

**KO** – vitamina K 2,3-epóxido

**LA** – anticoagulante lúpico

**LES** – lúpus eritematoso sistémico

**NOACs** – Novel Oral Anticoagulants ou  
Non-vitamin K Antagonist Oral  
Anticoagulants

**OMS** – Organização Mundial de Saúde

**PAI-1** – *Plasminogen activator inhibitor*  
1 (Inibidor do ativador do  
plasminogénio 1)

**PC** – Proteína C

**PIVKA** – protein induced by vitamin K  
antagonists/absence

**PS** – Proteína S

**PT** – Protrombina

**RCM** – Resumo das Características do  
Medicamento

**SAAF** – Síndrome do anticorpo anti-  
fosfolípido

**SAF** – Síndrome antifosfolípídica

**TA** – Trombose Arterial

**TAFI** – inibidor da fibrinólise passível de  
ativação pela trombina

**TEV** – Tromboembolismo venoso

**TF** – Fator tecidual

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

**TP** – tempo de protrombina

**tPA** – ativador de plasminogénio  
tecidual

**TTR** – *time in therapeutic range*

**TV** – Trombose venosa

**TVC** – Trombose venosa cerebral

**TVP** – Trombose venosa profunda

**uPA** – ativador de plasminogénio do tipo  
uroquinase

**VKOR** – vitamina K epóxido redutase

**VKORC1** – Complexo da vitamina K  
epóxido redutase subunidade 1

**WARF** – *Wisconsin Alumni Research*  
*Foundation*

**β2GPI** –β2 glicoproteína-I

## Índice

Agradecimentos.....	vi
Resumo .....	vii
Abstract .....	viii
Lista de Siglas e Abreviaturas .....	ix
Índice .....	xi
Índice de Figuras.....	xiii
Índice de Quadros.....	xiv
Índice de Tabelas .....	xv
Índice de Anexos.....	xvi
1 Introdução .....	1
2 Objetivos.....	2
3 Metodologia .....	2
4 Trombofilia .....	3
4.1 Definição.....	3
4.2 Tipos e Classificação .....	3
4.3 Fisiopatologia.....	6
4.3.1 Sistema Hemostático .....	6
4.3.2 Mecanismos Antitrombóticos .....	8
4.3.3 Sistema Fibrinolítico .....	10
4.3.4 Risco de Trombose .....	11
4.3.4.1 Mutação do fator V de Leiden.....	13
4.3.4.2 Mutação G20210A da Protrombina .....	13
4.3.4.3 Deficiência de Antitrombina.....	14
4.3.4.4 Deficiência de Proteína C.....	15
4.3.4.5 Deficiência de Proteína S.....	15
4.3.4.6 Síndrome Antifosfolípida .....	16
4.4 Epidemiologia .....	18
4.5 Manifestações Clínicas .....	20
4.6 Diagnóstico Laboratorial.....	23
5 Terapêutica Anticoagulante Oral.....	31

5.1	Perspetiva Histórica da Terapêutica Anticoagulante Oral .....	31
5.2	Fármacos Antivitamínicos K .....	32
5.2.1	Classificação e Estrutura Química .....	32
5.2.2	Propriedades Farmacodinâmicas e Mecanismo de Ação.....	33
5.2.3	Propriedades Farmacocinéticas .....	35
5.2.4	Efeitos Adversos, Sobredosagem e Antídoto .....	37
5.2.5	Interações Medicamentosas e Outras.....	39
5.2.6	Contraindicações .....	40
5.2.7	Controlo da Terapêutica AVK .....	41
5.3	Fármacos Anticoagulantes Oraís Diretos .....	43
5.3.1	Classificação e Estrutura Química .....	44
5.3.2	Propriedades Farmacodinâmicas e Mecanismo de Ação.....	45
5.3.3	Propriedades Farmacocinéticas .....	46
5.3.4	Efeitos Adversos, Sobredosagem e Antídoto .....	48
5.3.5	Interações Medicamentosas e Outras.....	50
5.3.6	Contraindicações .....	51
5.3.7	Controlo da Terapêutica DOAC .....	53
6	Discussão .....	57
6.1	Indicações Terapêuticas dos AVKs .....	57
6.2	Indicações Terapêuticas dos DOACs.....	58
6.3	Terapêutica Anticoagulante Oral na Trombofilia .....	59
6.4	Papel do Farmacêutico na Terapêutica da Trombofilia .....	64
7	Conclusão e Perspetivas Futuras .....	69
8	Referências bibliográficas.....	72
	Anexos .....	84

## Índice de Figuras

<b>Figura 4.1</b> - Apresentação esquemática da hemóstase fisiológica e de alvos terapêuticos antitrombóticos .....	8
<b>Figura 4.2</b> - Locais de ação dos inibidores fisiológicos da coagulação .....	10
<b>Figura 5.1</b> - Estruturas químicas dos antivitamínicos k .....	32
<b>Figura 5.2</b> - Mecanismo de ação da varfarina .....	34
<b>Figura 5.3</b> - Estruturas químicas dos anticoagulantes orais diretos. ....	44

## Índice de Quadros

<b>Quadro 4.1</b> - Trombofilias hereditárias clássicas e polimorfismos genéticos de significado desconhecido.....	5
<b>Quadro 4.2</b> - Fatores de risco para trombose venosa (TV) e trombose arterial (TA) ....	12
<b>Quadro 4.3</b> - Manifestações clínicas da Síndrome Antifosfolipídica (SAF) e respetivas frequências .....	23
<b>Quadro 4.4</b> - Principais indicações para o rastreio da trombofilia no contexto de tromboembolismo venoso (TEV).....	25
<b>Quadro 4.5</b> - Contextos clínicos em que o rastreio da trombofilia não deve ser realizado .....	26
<b>Quadro 4.6</b> - Testes laboratoriais específicos para o rastreio da trombofilia .....	27
<b>Quadro 4.7</b> - Critérios para o diagnóstico da Síndrome Antifosfolipídica (SAF) .....	28
<b>Quadro 5.1</b> - Diferenças entre a varfarina, o acenocumarol e o femprocumom, ao nível da farmacocinética .....	37
<b>Quadro 5.2</b> - Propriedades farmacocinéticas dos anticoagulantes orais diretos (DOACs) .....	47
<b>Quadro 5.3</b> - Indicações para a monitorização laboratorial dos anticoagulantes orais diretos (DOACs) .....	54
<b>Quadro 5.4</b> - Estudo laboratorial da terapêutica com anticoagulantes orais diretos (DOACs).....	56
<b>Quadro 6.1</b> - Indicações terapêuticas dos antivitamínicos K (AVKs) .....	57
<b>Quadro 6.2</b> - Indicações terapêuticas dos anticoagulantes orais diretos (DOACs) .....	58
<b>Quadro 6.3</b> - Normas de orientação clínica da terapêutica anticoagulante no contexto de tromboembolismo venoso (TEV).....	62
<b>Quadro 6.4</b> - Normas de orientação clínica da terapêutica anticoagulante oral no contexto de síndrome antifosfolipídica (SAF) .....	63

## Índice de Tabelas

<b>Tabela 4.1</b> - Prevalência das trombofilias e os riscos relativos de desenvolver o primeiro evento de tromboembolismo venoso (TEV) ou eventos recorrentes.....	20
---	----

## Índice de Anexos

<b>ANEXO I</b> - Causas mais comuns de deficiências adquiridas dos inibidores naturais da coagulação.....	84
<b>ANEXO II</b> - Proposta de mecanismo que explica os efeitos pró-trombóticos dos anticorpos antifosfolípidos.....	85
<b>ANEXO III</b> - Principais manifestações clínicas da Síndrome antifosfolípídica que não estão incluídas na última revisão dos critérios de classificação de Sapporo .....	86
<b>ANEXO IV</b> - Impacto dos anticoagulantes orais e tromboembolismo venoso agudo no diagnóstico laboratorial da trombofilia.....	87
<b>ANEXO V</b> - Os marcos históricos da Terapêutica Anticoagulante.....	88
<b>ANEXO VI</b> - Protocolo de atuação em caso de INR supraterapêutico em doentes assintomáticos em função do INR alvo <b>(A)</b> e em doentes com hemorragia grave <b>(B)</b> .	89
<b>ANEXO VII</b> - Efeitos farmacocinéticos e farmacodinâmicos nos antivitaminicos K (varfarina) que resultam em interações medicamentosas e outras.....	90
<b>ANEXO VIII</b> - Valor alvo de <i>International Normalized Ratio</i> (INR) em determinadas patologias .....	91
<b>ANEXO IX</b> - Sugestões para a interpretação de níveis de anticoagulantes orais diretos clinicamente relevantes através de testes laboratoriais de rotina e de ensaios especializados .....	92
<b>ANEXO X</b> - O efeito das interações medicamentosas nos níveis plasmáticos dos anticoagulantes orais diretos .....	93
<b>ANEXO XI</b> - Interações entre os indutores e inibidores do CYP3A4 e os anticoagulantes orais diretos .....	94
<b>ANEXO XII</b> - Alimentos e medicamentos à base de plantas que modulam a atividade da glicoproteína-P.....	95
<b>ANEXO XIII</b> - Diagrama decisional de anticoagulantes orais diretos com base na função renal do doente .....	96

## 1 Introdução

A coagulação é o processo que leva à formação de fibrina e que envolve interações entre fatores proteicos da coagulação de forma controlada (1). A hemóstase ou hemostasia refere-se ao fenómeno fisiológico da coagulação que ocorre após dano vascular através da formação de um coágulo para prevenir a hemorragia, sendo essencial para manter a integridade vascular (1,2). Este processo tem vários mecanismos incluindo a adesão e ativação de plaquetas e reações ordenadas de fatores da coagulação (1). Por oposição, a trombose diz respeito ao fenómeno patológico da coagulação que conduz à formação localizada de um trombo intravascular com risco potencial de oclusão vascular (1). Existe uma sobreposição entre os mecanismos envolvidos na hemóstase e trombose, embora haja evidência de que ambos os processos têm diferenças significativas (1). A constatação destas diferenças pôde levar ao aparecimento de agentes terapêuticos que têm como alvo preferencial a trombose sem interferir significativamente com a hemóstase (1).

A patologia trombótica é a principal causa de morbidade e mortalidade nos países desenvolvidos, apresentando um elevado impacto económico (3,4). Os fármacos anticoagulantes e antitrombóticos incluem os anticoagulantes (heparinas, antivitaminas K e outros), antiagregantes plaquetários e fibrinolíticos ou trombolíticos, sendo a base do tratamento e prevenção de eventos trombóticos (5–7). Existe uma grande variedade de fármacos anticoagulantes com vias de administração parenteral e oral (8).

Esta dissertação aborda os aspetos clínicos, laboratoriais e terapêuticos da trombofilia no adulto, sendo excluída a terapêutica da trombofilia na gravidez. Apenas a terapêutica anticoagulante oral (ACO) será contemplada. Também não será mencionada a trombopprofilaxia primária (prevenção primária).

## 2 Objetivos

Esta dissertação tem por objetivo apresentar o estado da arte da trombofilia com abordagem da definição, classificação, epidemiologia, fisiopatologia, manifestações clínicas e diagnóstico laboratorial. Pretende-se ainda caracterizar a terapêutica ACO atualmente em vigor no contexto da trombofilia, após uma breve perspetiva histórica da mesma, e salientar o papel do farmacêutico e o contributo do mesmo neste âmbito.

## 3 Metodologia

A metodologia deste trabalho baseou-se numa pesquisa bibliográfica, tendo sido realizada a partir de palavras-chave em português (trombofilia, trombofilia hereditária, trombofilia adquirida, rastreio laboratorial da trombofilia, terapêutica anticoagulante oral, antivitamínicos K, anticoagulantes orais diretos) e em inglês (*thrombophilia, genetic thrombophilia, acquired thrombophilia, thrombophilia screening, oral anticoagulant therapy, anti-vitamin K, direct oral anticoagulants*) fundamentada na melhor evidência científica, nomeadamente em artigos disponíveis na base de dados *PubMed*, livros de referência (*Goodman and Gilman's manual of pharmacology & therapeutics* e *Harrison's Principles of internal medicine*) e *websites* eletrónicos de Autoridades competentes.

## 4 Trombofilia

### 4.1 Definição

O termo de trombofilia com origem etimológica no grego  $\theta\rho\rho\omicron\mu\beta\omicron$  (trombo) e  $\phi\iota\lambda\lambda\alpha$  (“filia” – afinidade) designa uma predisposição a desenvolver trombos (9,10). Deste modo, a trombofilia refere-se a uma anomalia da hemóstase que aumenta o risco e recorrência de trombose através da formação de coágulos patológicos dentro do sistema vascular (1,9–15). A trombofilia é uma condição hereditária e/ou adquirida que predispõe à trombose, sendo que a interação entre fatores genéticos e ambientais pode também afetar o sistema da coagulação e causar eventos trombóticos (9,11,12,14,16–18). Trata-se de uma anomalia da hemóstase que condiciona um estado de hipercoagulabilidade, o que poderá aumentar o risco de fenómenos trombóticos venosos e/ou arteriais (10,12,14,17,19,20).

### 4.2 Tipos e Classificação

O risco de trombose é diferente consoante o tipo de trombofilia seja hereditário ou adquirido (11). As trombofilias hereditárias são condições em que uma mutação genética afeta a função ou a quantidade de uma proteína do sistema da coagulação conferindo um estado de hipercoagulabilidade (14). As trombofilias hereditárias podem ser classificadas em baixo risco e elevado risco (11,21).

As trombofilias hereditárias de baixo risco incluem a mutação do fator V de Leiden (FVL) e a mutação no gene G20210A da protrombina (PT) (11,21). Dentro destas mutações, a heterozigotia para a mutação do FVL e a heterozigotia para a mutação G20210A da PT estão mais frequentemente associadas ao risco de tromboembolismo venoso (TEV) em caucasianos e têm um impacto menor na ocorrência de eventos tromboembólicos iniciais ou recorrentes, sendo por isso consideradas trombofilias de baixo risco (trombofilias hereditárias *minor*) (9,14,22). A atividade elevada dos fatores VIII, IX e XI, polimorfismos do inibidor do ativador do plasminogénio 1 (PAI-1), a disfibrirogenémia

e a hiperhomocisteinemia são igualmente consideradas trombofilias de baixo risco (11,14,17,19,21,23,24).

As trombofilias de elevado risco são devidas a deficiências hereditárias dos inibidores fisiológicos endógenos da coagulação e incluem a deficiência de proteína C (PC), proteína S (PS) e antitrombina (AT) (trombofilias hereditárias *major*), as trombofilias combinadas/mistas, e ainda a homozigotia ou a dupla heterozigotia para a mutação do FVL e da PT (9,11,12,14,19,21). Estas trombofilias são consideradas de elevado risco por aumentar o risco e a gravidade do TEV, embora o risco trombótico estimado seja incerto por se tratar de trombofilias raras (14). Podem ainda incluir-se a hemoglobinúria paroxística noturna (HPN), neoplasias mieloproliferativas e a presença de uma mutação *JAK2* na ausência de um fenótipo de neoplasias mieloproliferativas, estando associadas a trombooses arteriais e venosas, mais particularmente em territórios menos comuns (11,18).

A relação entre distúrbios hemostáticos, polimorfismos genéticos e a ocorrência de TEV tem sido investigada (14). No Quadro 4.1, encontram-se resumidas as trombofilias hereditárias clássicas assim como os polimorfismos genéticos de significado desconhecido (14).

**Quadro 4.1 - Trombofilias hereditárias clássicas e polimorfismos genéticos de significado desconhecido. Adaptado de (11) e (14).**

Trombofilias clássicas associadas a TEV	Outras trombofilias associadas a TEV	Polimorfismos genéticos com significado clínico desconhecido
Deficiência de AT	Hiperhomocisteinémia	Deficiência de plasminogénio
Deficiência de PC	Níveis elevados do fator VIII	Níveis elevados de PAI-1
Deficiência de PS	Disfibrinogénemia	Polimorfismo do fator XIII (Ileu34Val)
Mutação FVL	Grupo sanguíneo diferente de O	Polimorfismo MTHFR C677T
Mutação G20210A do gene da PT	Portadores de JAK2-positivo	Polimorfismo MTHFR A1298C
Outras mutações associadas à resistência à aPC		Níveis baixos de TFPI
		Níveis elevados dos fatores V, VII e X
		Polimorfismos da trombomodulina
		Polimorfismos ACE
		Polimorfismos PZ/ZPI
		Polimorfismos ADAMTS13
		Lp(a) <sup>a</sup>

ACE: enzima conversora da angiotensina; ADAMTS13: *a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13*; aPC: Proteína C ativada; AT: antitrombina; FVL: Fator V de Leiden; JAK2: *Janus kinase 2*; Lp(a)<sup>a</sup>: lipoproteína a; MTHFR: Metileno tetrahydrofolato redutase; PAI-1: Inibidor do ativador do plasminogénio 1; PC: Proteína C; PS: Proteína S; PT: Protrombina; PZ: Proteína Z; TEV: tromboembolismo venoso; TFPI: Inibidor da via do fator tecidual; ZPI: inibidor dependente da proteína Z.

Distúrbios adquiridos da hemóstase podem gerar um estado pró-trombótico através do aumento de fatores pró-coagulantes, da redução de fatores anticoagulantes, de mecanismos pró-inflamatórios/autoimunes e de múltiplas alterações no controlo homeostático da coagulação sanguínea (17). A Síndrome do anticorpo anti-fosfolípido (SAAF), Síndrome antifosfolípida (SAF) ou Síndrome de Hughes é a trombofilia adquirida *major*, podendo existir de forma isolada (SAF primária) ou associada a outra doença autoimune (SAF secundária), principalmente ao lúpus eritematoso sistémico (LES) (9,11,21,25–28). Os principais distúrbios trombofílicos adquiridos são além da SAF, a hiperhomocisteinémia e outros estados pró-trombóticos adquiridos comuns devido a um aumento de fatores pró-coagulantes e/ou diminuição de proteínas anticoagulantes naturais tais como cirurgia, gravidez, contraceção, doença oncológica e síndrome da classe económica (17,24).

De referir ainda que existem causas de défice adquirido dos inibidores naturais da coagulação (AT, PC e PS), que estão resumidas no anexo 1 (14).

## 4.3 Fisiopatologia

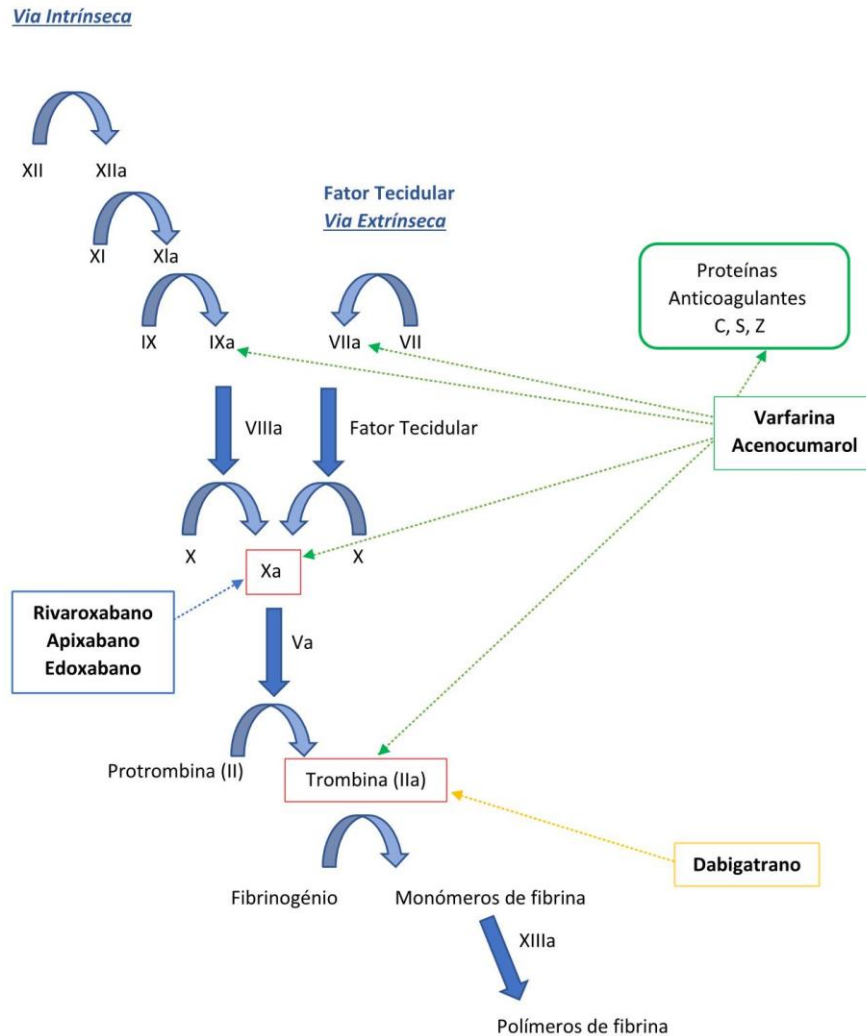
### 4.3.1 Sistema Hemostático

O sistema hemostático baseia-se num equilíbrio natural entre mecanismos pró-coagulantes e anticoagulantes (2,10,29). Os mecanismos pró-coagulantes incluem a adesão e a agregação plaquetária, e a formação de coágulos de fibrina (29). Os mecanismos anticoagulantes consistem nos inibidores naturais da coagulação e na fibrinólise (29). A hemóstase promove o fluxo sanguíneo em condições normais (29). A resposta hemostática é eficiente e rápida, permitindo estancar a hemorragia ao evitar a exsanguinação (2,29). A hemóstase fisiológica é iniciada com a lesão vascular, o que desencadeia uma série de reações envolvendo plaquetas, proteínas plasmáticas (fatores e inibidores fisiológicos da coagulação) e vasos sanguíneos para formar um tampão de fibrina estável que repara o dano vascular (2,29,30). Simultaneamente, os inibidores da hemóstase e o sistema fibrinolítico são ativados para limitar o tamanho do coágulo e eliminá-lo após a reparação da lesão vascular (2,29,30).

A resposta inaugural à lesão vascular inclui vasoconstrição e recrutamento de plaquetas para aderir ao local da lesão vascular (2,29,30). A adesão plaquetária é parcialmente mediada pelo fator de *von Willebrand* (FVW) (2,29). A adesão plaquetária também é facilitada pela ligação direta ao colagénio subendotelial através de recetores específicos de colagénio da membrana plaquetária (29). A adesão plaquetária leva a uma subsequente ativação e agregação plaquetária (processo amplificado por mediadores humorais no plasma) (29,30). Concomitantemente à ativação plaquetária, o sistema da coagulação, composto por um grupo de proteínas plasmáticas (fatores da coagulação), é ativado em sequência (“cascata” da coagulação), culminando com a formação de trombina (2,29,30). O modelo fisiopatológico da “cascata” da coagulação engloba as vias intrínseca e extrínseca que convergem na via comum (2,30,31). A trombina converte o

fibrinogénio solúvel do plasma em fibrina, que por sua vez infiltra e estabiliza os agregados plaquetários nos locais de lesão vascular, convertendo o tampão primário e instável de plaquetas num coágulo firme e definitivo (2,30). As proteínas plasmáticas da coagulação geralmente estão presentes no plasma como pró-enzimas inativas (29,30). A maioria destas proteínas são serina-proteases, embora algumas sirvam como cofatores para outras enzimas (2,30). Por convenção, os fatores da coagulação ativados são indicados por um “a” minúsculo após a numeração romana (30). As proteínas da coagulação são sintetizadas predominantemente pelos hepatócitos, com exceção do FVW (células endoteliais e megacariócitos), fator VIII (sistema fagocítico mononucleado), e fator tecidual (TF) ou fator III, que é expresso na maioria dos tecidos (fibroblastos, células musculares lisas e micropartículas circulantes) mas, geralmente, não está em contato com o fluxo sanguíneo (2,29,30,32). A síntese dos fatores II, VII, IX e X e da PS e PC requerem  $\gamma$ -carboxilação mediada pela vitamina K (2,30,33). As deficiências de vitamina K, quer nutricionais ou farmacológicas, levam à diminuição dos níveis destes fatores dependentes da vitamina K e à tendência hemorrágica (30). Este é o mecanismo que está subjacente às propriedades anticoagulantes dos antivitamínicos K (AVK), sendo o cálcio necessário para a maioria destas reações enzimáticas (2,8,30,33).

A coagulação *in vivo* inicia-se após lesão vascular e exposição do TF através da sua interação com o fator VII plasmático, formando um complexo ativado TF-VIIa (2,6). Este complexo ativa os fatores IX e X em fatores IXa e Xa, existindo também uma ativação indireta do fator X através do fator IXa cujo cofator é o fator VIIIa (2,6,29). O fator Xa forma um complexo com o fator Va, fosfolípidos e na presença de cálcio dão origem à protrombinase que converte a protrombina (fator II) em trombina (fator IIa) e à conversão subsequente do fibrinogénio plasmático solúvel em fibrina insolúvel (1,2,29). A trombina, considerada a enzima chave da coagulação, ativa ainda o fator XIII em fator XIIIa (fator de estabilização do coágulo de fibrina) (2,22,29). A inibição direta dos fatores IIa e Xa está subjacente ao mecanismo de ação dos fármacos anticoagulantes orais diretos (DOACs, do inglês *Direct Oral Anticoagulants*) (34,35). Na Figura 4.1, encontra-se esquematizada a hemóstase fisiológica com enfoque na “cascata” e nos alvos terapêuticos dos fármacos AVKs e DOACs (2,30,31).



**Figura 4.1 - Apresentação esquemática da hemóstase fisiológica e de alvos terapêuticos antitrombóticos.** Uma série de reações sequenciais de proteínas da coagulação culmina com a formação de um coágulo de fibrina estável: “cascata” da coagulação. Algumas destas proteínas também funcionam como alvo terapêutico dos fármacos antivitaminicos K (AVKs) – fatores IIa, VIIa, IXa, Xa e proteínas anticoagulantes C, S e Z, e anticoagulantes orais diretos (DOACs) – fatores IIa e Xa. Adaptado de (36).

### 4.3.2 Mecanismos Antitrombóticos

Em circunstâncias normais, diferentes mecanismos fisiológicos antitrombóticos atuam em consonância para evitar a coagulação em locais específicos da lesão vascular (inibição dos fatores da coagulação, diluição pelo fluxo sanguíneo e fibrinólise) (2,29).

Várias vias inibitórias são ativadas pela “cascata” da coagulação, incluindo a via da PC e da PS, a AT e o inibidor da via do fator tecidual (TFPI) (30). A trombina inicia a via da PC

e da PS quando se liga à trombomodulina (30). A trombina ao ligar-se ao recetor trombomodulina da superfície da célula endotelial forma o complexo trombina-trombomodulina-recetor endotelial da PC (2). Este complexo ativa a PC que inativa, por clivagem proteolítica, os fatores Va e VIIIa ao catalisar a conversão destes fatores em formas inativas, evitando assim mais formação de trombina (2,30). A PC ativada (aPC) ligada ao recetor da PC das células endoteliais interage com o cofator da PC, a PS, que permite localizar o complexo nas superfícies celulares (2,14,30). A aPC estimula ainda a fibrinólise (2). A PS está presente no plasma na forma livre e ativa ( $\approx 40\%$ ) e ligada a um componente do complemento, a proteína de ligação C4b ( $\approx 60\%$ ), tornando-se inativa (14,30). Apenas a forma livre é capaz de originar um complexo com aPC (30). A PS funciona como cofator da aPC, aumentando assim a degradação dos fatores Va e VIIIa pela aPC (14). A PS também funciona como cofator do TFPI, potencializando a inibição do fator Xa (14). A aPC, à semelhança das restantes serina-proteases, está sujeita a um processo de inibição por parte da AT que neutraliza a trombina e outros fatores da coagulação ativados, sendo a AT considerada o inibidor mais eficiente da trombina e de outros fatores pró-coagulantes serina-proteases (2,29). Assim, a AT é o principal anticoagulante endógeno, sendo um inibidor de serina-proteases que exerce o seu efeito anticoagulante principalmente pela inativação da trombina e do fator Xa e, em menor grau, pela inativação dos fatores IXa e XIa (14,37,38).

É fundamental que o efeito da trombina seja limitado à lesão vascular (2). O primeiro inibidor a atuar é o TFPI, sintetizado maioritariamente nas células endoteliais, presente no plasma e nas plaquetas, e acumulando-se no local da lesão (2). O TFPI inibe os fatores Xa, VIIa e o TF para limitar a principal via da coagulação *in vivo* (via extrínseca) (2,29). Ele liga-se primeiramente ao fator Xa livre, inativando-o (30). O complexo TFPI-Xa resultante liga-se então ao complexo TF-VIIa, inibindo-o, o que por sua vez inibe o complexo TF-VIIa-Xa (29,30), como representado na Figura 4.2.



fibrina mediada pela plasmina que é a principal enzima protease do sistema fibrinolítico (29,30,32). A plasmina é produzida a partir do plasminogénio pelo ativador de plasminogénio do tipo uroquinase (uPA) e ativador de plasminogénio tecidual (tPA) (30,32). Este último é produzido principalmente em células endoteliais e secretado em resposta a uma variedade de estímulos (trombina, histamina, alterações do fluxo sanguíneo e oclusão venosa) (30). O tPA é o principal ativador intravascular do plasminogénio (30). A plasmina cliva o tPA e o uPA, o que aumenta a atividade dos mesmos (30). O sistema fibrinolítico também é regulado pela inibição dos ativadores do plasminogénio, tais como o PAI-1 (30).

A regulação fisiológica da fibrinólise ocorre primariamente através de 1) inibidores do ativador do plasminogénio (como por exemplo o PAI-1) que inibem os ativadores fisiológicos do plasminogénio; 2) inibidor da fibrinólise passível de ativação pela trombina (TAFI) que limita a fibrinólise e 3)  $\alpha_2$ -antiplasmina que inibe a plasmina (29). O PAI-1 é o inibidor primário de tPA e uPA no plasma (29). O TAFI ajuda a localizar a atividade da plasmina (29). A  $\alpha_2$ -antiplasmina e a  $\alpha_2$ -macroglobulina são potentes inibidores de plasmina no plasma humano, inativando qualquer plasmina não associada a um coágulo de fibrina (2,29). Estes mecanismos contribuem para prevenir a destruição generalizada do fibrinogénio e de outros fatores da coagulação sensíveis à plasmina (32).

#### **4.3.4 Risco de Trombose**

O desequilíbrio do sistema hemostático leva a um estado pró-trombótico (podendo manifestar-se clinicamente como uma doença tromboembólica) ou a uma situação pró-hemorrágica (6,10). O risco de trombose e de hemorragia é influenciado por fatores genéticos e ambientais (29). A aterosclerose é o principal fator de risco para a trombose arterial (TA) enquanto que os fatores de risco para a trombose venosa (TV) são imobilização, cirurgia, doença oncológica, obesidade, fármacos (terapêutica hormonal entre outros), predisposição genética e gravidez (29,40).

Os fatores de risco para TV e TA estão apresentados no Quadro 4.2 (29). Dado o âmbito desta monografia, caracterizam-se seguidamente as principais trombofilias hereditárias

(deficiência de AT, deficiência de PC, deficiência de PS, mutação FVL e mutação no gene G20210A da PT) e a trombofilia adquirida, SAF (14,41). Dentro das trombofilias hereditárias, verificam-se mutações com ganho de função: a mutação FVL e a mutação G20210A do gene da PT (12). Deficiências dos inibidores fisiológicos da coagulação (AT, PC e PS) devido a mutações dos genes que codificam estes anticoagulantes naturais são ainda causa de trombofilias hereditárias (12,14,42). Ao contrário das mutações com ganho de função do FVL e da PT, as mutações de AT, PC e PS são causadas por uma multiplicidade de mutações diferentes nos seus genes codificantes, resultando em síntese reduzida (tipo I) ou função reduzida (tipo II) (42). As mutações causadoras são heterozigóticas, sendo a homozigotia extremamente rara (42).

**Quadro 4.2 - Fatores de risco para trombose venosa (TV) e trombose arterial (TA). Adaptado de (29).**

	Risco de TV	Risco de TV e TA
<b>Fatores de risco hereditários</b>	Mutação do FVL	Homocisteinúria
	Mutação G20210A da PT	Disfibrinogenémia
	Deficiência de AT	
	Deficiência de PC	
	Deficiência de PS	
	Fator VIII elevado	
<b>Fatores de risco adquiridos</b>	Idade	Doença Oncológica
	Antecedentes de trombose	SAF
	Imobilização	Terapia Hormonal
	Cirurgia <i>major</i>	Policitemia vera
	Gravidez e Puerpério	Trombocitopenia essencial
	Hospitalização	HPN
	Obesidade	Purpura Trombocitopénica Trombótica
	Infeção	Trombocitopenia induzida pela heparina
	Resistência à aPC (origem não genética)	Coagulação intravascular disseminada
Tabagismo		
<b>Fatores de risco de origem desconhecida</b>		Fatores II, IX e XI elevados
		Níveis de TAFI elevados
		Baixos níveis de TFPI

aPC: proteína C ativada; AT: antitrombina; FVL: fator V de Leiden; HPN: hemoglobinúria paroxística noturna; PC: proteína C; PS: proteína S; PT: protrombina; SAF: síndrome antifosfolípida; TA: trombose arterial; TAFI: inibidor da fibrinólise passível de ativação pela trombina; TFPI: inibidor da via do fator tecidual; TV: trombose venosa.

#### 4.3.4.1 Mutação do fator V de Leiden

O polimorfismo FVL consiste na troca de uma guanina (G) por uma adenina (A) na posição 1691 do gene do fator V (fator V G1691A) e é a causa hereditária mais frequente de aumento de risco de TEV (2,15). Esta é uma mutação *mis-sense* com transmissão autossômica dominante (12,14). Como resultado desta mutação, o fator Va fica menos suscetível à inativação pela aPC (a chamada “resistência à aPC”), aumentando a formação de trombina (2,12,14,15,43). A base molecular deste fenótipo laboratorial de resistência à aPC foi inicialmente identificada em Leiden, na Holanda em 1994 (2,12). Comparativamente à população geral, os portadores heterozigóticos do FVL têm um risco 5 a 8 vezes superior de TEV ao longo da vida (apenas 10% desses portadores têm trombose durante a vida, sendo o risco absoluto baixo nestes indivíduos) (2,12). Aproximadamente 20% dos indivíduos com TEV são portadores heterozigóticos do FVL (12). Por razões desconhecidas, o FVL parece ser um fator de risco maior para trombose venosa profunda (TVP) do que para embolia pulmonar (EP), e também não aumenta o risco de TA (2,12). Os indivíduos homozigóticos para o FVL têm um risco 10 vezes maior de TEV em relação à população não portadora do polimorfismo (2,12). Estão, ainda, descritas interações com outros fatores de risco para TEV, nomeadamente contraceptivos hormonais combinados, terapia de reposição hormonal e gravidez (12). No caso dos contraceptivos hormonais combinados, o risco de trombose é cerca de 30 vezes maior para as portadoras heterozigóticas do FVL (12). Além disso, outras mutações ou condições trombofílicas estão frequentemente associadas ao FVL, sendo que o risco trombótico aumenta com o número de mutações presentes (43). Uma minoria de doentes com resistência à aPC não tem a mutação FVL, apresentando outras mutações do fator V (tais como FV<sub>Cambridge</sub>, FV<sub>Liverpool</sub>, FV<sub>Bonn</sub>) (2,14,44). Foi relatado um grande número de polimorfismos *mis-sense* no gene que codifica o fator V (43).

#### 4.3.4.2 Mutação G20210A da Protrombina

A mutação G20210A da PT consiste na troca de uma guanina (G) por uma adenina (A) na posição não codificante 20210 do gene da PT (14,22). A mutação da PT exhibe uma transmissão autossômica dominante (14). Esta mutação de ganho de função está

associada a um aumento dos níveis plasmáticos de PT (20 a 30% acima do normal em heterozigóticos e 60 a 70% em homozigóticos) (2,12,14,45). A PT é o fator preponderante para a formação de trombina, sendo que o incremento da formação de trombina está relacionado com o aumento do risco de TEV em indivíduos portadores da mutação (2,14,45). Esta mutação encontra-se presente em cerca de 5% dos doentes com um primeiro episódio de TEV sem fator de risco identificado (12).

Ocasionalmente, mais do que uma trombofilia pode ser herdada (12). Esta situação ocorre mais frequentemente em indivíduos heterozigóticos para o FVL e para a mutação do gene da PT (12). Apesar dos portadores desta dupla heterozigotia (FVL e mutação G20210A da PT) poderem ter um maior risco de TEV do que os heterozigóticos para apenas um dos genes, verifica-se que o risco trombótico é semelhante ao do FVL isolado, segundo uma meta-análise de 2013 (12).

#### 4.3.4.3 Deficiência de Antitrombina

Mutações heterozigóticas do gene da AT (anteriormente denominada antitrombina III), resultam em deficiência de AT levando à menor inibição do fator Xa e da trombina e, conseqüentemente, aumento da formação e atividade da trombina (12). Mais de 300 mutações no gene *SERPINC1* (o gene que codifica a AT) foram identificadas e compreendem mutações *mis-sense*, deleções *frame-shift*, mutações *nonsense*, inserções e deleções (14). Estas mutações comprometem a síntese e/ou função de proteínas (14). A deficiência de AT exhibe uma transmissão autossômica dominante, e a sua penetrância é muito elevada, com mais de 50% dos indivíduos a desenvolver um evento tromboembólico antes dos 50 anos (14,37). Os indivíduos afetados são, geralmente, heterozigóticos, uma vez que os homozigotas raramente sobrevivem (14). A deficiência de AT é caracterizada por um nível reduzido de AT circulante (defeito quantitativo - deficiência tipo I) ou pela presença de uma AT variante que é produzida em quantidades normais, mas com a atividade comprometida (defeito qualitativo - deficiência tipo II) (12,14). A deficiência de AT tipo II pode ser subdividida em 3 subtipos, de acordo com o local do defeito molecular (12,14).

#### 4.3.4.4 Deficiência de Proteína C

A deficiência hereditária de PC é transmitida de modo autossômico dominante com penetrância variável e menor do que no caso da deficiência de AT (2,14). Mais de 160 mutações no gene da PC (*PROC*) foram descritas (14,40). A deficiência hereditária da PC interfere com a inativação dos fatores Va e VIIIa e, assim, aumenta a produção de trombina (12). Os indivíduos heterozigóticos têm um risco aumentado de TEV prematuro em relação à população em geral (14). As formas homozigóticas são muito raras, podendo apresentar complicações tromboembólicas graves que resultam em púrpura fulminante neonatal, uma condição potencialmente fatal caracterizada por trombose microvascular e necrose da pele (12,14,40). Outras complicações graves descritas em lactentes homozigóticos para a deficiência de PC incluem trombose venosa cerebral (TVC), trombose da veia renal, trombose da veia vítrea (levando à cegueira) e hidrocefalia (12,40). A deficiência de PC tipo I é caracterizada por níveis baixos de antígeno e de atividade (defeito quantitativo) (14). Pelo contrário, as deficiências de PC do tipo II cursam com níveis normais de antígeno e baixos níveis de atividade de PC (defeito qualitativo) (14). Nos doentes com TEV, as deficiências do tipo I são mais frequentes (75-80%) do que as deficiências do tipo II (20-25%), sendo que ambas acarretam o mesmo risco trombótico (12,14). O risco de TEV associado à deficiência de PC varia entre o risco de TEV inerente à mutação do FVL e à deficiência de AT (12). Este risco também é variável em cada doente e família, o que provavelmente está relacionado com o grau de deficiência e a presença de outros fatores de risco adquiridos ou herdados para trombose (40). Além disso, estima-se um aumento de 10 a 15 vezes do risco de TEV em indivíduos com deficiência de PC relativamente à população em geral (40).

#### 4.3.4.5 Deficiência de Proteína S

À semelhança da deficiência hereditária da PC, a deficiência hereditária da PS compromete a inativação dos fatores Va e VIIIa, o que aumenta a produção de trombina (12). A deficiência hereditária de PS é transmitida de modo autossômico dominante (14).

Cerca de 200 mutações de perda de função foram identificadas no gene da PS (*PROS1*), e a maioria são mutações *mis-sense*, deleções ou inserções (14). Os indivíduos heterozigóticos apresentam episódios precoces e recorrentes de TEV, e as formas homozigóticas (que são muito raras) têm complicações trombóticas graves, como a púrpura fulminante neonatal (14). Três tipos de deficiências de PS estão descritos: o tipo I ( $\approx 80\%$ ) é uma deficiência quantitativa com diminuição dos níveis de antigénio e de atividade de PS total e livre; o tipo II ( $\approx 15\%$ ) é uma deficiência qualitativa com diminuição da atividade de PS, mas com níveis normais de antigénio de PS total e livre; o tipo III ( $\approx 5\%$ ) é uma deficiência quantitativa com níveis diminuídos de antigénio de PS livre e diminuição da atividade funcional, mas com níveis normais de PS total (12,14). Não foram observadas diferenças no fenótipo clínico entre os vários tipos de deficiência de PS (14). O risco de TEV associado à deficiência de PS é incerto (12).

As deficiências de AT, PC e PS podem ser hereditárias devido a variações genéticas, mas também adquiridas em diversos contextos clínicos (14,37,40). As causas de deficiências adquiridas destes inibidores fisiológicos da coagulação estão resumidas no anexo 1 (14).

#### 4.3.4.6 Síndrome Antifosfolípídica

A SAF é uma doença autoimune sistémica adquirida caracterizada por eventos trombóticos (na circulação venosa, arterial ou microvascular) e/ou morbidade gestacional associados à presença constante de anticorpos antifosfolípidos (aPL) tais como: o anticoagulante lúpico (LA)<sup>1</sup>, anticorpo anticardiolipina (aCL) IgG e IgM e anticorpo anti- $\beta 2$ -glicoproteína-I (anti- $\beta 2$ GPI) IgG e IgM (18,21,50–54,25–28,46–49). Os aPL são uma família heterogénea de autoanticorpos dirigidos contra fosfolípidos e/ou proteínas de ligação a fosfolípidos, principalmente, o LA, o anti- $\beta 2$ GPI e aCL (26). Além da SAF, estes autoanticorpos são encontrados noutras circunstâncias, como infeções,

---

<sup>1</sup> O “anticoagulante lúpico” (LA) é um anticorpo antifosfolípido inicialmente detetado em doentes com lúpus eritematoso sistémico (LES) e que, paradoxalmente, quanto à designação, está associado à trombose (venosa e arterial) (2).

terapêutica farmacológica e doença oncológica (25,26). A SAF corresponde a um contínuo estado pró-trombótico adquirido cuja a patogénese é provavelmente imunomediada pelos autoanticorpos circulantes e lesão/ativação endotelial (desencadeando o evento trombótico) (1,27,52). Um aspeto marcante desta patologia é que os doentes com aPL podem apresentar complicações trombóticas em todos os vasos sanguíneos, embora a TVP (geralmente, nos membros inferiores) e o acidente vascular cerebral (AVC) isquémico sejam responsáveis por 90% de todas as complicações (55). Os fatores de risco para as complicações trombóticas associadas à TA são diferentes daqueles para o TEV (incluindo TVP e EP), sugerindo que a interferência de aPL com a hemóstase em cada tipo de vaso sanguíneo é única (55). Também é possível que os autoanticorpos interfiram nas vias metabólicas, que estão envolvidas de forma diferente na TV, TA e trombose microvascular (55).

Apesar da associação evidente entre aPL, trombose e morbidade gestacional, a fisiopatologia destas complicações não está bem clara, sendo que provavelmente vários processos fisiopatológicos estão envolvidos (49). Estudos familiares e populacionais sugerem uma predisposição genética para a SAF que pode ou não estar relacionada com o sistema do antigénio leucocitário humano (HLA) (49). Um mecanismo chave de iniciação na fisiopatologia da SAF trombótica é a ligação da  $\beta 2$  glicoproteína-I ( $\beta 2$ GPI) a fosfolípidos aniónicos com a carga exposta, que são designados por aPL patológicos (49). Forma-se um complexo que, subseqüentemente, interage com recetores de superfície, que leva à ativação de células endoteliais e inflamatórias, causando alterações hemostáticas pró-trombóticas e pró-inflamatórias (49). Na SAF obstétrica, a trombose placentária não está sempre presente, sugerindo que outros mecanismos estejam implicados (49). A  $\beta 2$ GPI está fisiologicamente presente no endotélio decidual e nos trofoblastos, e os complexos aPL- $\beta 2$ GPI podem prejudicar o desenvolvimento fetal e outros mecanismos podem levar à ativação do sistema da coagulação (49).

Vários mecanismos para explicar os efeitos pró-trombóticos dos aPL foram propostos, embora nenhuma dessas sugestões tenha sido comprovada (55). Uma proposta dos mecanismos pelos quais os aPL causam sintomas clínicos encontra-se no anexo 2 (28).

#### 4.4 Epidemiologia

A prevalência da mutação do FVL varia, consideravelmente, de acordo com a etnia (12). Esta mutação é a causa genética mais frequente de trombofilia nos caucasianos, sendo rara nos africanos e nos asiáticos (14). A forma heterozigótica desta mutação tem uma prevalência de aproximadamente 5% na população caucasiana, desde 7% no Norte da Europa até 2% no Sul (2,14). Esta mutação verifica-se em até 20% dos doentes com um primeiro episódio de TEV (numa população aleatória de doentes com TEV), e em até 50% dos doentes com TEV e história familiar positiva de TEV (14). A forma homozigótica da mutação é rara e ocorre em, aproximadamente, 1,5% de uma população aleatória de doentes com TEV (14). A prevalência estimada de indivíduos homozigóticos para o FVL em populações europeias é cerca de 1 em cada 1600 indivíduos (12). Por se tratar da trombofilia mais frequente, a epidemiologia da mutação do FVL é a melhor conhecida relativamente às restantes trombofilias hereditárias, embora haja discrepâncias entre autores na prevalência estimada desta patologia (0,45-5,3% na população geral) (12,45).

A mutação G20210A da PT é a segunda trombofilia hereditária mais frequente (12,14). A forma heterozigótica tem uma prevalência de 2 a 3% na população caucasiana e aumenta o risco de TEV em 6 a 8% numa população aleatória de doentes com TEV (14). A homozigotia é rara e ocorre em menos de 1% dos doentes com TEV (14). Segundo outros autores a prevalência da mutação G20210A da PT é de 1-6% na população em geral (45). A heterozigotia composta tanto para a mutação do FVL quanto para a PT é também rara (14). Ao invés da mutação do FVL, a mutação da PT é mais prevalente no Sul da Europa e menos comum no Norte (14).

A deficiência de AT é rara e ocorre em 0,02-0,2% da população geral, em ambos os sexos, em cerca de 1% numa população aleatória de doentes com TEV (14,37). Trata-se da trombofilia hereditária mais grave até ao momento, tendo sido descrita pela primeira vez há mais de 50 anos (37).

A deficiência de PC é rara na população geral (0,2–0,5%) e a sua frequência numa população aleatória de doentes com TEV é de 3% aproximadamente (12,14). A deficiência de PC grave (formas homozigóticas ou heterozigóticas compostas) é extremamente rara, mas as deficiências parciais (formas heterozigóticas) são muito mais

frequentes (40). A baixa prevalência da forma grave pode ser explicada pela morte fetal e óbitos pré-natais antes do diagnóstico (40). A incidência da deficiência de PC em pessoas que apresentam sintomas clínicos foi estimada em 1 em cada 20.000 indivíduos (40). Estudos mostraram que cerca de 5% dos doentes com TEV podem ser heterozigóticos para a deficiência de PC (40).

A prevalência da deficiência de PS na população geral é estimada entre 0,1 a 0,7%, enquanto que a prevalência numa população aleatória de doentes com TEV é de cerca de 2% (12,14).

Especula-se que a SAF seja uma das principais causas de trombose e morbidade gestacional, particularmente na população jovem (56). No entanto, a incidência e prevalência da SAF são desconhecidas na população em geral (56). Estima-se que a prevalência seja cerca de 1 a 5% na população em geral, aumentando com a idade, e com maior incidência nas mulheres (14,49). A SAF é considerada como a maior causa de hipercoagulabilidade adquirida na população em geral, sendo responsável por uma proporção significativa de AVCs isquémicos em jovens (57).

As diferentes prevalências das trombofilias e os riscos relativos de desenvolver o primeiro evento de TEV ou eventos recorrentes estão listados na Tabela 4.1 (14)

**Tabela 4.1 - Prevalência das trombofilias e os riscos relativos de desenvolver o primeiro evento de TEV ou eventos recorrentes. Adaptado de (14)**

Trombofilia	Prevalência na população em geral	RR de 1º evento de TEV	RR de eventos recorrentes de TEV
Mutação FVL, Heterozigotia	2-7%	4-6	1,6
Mutação FVL, Homozigotia	0,06-0,25%	4-41	1,2-2,7
Mutação G20210A da PT, Heterozigotia	1-2%	3-5	1,5
Mutação G20210A da PT, Homozigotia	Raro	(?)	(?)
Mutações FVL/PT G20210A, Heterozigotia composta	0,1%	11-36	<b>1,0-4,8</b>
Deficiência de AT	0,02%	13-59	2,5 (?)
Deficiência de PC	0,2-0,5%	13-42	2,5 (?)
Deficiência de PS	0,1-0,7%	<b>26-55</b>	2,5 (?)

AT: antitrombina; FVL: fator V de Leiden; PC: proteína C; PS: proteína S; PT: protrombina; RR: risco relativo; TEV: tromboembolismo venoso

Os eventos trombóticos são uma causa significativa de mortalidade e morbidade com uma incidência anual de TEV de, aproximadamente, 1-2 casos por 1000 indivíduos na população geral (9,58). O impacto socioeconómico da TEV é significativo com uma estimativa de custos anuais entre 13,5 e 27,2 mil milhões de dólares nos Estados Unidos da América (EUA) (59).

#### 4.5 Manifestações Clínicas

A trombofilia é uma condição que predispõe a uma maior incidência de TEV, incluindo em territórios vasculares atípicos (13). Verifica-se a presença de trombofilia em, aproximadamente, 4% dos doentes com TEV idiopática (13). A TEV é a manifestação clínica mais comum da trombofilia e compreende a TVP e a EP, sendo potencialmente fatal (9,15,59–63). Esta entidade clínica é um grave problema de saúde pública que afeta cerca de 2 em cada 1000 indivíduos por ano, estando associada a uma taxa de mortalidade de 10% (15). Manifestações clínicas menos frequentes de TEV incluem a TVC e a TV esplâncnica (9). A etiologia da TEV é, habitualmente, multifatorial, sendo

influenciada por fatores de risco adquiridos e genéticos (15,58). Na trombofilia adquirida, o estado de hipercoagulabilidade é atribuído aos seguintes fatores de risco de TEV: cirurgia, trauma, imobilização, obesidade, doença oncológica, gravidez, terapia de substituição hormonal, uso de contraceptivos e neoplasias mieloproliferativas (15,58). Os fatores de risco genéticos incluem as trombofilias hereditárias e têm sido amplamente encontrados em indivíduos com ou sem causa aparente para o desenvolvimento de TEV, e com tendência à recorrência (15,58).

As mutações do FVL e G20210A da PT são as causas genéticas mais comuns de trombofilia na população caucasiana (64). Portadores destas mutações têm um risco aumentado de TEV, particularmente na presença de fatores de risco concomitantes (uso de estrogénios, gravidez, cirurgia e imobilização) (64). No entanto, a influência destas mutações na história natural da TEV ainda é uma questão de debate (64). Em mulheres com trombofilia hereditária, existe um risco aumentado de TEV associado à gravidez (65). O risco absoluto de TEV associada à gravidez é considerado elevado para as mulheres portadoras de trombofilias raras (deficiência de AT, deficiência de PC, deficiência de PS e homozigotia para FVL) (65). No caso da heterozigotia para FVL, da heterozigotia para a mutação G20210A no gene da PT e da heterozigotia composta para ambas as mutações, o risco absoluto encontra-se pouco aumentado e restrito a mulheres com história familiar positiva de TEV (65).

A deficiência de AT aumenta o risco de trombose, sendo que os eventos de TEV estão principalmente relacionados com esta deficiência (37). Além disso, o TEV ocorre de forma precoce e recorrente (37). As formas clínicas mais frequentes são a TVP nas extremidades inferiores ou EP (37). Os territórios venosos, menos frequentemente atingidos, são o seio cerebral, a veia cava e as veias mesentéricas, renais e hepáticas (síndrome de *Budd-Chiari*) (37). A TA, classicamente ligada à aterosclerose, não é característica da deficiência de AT, mas também tem sido descrita neste contexto (37). A deficiência de AT apresenta uma notável heterogeneidade clínica (desde indivíduos assintomáticos diagnosticados incidentalmente, que nunca sofreram um evento trombótico, até indivíduos com episódios trombóticos precoces e recorrentes e antecedentes familiares de trombose) (37). Deste modo, a idade do primeiro evento

trombótico é variável (37). Fatores ambientais e genéticos modulam os fenótipos biológicos e clínicos de trombose devidos à deficiência de AT (37).

A deficiência de PC pode ter várias apresentações clínicas, desde TEV até complicações agudas com compromisso vital, tais como púrpura fulminante, coagulação intravascular disseminada e sépsis grave (40). Foi demonstrado que a aPC é um importante mediador da inflamação (40). A deficiência de PS possui uma apresentação clínica muito semelhante à observada na deficiência de PC (2,14).

No que diz respeito à SAF, existem dois padrões clínicos principais: a SAF trombótica e a SAF obstétrica (26). A SAF trombótica apresenta-se mais comumente com TEV, mas também pode apresentar-se com TA, principalmente o AVC ou acidente isquémico transitório (AIT) (25–27,50). A SAF pode também originar uma microangiopatia trombótica (27,46). Verifica-se raramente uma forma devastadora designada SAF catastrófica (*catastrophic antiphospholipid syndrome*), que é a mais grave, caracterizada por trombose disseminada de pequenos vasos com falência de múltiplos órgãos e alta mortalidade associada (25,27,28,46,49). A SAF obstétrica é a doença autoimune mais frequente durante a gravidez (26). Trata-se de grávidas com critérios laboratoriais de SAF que sofreram complicações em gravidezes anteriores, incluindo aborto espontâneo, morte fetal inexplicada, parto prematuro, pré-eclâmpsia grave e restrição do crescimento fetal, sendo o aborto precoce recorrente a manifestação clínica mais frequente, antes das 10 semanas de gestação (1,25,26,28,49). Além destas complicações principais (trombose e morbidade gestacional), a SAF encontra-se associada a anomalias clínicas tais como o livedo *reticularis* ou racemosa, epilepsia, doença cardíaca valvular, trombocitopenia, nefropatia, anemia hemolítica e disfunção cognitiva, entre outras (1,25,28). As diversas manifestações clínicas da SAF e respetivas frequências podem ser consultadas no Quadro 4.3 (27). No anexo 3, encontram-se as principais manifestações clínicas que não estão incluídas na última revisão dos critérios de classificação de Sapporo da SAF (28).

**Quadro 4.3 - Manifestações clínicas da Síndrome Antifosfolípídica (SAF) e respetivas frequências. Adaptado de (27).**

Manifestações clínicas da SAF	Frequência
Aborto ou perda fetal	
AIT	
AVC	
Enxaqueca refratária	<u>&gt;20% dos casos (frequente)</u>
Livedo <i>reticularis</i>	
TEV	
Trombocitopenia	
<hr/>	
Anemia hemolítica	
Doença arterial coronária	
Doença valvular cardíaca	<u>10-20% dos casos (menos frequente)</u>
Eclâmpsia ou Pré-eclâmpsia	
Nascimento prematuro	
<hr/>	
Amaurose fugaz	
Coreia	
Demência vascular	
Epilepsia	
Gangrena digital	
Hipertensão pulmonar	<u>&lt;10% dos casos (incomum)</u>
Isquemia mesentérica	
Microangiopatia renal	
Osteonecrose	
Trombose de veia ou artéria retiniana	
Úlceras de perna	
<hr/>	
Hemorragia suprarrenal	
Mielite transversa	<u>&lt;1% dos casos (raro)</u>
SAF catastrófica	
Síndrome de <i>Budd-Chiari</i>	

AIT: acidente isquémico transitório; AVC: acidente vascular cerebral; SAF: síndrome antifosfolípídica; TEV: tromboembolismo venoso

## 4.6 Diagnóstico Laboratorial

O estudo laboratorial da trombofilia é, habitualmente, realizado após um evento tromboembólico, embora seja consensual que apenas doentes selecionados devam ser testados (10,11,58). O rastreio de trombofilia no adulto consiste numa avaliação abrangente do estado pró-trombótico do doente, tendo por finalidade: (1) determinar a etiologia do TEV, (2) estimar o risco de recorrência do TEV, (3) recomendar uma terapêutica farmacológica anticoagulante a longo prazo ou medidas profiláticas para o próprio; (4) identificar familiares assintomáticos com risco de trombofilia (10,66). Estes objetivos não podem ser atingidos unicamente através de testes laboratoriais (10). O

diagnóstico da trombofilia baseia-se na história pessoal e familiar, no exame clínico e num estudo laboratorial (10). É da responsabilidade do médico decidir a estratégia diagnóstica de acordo com cada situação clínica nomeadamente no que se refere à realização de testes genéticos (10).

Não existem diretrizes para o rastreio da trombofilia hereditária na população geral na ausência de TEV clinicamente documentado (66). Mesmo no caso do primeiro episódio de TEV sem fator de risco identificado, o papel do rastreio da trombofilia é controverso (66). De seguida, enumera-se uma abordagem prática e personalizada da avaliação da trombofilia (10):

- Indivíduos > 60 anos: não realizar rastreio de trombofilia genética;
- 50–60 anos: considerar a presença de fatores de risco para TEV, e se possível evitar a realização de testes de trombofilia;
- Indivíduos < 50 anos: ter presente que o tromboembolismo pode ser a primeira manifestação de doença oncológica (incluindo neoplasias mieloproliferativas e HPN);
- Mulheres < 50 anos: considerar também doença autoimune;
- Homens < 50 anos com tromboembolismo idiopático: realizar os testes genéticos de trombofilia;
- Indivíduos < 40 anos: avaliar o consumo de drogas ilícitas ou fármacos (incluindo cocaína, testosterona, eritropoietina);
- Mulheres < 40 anos: excluir fatores de risco transitórios *minor*. Se o tromboembolismo for num território incomum (abdominal ou membro superior): considerar HPN, doença oncológica e doença autoimune;
- Indivíduos < 40 anos, se tromboembolismo idiopático em sítios incomuns ou paradoxais: realizar o estudo laboratorial da trombofilia incluindo testes genéticos;
- Mulheres < 40 anos, se tromboembolismo durante a gravidez, uso de contraceptivos ou terapêutica hormonal de reposição ou tromboembolismo antes de prescrição da

terapêutica hormonal de reposição ou múltiplos abortos inexplicáveis: realizar os estudos genéticos da trombofilia (10).

Dados recentes sugerem que a avaliação laboratorial da trombofilia é muitas vezes conduzida de forma inadequada (58). As principais indicações para o rastreio da trombofilia no contexto de TEV estão referidas no Quadro 4.4 (10).

**Quadro 4.4 - Principais indicações para o rastreio da trombofilia no contexto de tromboembolismo venoso (TEV). Adaptado de (10) e (67).**

**Principais indicações para o rastreio da trombofilia no contexto de TEV**

TEV idiopático com menos de 50 anos

Doentes jovens com isquémia arterial causada por embolia paradoxal (*shunt* direito-esquerdo)

TEV em territórios vasculares incomuns (trombose da veia porta, hepática, esplénica, mesentérica ou cerebral)

Mulheres com TEV durante a gravidez ou puerpério

Mulheres com TEV durante uso de anticoncepcional oral ou reposição hormonal

Mulheres com TEV antes da prescrição de reposição hormonal

Mulheres com múltiplas perdas gestacionais de origem desconhecida

Mulheres jovens com história familiar fortemente positiva para TEV, antes da prescrição de anticoncepcional oral

Primeiro episódio de TEV e história familiar positiva para TEV

Episódios de TEV recorrentes

TEV: tromboembolismo venoso

É recomendado que os testes de trombofilia não sejam realizados em doentes adultos com TEV no contexto de fatores de risco transitórios tais como a cirurgia, trauma ou imobilidade (66). Da mesma forma, a utilidade do rastreio da trombofilia hereditária no AVC isquémico é desconhecida; portanto, os testes de trombofilia não devem ser solicitados (66,68). As situações em que o rastreio da trombofilia não deve ser efetuado encontram-se citadas no Quadro 4.5 (10,67).

**Quadro 4.5 - Contextos clínicos em que o rastreio da trombofilia não deve ser realizado. Adaptado de (10) e (67).**

**Situações em que o rastreio da trombofilia não deve ser efetuado**

Mulheres jovens com história pessoal e familiar negativa para TEV, antes da prescrição de anticoncepcional oral

Doentes com tumor (ativo ou inativo)

Doentes com TEV após cirurgia e/ou trauma

Doentes com mais de 60 anos

Doentes com mais de 50 anos com um ou mais fatores de risco *major* para TEV

Doentes sem descendentes ou parentes de primeiro grau

Doentes com primeiro episódio de TEV com causa conhecida

O rastreio da trombofilia não deve ser efetuado na fase aguda após o diagnóstico de TEV

TEV: tromboembolismo venoso

Em geral, é expectável que os doentes que mais beneficiam dos testes de trombofilia hereditária são os indivíduos entre 40 e 50 anos de idade, com um evento trombótico sem fator de risco claramente identificado, ou um episódio de trombose recorrente (especialmente em doentes mais jovens), ou uma trombose num território vascular incomum (por exemplo, trombose da veia porta, hepática, esplénica, mesentérica ou cerebral) e/ou necrose cutânea induzida por varfarina (66). A realização dos testes de trombofilia hereditária não está indicada na TA ou em familiares assintomáticos com história familiar de trombose (66). Na trombofilia adquirida, especificamente na SAF, a execução de testes de trombofilia também pode estar indicada no caso de mais de 3 perdas gestacionais inexplicáveis antes da décima semana ou de mais de 1 perda de um feto normal após a décima semana de gestação (66).

O papel do laboratório no diagnóstico de trombofilia consiste na realização de testes laboratoriais para avaliação inicial da hemóstase e outros específicos que se encontram mencionados no Quadro 4.6 (42).

**Quadro 4.6 - Testes laboratoriais específicos para o rastreio da trombofilia. Adaptado de (42), (68), (69) e (70).**

Trombofilia	Abordagem diagnóstica laboratorial
Mutação FVL	Resistência à aPC, teste genético (PCR)
Mutação G20210A da PT	Teste genético (PCR)
Deficiência de AT	Ensaio funcional
Deficiência de PC	Ensaio funcional
Deficiência de PS	Determinação quantitativa de PS livre (antigénio)
SAF	ELISA ou outros imunoenaios mais recentes (sistemas automatizados), e ensaios de coagulação <i>in vitro</i>

aPC: proteína C ativada; AT: antitrombina; ELISA: *enzyme-linked immunosorbent assay*; FVL: fator V de Leiden; PC: proteína C; PCR: *polymerase chain reaction*; PS: proteína S; PT: protrombina; SAF: síndrome antifosfolipídica

Os exames laboratoriais que avaliam a presença de aPL incluem LA, aCL e anti-β2GPI (54). Os doentes podem apresentar positividade para os aPL em diferentes combinações; no entanto, um grupo específico de indivíduos que apresentam positividade para os 3 testes laboratoriais (LA, aCL e anti-β2GPI) são designados triplo positivo, o que confere um maior risco tanto para um evento trombótico primário quanto para uma maior taxa de recorrência apesar do tratamento anticoagulante (54,71). A positividade simples ou dupla para aPL descreve os doentes que são positivos para um ou dois dos 3 anticorpos (LA, aCL e anti-β2GPI), respetivamente (71).

A SAF é uma entidade clínico-patológica cujo diagnóstico requer a coexistência de manifestações clínicas (trombose ou morbidade gestacional) e critérios laboratoriais associados à presença de aPLs (1). O diagnóstico definitivo de SAF baseia-se na presença simultânea de, pelo menos, um critério clínico (trombose ou morbidade gestacional) e um critério laboratorial (LA, aCL ou anti-β2GPI) (14,69). É necessária a confirmação dos testes laboratoriais iniciais positivos em duas ou mais ocasiões com, pelo menos, 12 semanas de intervalo (14,69). Os critérios de diagnóstico da SAF têm sido alvo de várias revisões desde a primeira descrição da doença em 1983, baseando-se nos critérios de Sapporo-Sydney de 2006 (25,52,53). Os critérios para o diagnóstico da SAF estão discriminados no Quadro 4.7 (14,52,68).

**Quadro 4.7 - Critérios para o diagnóstico da Síndrome Antifosfolípídica (SAF). Adaptado de (14), (18), (52), (68) e (69).**

<b>Critérios para o diagnóstico de SAF</b>	
O diagnóstico da SAF é feito com base em critérios clínicos e laboratoriais, e pelo menos um de cada deve estar presente para que o diagnóstico seja estabelecido	
<b>Critérios Clínicos</b>	
<b>Trombose Vascular</b>	Um ou mais episódios clínicos documentados de TA, TV ou trombose de pequenos vasos em qualquer tecido ou órgão. A trombose deve ser confirmada por critérios objetivos validados (ou seja, achados inequívocos de estudos de imagem apropriados, <i>Doppler</i> ou histopatologia). Para confirmação histopatológica, a trombose deve estar presente sem evidência significativa de inflamação na parede do vaso (vasculite).
<b>Morbilidade Gestacional</b>	Uma ou mais mortes inexplicadas de um feto morfologicamente normal a partir da 10ª semana de gestação. Um ou mais partos prematuros de um recém-nascido morfologicamente normal antes da 34ª semana de gestação devido a eclâmpsia, pré-eclâmpsia grave ou características reconhecidas de insuficiência placentária. Três ou mais abortos espontâneos consecutivos inexplicados antes da 10ª semana de gestação, não relacionados com anomalias cromossômicas ou anatómicas dos progenitores.
<b>Critérios Laboratoriais</b>	
<b>LA</b>	O LA presente no plasma em duas ou mais ocasiões com, pelo menos, 12 semanas de intervalo, detetado pelo prolongamento de um tempo de coagulação dependente de fosfolípidos usando diferentes testes de coagulação, de acordo com as diretrizes da Sociedade Internacional de Trombose e Hemóstase.
<b>aCL</b>	O aCL de isótopo IgG e IgM no soro ou plasma presente em título médio ou alto ( $\geq 40$ UI/mL ou > percentil 99) em duas ou mais ocasiões com pelo menos 12 semanas de intervalo medido por um imunoensaio (ELISA padronizado).
<b>anti-<math>\beta</math>2GPI</b>	O anti- $\beta$ 2GPI de isótopo IgG e IgM no soro ou plasma (em título > percentil 99) presente em duas ou mais ocasiões com pelo menos 12 semanas de intervalo medido por um imunoensaio (ELISA padronizado).

aCL: anticorpo anticardiolipina; anti- $\beta$ 2GPI: anticorpo anti- $\beta$ 2-glicoproteína-I; ELISA: *enzyme-linked immunosorbent assay*; IgG: imunoglobulina G; IgM: imunoglobulina M; LA: anticoagulante lúpico; mL: mililitro; SAF: síndrome antifosfolípídica; TA: trombose arterial; TV: trombose venosa; UI: unidades internacionais.

Como a interpretação dos resultados de aPL pode ser complexa, os resultados dos testes laboratoriais devem estar sempre relacionados com os sintomas clínicos, sendo essencial uma interação entre um clínico experiente na interpretação destes dados e os especialistas de medicina laboratorial (69,70).

A utilidade dos testes de trombofilia ainda é uma questão em debate, não existindo provavelmente uma única estratégia diagnóstica correta (67). A abordagem da trombofilia irá variar de acordo com a população alvo (indivíduos assintomáticos,

indivíduos assintomáticos em risco de TEV e doentes sintomáticos com TEV) (67). No caso dos indivíduos assintomáticos (rastreamento populacional), o estudo laboratorial não é atualmente indicado por ser dispendioso e não se justificar (10,67). O rastreio familiar de trombofilia na sequência de um caso índice deve ser seletivo e realizado após a adolescência ou antes da prescrição de fármacos anticoncepcionais, principalmente no caso das filhas do caso índice (10). Os restantes familiares jovens devem também ser avaliados (10). Todos devem ser informados de que uma mutação genética é apenas um fator de risco predisponente ao TEV, e que nem todos os doentes com a mesma mutação desenvolverão uma trombose ou ficarão doentes (10).

Os familiares do caso índice são sujeitos a um rastreio de trombofilia dirigido apenas ao defeito em questão (10). O grau de parentesco, idade, terapêutica farmacológica, indicação ou contra-indicação para a anticoagulação devem ser avaliados antes da realização deste rastreio (10). O risco potencial de resultados falsos positivos e sobretratamento devem ser minimizados (10). Neste sentido, a deficiência de vitamina K em mulheres jovens, os fármacos que interagem com os testes laboratoriais e as variações circadianas dos fatores da coagulação devem ser tidos em conta (10). Todos os resultados de testes funcionais fora dos intervalos de referência e em caso de suspeita da deficiência devem ser confirmados numa segunda amostra de sangue, o mais precocemente possível após um mês (10).

Os familiares de primeiro grau devem ser informados sobre o defeito detetado quanto ao risco relativo aumentado de primeiro episódio de TEV, fatores de risco adicionais transitórios e possível profilaxia tromboembólica (10). A avaliação do risco de TEV deve ser repetida regularmente e ajustada de acordo com a idade, novos fatores de risco ou doença (10). Os membros de famílias com história de TEV fortemente positiva, mas com um rastreio de trombofilia negativo, devem ser informados acerca da evicção de fatores de risco transitórios sempre que possível, e as mulheres devem optar por fármacos anticoncepcionais alternativos que não contenham estrogénios (10).

Além da seleção cuidadosa de doentes para o estudo laboratorial da trombofilia, é necessário ter em mente as múltiplas variáveis pré-analíticas e analíticas que afetam os testes laboratoriais (14,67,72). Neste sentido, o estudo da trombofilia não deve ser

realizado na fase aguda logo após o evento trombótico (devido ao consumo das proteínas de coagulação na formação do trombo) (14,73). Este deve ser efetuado três meses após o TEV e por outro lado um mês após o término da terapêutica anticoagulante, tendo em conta a terapêutica atual e as possíveis interferências com os resultados dos exames laboratoriais (14,73). Dado que os agentes antitrombóticos, como os AVKs e DOACs, interferem nos resultados dos testes de trombofilia, é imprescindível considerar o efeito destes fármacos neste âmbito (ver anexo 4) (14). O melhor momento para uma avaliação precisa da trombofilia é, pelo menos, 72 horas após a interrupção ou pausa da terapêutica com DOAC ou, pelo menos, 4 a 6 semanas após a interrupção da terapêutica com AVK (14). A genotipagem de ácido desoxirribonucleico (ADN) direta, para a presença das mutações FVL e da PT, assim como imunoensaios, para deteção de aCL e anti- $\beta$ 2GPI, não são influenciados pela fase aguda da trombose ou pela administração de fármacos anticoagulantes (14). Com efeito, estes ensaios podem ser realizados em qualquer momento (14). Quando a anticoagulação é descontinuada, o estudo da trombofilia é completado com testes que avaliam a presença de LA e as deficiências de AT, PC e PS (14).

Ao contrário dos testes genéticos do estudo da trombofilia, o diagnóstico da trombofilia hereditária ou adquirida não deve ser realizado com base num único exame laboratorial, devido a interferentes secundários nos resultados (14). Na prática clínica, os testes com resultados anómalos devem ser repetidos com, pelo menos, 4 a 8 semanas de intervalo, e o diagnóstico de trombofilia só é estabelecido após, pelo menos, 2 ou 3 testes subsequentes com resultados positivos (14).

## 5 Terapêutica Anticoagulante Oral

Até há poucos anos, os AVKs eram os únicos ACOs disponíveis, e eram os mais prescritos a nível global (segundo dados de 2012) (74).

### 5.1 Perspetiva Histórica da Terapêutica Anticoagulante Oral

A história contemporânea dos anticoagulantes começou há mais de um século, fruto de uma série de descobertas fortuitas (ver anexo 5) (5). Cerca de 1920, os primeiros ACOs, como o dicumarol (bis-hidroxycumarina), foram isolados a partir da forragem de trevo doce estragada contaminada por fungos como o *Penicillium nigricans* e o *Penicillium jensi* que produziam dicumarol responsável por um distúrbio hemorrágico no gado bovino na América do Norte (5,8,34,75,76). Este composto foi um importante antecessor da varfarina, tendo sido utilizado como fármaco anticoagulante até meados da década de 1950, e também como raticida provocando a morte dos roedores por hemorragia (5,8,29,33,34,36,76). Seguidamente, foi sintetizado um congênera mais potente designado “varfarina” devido ao acrónimo do nome do detentor da patente *Wisconsin Alumni Research Foundation* (WARF) e do sufixo “arina” da palavra cumarina (5,8,77). Posteriormente, a varfarina começou a ser utilizada como anticoagulante em terapia humana nas doenças tromboembólicas arteriais e venosas em detrimento do dicumarol, embora os médicos estivessem relutantes em usar um raticida tão potente nos doentes (5,33). A varfarina (*Coumadin<sup>TM</sup>*) foi aprovada para uso clínico pela *Food and Drug Administration* (FDA) em 1954 (5,36). No início da década de 50 do século XX, dois derivados cumarínicos foram desenvolvidos na Europa e introduzidos para uso clínico: femprocumom (*Marcoumar<sup>®</sup>*) em 1953 e acenocumarol (*Sintrom<sup>®</sup>*) em 1956 (5,6,76). Estes fármacos AVK cumarínicos e os AVK derivados da indanodiona (*fluindione*) foram, durante mais de 60 anos, os únicos agentes ACOs disponíveis (5,33,35,77). Nas últimas décadas, surgiram outros fármacos antitrombóticos sintéticos em resultado de um novo paradigma da investigação de fármacos baseado em proteínas específicas como alvos fisiopatológicos (5). Neste sentido, foram aprovados para uso clínico na Europa os DOACs: o dabigatrano etexilato (*Pradaxa<sup>®</sup>*) e o Rivaroxabano (*Xarelto<sup>®</sup>*) em 2008, o Apixabano (*Eliquis<sup>®</sup>*) em 2011 e o Edoxabano (*Lixiana<sup>®</sup>*) em 2015

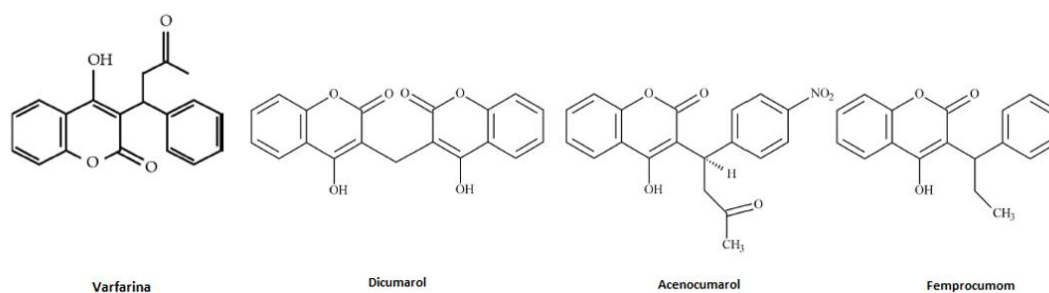
(5,78–81). Simultaneamente, nos EUA o dabigatrano etexilato foi o primeiro DOAC a ser aprovado pela FDA em 2010 (exceto o ximelagatrano, retirado do mercado em 2006 por toxicidade hepática), seguindo-se o rivaroxabano em 2011, o apixabano em 2012, o edoxabano em 2015 e o betrixabano em 2017 (6,34,35,82,83).

## 5.2 Fármacos Antivitamínicos K

A base do tratamento da trombose é a anticoagulação (9). Tradicionalmente, a anticoagulação tem sido alcançada usando AVKs (9). Os fármacos AVKs são também designados antagonistas da vitamina K (6).

### 5.2.1 Classificação e Estrutura Química

Os AVKs podem classificar-se em dois grupos: 1) derivados da 4-hidroxicumarina – varfarina, acenocumarol, dicumarol, femprocumom e biscumacetato de etilo; 2) derivados da indano-1,3-diona – fenindiona, difenadiona e anisindiona (6,8,84). As estruturas químicas dos principais compostos, encontram-se representadas na Figura 5.1 (76,85).



**Figura 5.1 - Estruturas químicas dos antivitamínicos k. Adaptado de (76) e (85).**

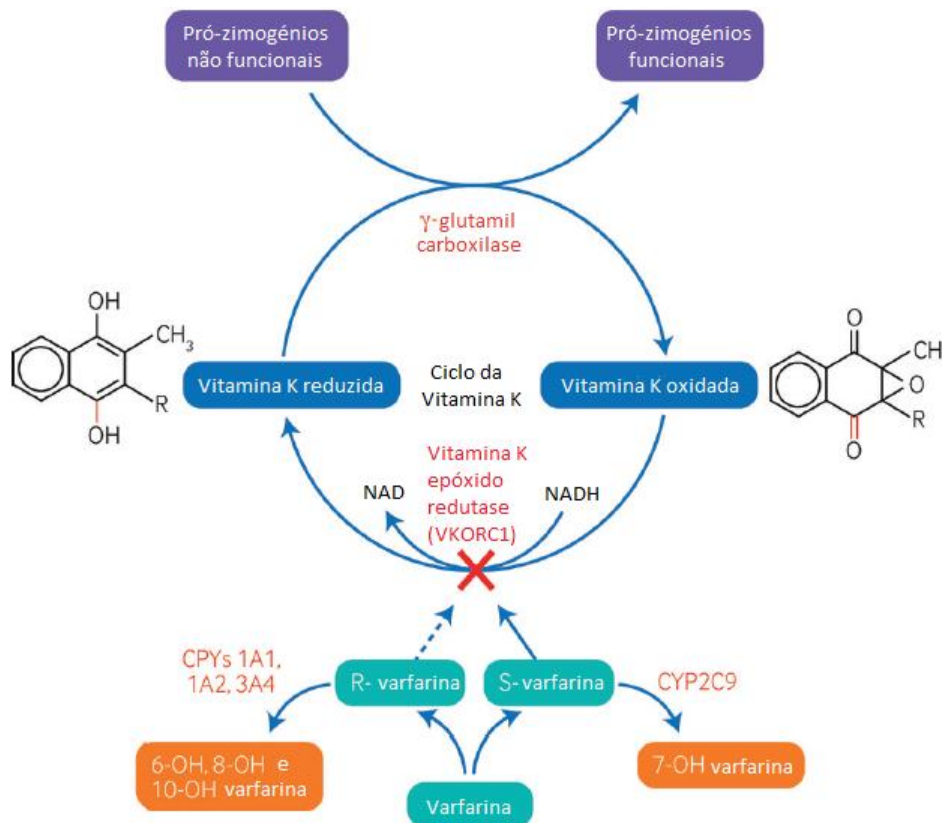
Todos estes fármacos AVKs têm, fundamentalmente, as mesmas propriedades farmacológicas, diferindo no início, duração, intensidade de ação e nas reações adversas (6). A varfarina é o mais utilizado a nível mundial porque tem início e duração de ação previsíveis e uma excelente biodisponibilidade (6,36,86–88). Outros derivados cumarínicos, o acenocumarol e o femprocumom são seguidamente os mais usados em

vários países da Europa continental, mas não estão disponíveis nos EUA (8,36,84,87). Os outros AVKs (dicumarol, *fluindione*, fenindiona e outros) não são amplamente utilizados, com exceção da *fluindione* no caso da França, Luxemburgo e Suíça (33,36,84,89). Em Portugal, a varfarina é o AVK mais prescrito, seguido do acenocumarol que também está comercializado, não estando disponível qualquer derivado da indano-1,3-diona (6).

## 5.2.2 Propriedades Farmacodinâmicas e Mecanismo de Ação

A vitamina K é uma vitamina lipossolúvel indispensável para a ativação de proteínas dependentes de vitamina K no organismo a nível hepático e extra-hepático (90). Existem várias formas de vitamina K, todas elas lipossolúveis e estruturalmente semelhantes, que são necessárias para a coagulação do sangue e para mediar a ligação dos iões  $\text{Ca}^{2+}$  (33,76). Estas vitaminas são compostas por um anel 2-metil-1,4-naftoquinona (90). Na natureza existem duas formas de vitamina K: vitamina K1 (filoquinona ou fitomenadiona) e vitamina K2 (menaquinona) (33,76,90). A vitamina K1 é de origem vegetal encontrada predominantemente em vegetais de folha verde e óleos vegetais, enquanto que a vitamina K2 é de origem animal (alimentos fermentados, laticínios, carne e queijo) e bacteriana produzida pela microbiota intestinal (33,90). A vitamina K é cofator na síntese das proteínas coagulantes dependentes da vitamina K (fatores II, VII, IX e X) e das proteínas anticoagulantes naturais (PC, PS e proteína Z), a nível hepático (33,36,76,90). A ativação destas proteínas está dependente da modificação pós-translacional de resíduos específicos de glutamato (Glu) em ácido  $\gamma$ -carboxiglutâmico (Gla) pela ação da  $\gamma$ -glutamil carboxilase (carboxilação) (76,90). Os fatores de coagulação II, VII, IX e X requerem resíduos Gla para um bom funcionamento, ou seja, estes resíduos são indispensáveis para a ligação de iões  $\text{Ca}^{2+}$  e/ou para a interação dependente destes iões com superfícies fosfolipídicas carregadas negativamente (33,36,76). O processo de  $\gamma$ -carboxilação é catalisado pela  $\gamma$ -glutamil carboxilase (carboxilase dependente da vitamina K), e que também utiliza  $\text{CO}_2$  e  $\text{O}_2$  nesta reação(6,8,76). No ciclo da vitamina K, o derivado reduzido ou vitamina K hidroquinona ( $\text{KH}_2$ ) é oxidado em vitamina K 2,3-epóxido (KO) (76,90). O KO deve ser reduzido a  $\text{KH}_2$  para carboxilação e síntese de proteínas biologicamente funcionais; esta redução é catalisada pela vitamina K epóxido redutase (VKOR) (8,76,90). Os AVKs exercem o seu

efeito anticoagulante inibindo a atividade a nível hepático do complexo da vitamina K epóxido redutase subunidade 1 (VKORC1), embora o mecanismo da inibição das redutases pelos fármacos cumarínicos seja desconhecido (8,33,36,87,90,91). Com efeito, os AVKs apresentam uma homologia estrutural com o núcleo da 2-metil-1,4-naftoquinona da vitamina K<sub>1</sub> (33). O mecanismo de ação da varfarina encontra-se esquematizado na Figura 5.2.



**Figura 5.2 - Mecanismo de ação da varfarina.** Numa mistura racémica de enantiómeros S e R, a S-varfarina é a mais ativa. Através do bloqueio da vitamina K epóxido redutase, a varfarina inibe a conversão da vitamina K oxidada na sua forma reduzida, inibindo assim a  $\gamma$ -carboxilação dependente da vitamina K dos fatores II, VII, IX e X, e proteínas C e S, visto que a vitamina K reduzida atua como cofator da  $\gamma$ -glutamil carboxilase, que catalisa o processo de  $\gamma$ -carboxilação, convertendo desse modo os pró-zimogénios em zimogénios capazes de ligar o cálcio e interagir com as superfícies aniónicas de fosfolípidos. Os antagonistas da vitamina K atuam como inibidores competitivos da enzima vitamina K epóxido redutase. Assim, os “antagonistas da vitamina K” não antagonizam diretamente a ação da vitamina K, mas sim a reciclagem da vitamina K. Adaptado de (29) e (88).

O efeito anticoagulante dos AVKs resulta da sua ação sobre a protrombina (fator II), que é um pré-requisito para a formação de trombos (36).

### 5.2.3 Propriedades Farmacocinéticas

Todos os AVKs existem como misturas racémicas aproximadamente equimolares dos seus dois enantiómeros R e S óticamente ativos, com propriedades químicas distintas (36). A varfarina é comercializada sob a forma de sal sódico da mistura racémica dos enantiómeros R e S, dos quais o enantiómero S é 2-5 vezes mais potente do que o enantiómero R (6,8,33,87). A varfarina é, geralmente, administrada por via oral, podendo ser administrada ainda por via intravenosa ou retal (a via intramuscular não é recomendada pelo risco de hematoma) (8).

**Absorção:** a varfarina é rapidamente absorvida pelo trato gastrointestinal após administração oral, sendo o estômago e o trato gastrointestinal proximal os principais locais da absorção (36). A concentração máxima plasmática é alcançada dentro de 3-9 horas após a administração oral (36). A absorção da varfarina é controlada pela taxa de dissolução do fármaco, mas existem vários outros fatores tais como a presença de alimentos no trato gastrointestinal que pode diminuir a taxa da absorção (8,36). Também ocorrem variações interindividuais significativas (36). A varfarina tem uma biodisponibilidade oral essencialmente completa (100%) (33,36,87).

**Distribuição:** mais de 99% da varfarina encontrada no plasma circula fundamentalmente ligada à albumina (6,36,87). Consequentemente, apenas uma pequena quantidade do fármaco livre está disponível para exercer os seus efeitos biológicos (36). O volume de distribuição varia de 8-12% do peso corporal total e isso não difere significativamente entre os enantiómeros (36).

**Metabolização:** o metabolismo da varfarina é estereosseletivo e os dois enantiómeros são amplamente metabolizados no fígado por diferentes enzimas hepáticas do citocromo P450 (CYP450) (36,87). As enzimas CYP450 envolvidas incluem CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8, CYP2C18, CYP1A2 e CYP3A4 (36). A S-varfarina é metabolizada pelo CYP2C9 enquanto CYP1A1, CYP1A2 e CYP3A4 são predominantemente responsáveis pelo metabolismo da R-varfarina (36,87). A CYP2C9 é a principal enzima responsável pelo metabolismo da varfarina e doentes com polimorfismos desta enzima, cuja função está reduzida, necessitam de doses menores de varfarina devido ao risco de anticoagulação excessiva (36). Variantes genéticas de

CYP2C9 podem alterar significativamente os parâmetros de farmacocinética e farmacodinâmica da varfarina (87). Com efeito, é necessária uma dose de varfarina 20% menor em doentes com os genótipos *CYP2C9\*1* e *CYP2C9\*2* e nos doentes com o genótipo *CYP2C9\*3* que apresentam uma *clearance* reduzida de S-varfarina (87). Um segundo gene, *VKORC1*, codifica a enzima alvo dos AVKs como a varfarina (8,92). Uma variante comum deste gene reduz os níveis da enzima, tornando o sistema de coagulação mais sensível aos efeitos inibitórios da varfarina (92). Os polimorfismos deste gene estão assim associados à necessidade de uma menor dose de fármaco e a um maior risco de hemorragia (87). Por outro lado, a caracterização do *VKORC1* permitiu explicar a resistência parcial aos AVKs (situação rara), em doentes que necessitavam de doses particularmente elevadas de varfarina, e a resistência total aos AVKs (33). Um maior risco de hemorragia associado à anticoagulação em portadores da variante *VKORC1* também foi observado em doentes tratados com femprocumom ou acenocumarol (87)

**Excreção:** a varfarina é eliminada principalmente como metabólito inativo e uma pequena percentagem é excretada na forma inalterada (36,87). A insuficiência renal não afeta grandemente a excreção da varfarina, não sendo necessário ajuste da dose (87). Aproximadamente 80% dos metabólitos são excretados na urina e 20% por via fecal (36,87). A semivida da R-varfarina é de 45 horas e da S-varfarina é de 29 horas, levando a uma semivida que varia de 36 a 42 horas (36). Os efeitos da varfarina podem durar de 2 a 5 dias (36).

Na prática, a duração de ação dos AVKs, embora dependente da semivida de cada molécula, está sobretudo relacionada com a semivida dos fatores de coagulação (fatores II, VII, IX e X) (33). No entanto, há evidência experimental de que o efeito antitrombótico da varfarina é devido à diminuição dos fatores II e X e que a diminuição dos fatores VII e IX tem um contributo menor (93). Apesar da ação anticoagulante ser iniciada em 2 dias, o efeito antitrombótico completo requer um período superior a 6 dias devido à semivida longa do fator II (protrombina) que é de cerca de 60 a 72 horas (36).

As principais diferenças, ao nível da farmacocinética, entre a varfarina, o acenocumarol e o femprocumom encontram-se listadas no Quadro 5.1 (36)

**Quadro 5.1 - Diferenças entre a varfarina, o acenocumarol e o femprocumom, ao nível da farmacocinética. Adaptado de (36) e (87).**

Características Farmacocinéticas	Varfarina	Acenocumarol	Femprocumom
<b>Enantiómeros</b>	R-varfarina S-varfarina	R-acenocumarol S-acenocumarol	R-femprocumom S-femprocumom
<b>Dose de manutenção</b>	2-15 mg/dia	2-10 mg/dia	0,75-9 mg/dia
<b>Via de administração</b>	Oral	Oral	Oral
<b>Alvo Farmacológico</b>	VKOR	VKOR	VKOR
<b>Mecanismo de ação</b>	Inibe a conversão da vitamina K oxidada na sua forma reduzida, afetando as proteínas da coagulação dependentes da vitamina K		
<b>Pró-fármaco</b>	Não	Não	Não
<b>Interferência de alimentos na absorção</b>	Não	Não	Não
<b>Biodisponibilidade</b>	100%	96%	100%
<b>Concentração plasmática</b>	1,5-8 µmol/L	0,03-0,3 µmol/L	1,5-15 µmol/L
<b>Ligação a proteínas transportadoras</b>	>99%	>98%	>99%
<b>Volume de distribuição</b>	0,08-0,12 L/Kg	0,22-0,52 L/Kg	0,11-0,14 L/Kg
<b>Clearance plasmática</b>	R-varfarina: 0,07-0,035 L/h S-varfarina: 0,10-1,0 L/h	R-acenocumarol: 1,9 L/h S-acenocumarol: 28,5 L/h	R-femprocumom: 0,055-0,08 L/h S-femprocumom: 0,045-0,055 L/h
<b>Tempo de semivida</b>	R-varfarina: 35-58 h S-varfarina: 24-33 h	R-acenocumarol: 6,6 h S-acenocumarol: 1,8 h	R-femprocumom: 110-125 h S-femprocumom: 110-130 h
<b>Metabolismo</b>	Hepático	Hepático	Hepático
<b>Enzimas envolvidas no metabolismo</b>	R-varfarina: CYP1A2 e CY3A4 S-varfarina: CYP2C9	R-acenocumarol: CYP2C9, CYP1A2 e CYP2C19 S-acenocumarol: CYP2C9	R-femprocumom: CYP2C9 e CY3A4 S-femprocumom: CYP2C8, CYP1A2 e CY3A4
<b>Eliminação</b>	Urina: 80% Fezes: 20%	Urina: 65% Fezes: 35%	Urina: 65% Fezes: 35%
<b>Monitorização de rotina</b>	Sim	Sim	Sim

CYP: citocromo P450; h: horas; Kg: quilograma; L: litro; mg: miligrama; VKOR: vitamina K epóxido redutase

### 5.2.4 Efeitos Adversos, Sobredosagem e Antídoto

A utilização de AVKs é complexa devido a uma grande variabilidade interindividual na resposta aos fármacos, uma estreita margem terapêutica e uma potencial sobredosagem que conduz frequentemente a hemorragia (87). É necessário manter o

efeito anticoagulante dentro da margem terapêutica, equilibrando os riscos trombótico e hemorrágico para minimizar complicações (94). Verifica-se que muitos doentes são subtratados (abaixo do intervalo terapêutico) e outros são sobretratados (acima do intervalo terapêutico), aumentando o risco de eventos trombóticos e/ou hemorrágicos, respetivamente (87). Uma consequência comum da terapêutica anticoagulante é o risco de hemorragia, que pode ser grave e fatal, mas a complicação hemorrágica geralmente é mais fácil de tratar do que a trombose (82). Os eventos hemorrágicos são os efeitos adversos mais frequentes e com maior morbidade e mortalidade, podendo envolver qualquer órgão (6,8,33,91). O hematoma intracraniano é a complicação mais devastadora do uso de AVKs, sendo responsável por 90% das mortes ou incapacidade permanente (88). A terapêutica ACO representa um importante fator de risco para complicações hemorrágicas pós-traumáticas em doentes vítimas de traumatismo cranioencefálico, sendo que a população idosa apresenta maior risco de hemorragia intracraniana e maior taxa de mortalidade (6,8,95). Tem sido descrita outra complicação mais rara, a necrose cutânea induzida pela varfarina especialmente nos doentes com deficiência hereditária de PC (ou PS) (33,40). Outros efeitos menos frequentes incluem dores ou coloração púrpura dos dedos dos pés (síndrome do dedo do pé púrpura), hemorragias na pele, febre, náuseas, vômitos, diarreia, alopecia, erupções cutâneas, doença hepática e pancreática, priapismo, calcifilaxia e reações de hipersensibilidade (6,8,91,96).

A sobredosagem por AVKs, definida como um valor de *International Normalized Ratio* (INR) acima do limite superior do intervalo terapêutico, é uma situação comum e um fator de risco para hemorragia (97). A monitorização regular da terapêutica AVK através do INR tem por finalidade manter o intervalo terapêutico entre 2 e 3, na maioria das situações clínicas nomeadamente no caso de trombofilia, para minimizar a formação de coágulos ou pelo contrário a hemorragia descontrolada (8,29,33,48,92). Os eventos tromboembólicos são frequentes quando o grau de anticoagulação não é adequado (INR<2) (54). O risco hemorrágico aumenta significativamente quando  $INR \geq 5$  (87). A hemorragia por AVK é uma das causas mais comuns de hospitalização iatrogénica (92).

Os antídotos ou agentes de reversão disponíveis podem substituir diretamente os fatores de coagulação ausentes por via intravenosa, fornecendo concentrados dos

fatores ausentes, que atuam imediatamente (complexo protrombínico humano), ou permitindo a regeneração dos fatores de coagulação ausentes, administrando vitamina K1 (via oral ou intravenosa) (33,88). A terceira opção é o plasma fresco congelado, que contém os fatores de coagulação ausentes juntamente com todas as outras proteínas plasmáticas (88). A abordagem de uma sobredosagem com AVKs assintomática ou com complicação hemorrágica e de acordo com o INR está referida no anexo 6 (98–100).

### 5.2.5 Interações Medicamentosas e Outras

Foram identificadas mais de 200 interações medicamentosas com a varfarina, algumas com fraca evidência e, portanto, o médico deve avaliar quais as interações que são clinicamente relevantes e atuar em conformidade (101). Mais de 80% dos doentes que utilizam varfarina foram sujeitos a pelo menos um fármaco potencialmente interferente em simultâneo (102). As principais interações medicamentosas que afetam a farmacocinética da varfarina podem ser atribuídas à competição pela ligação às proteínas plasmáticas (albumina) e à inibição ou indução da expressão e/ou atividade das enzimas CYP450 envolvidas no metabolismo das S-varfarina e R-varfarina (86,87,101,103). Assim, os fármacos que atuam como inibidores das CYP2C9, CYP1A2 e/ou CYP3A4 levam a um incremento do efeito anticoagulante da varfarina, o que se manifesta pelo aumento do INR e maior risco hemorrágico (87,101). Pelo contrário, o uso concomitante de indutores das CYP2C9, CYP1A2 e/ou CYP3A4 pode diminuir os efeitos farmacológicos anticoagulantes da varfarina ao aumentar o seu metabolismo e *clearance* (86,87).

Além das interações farmacocinéticas envolvendo o metabolismo da varfarina, as interações também podem ser farmacodinâmicas, resultando num efeito sinérgico (102). As interações farmacodinâmicas com a varfarina são frequentemente de maior relevância clínica do que aquelas que afetam apenas a farmacocinética da varfarina (86).

Por outro lado, potenciais interações com alimentos, suplementos fitoterápicos e medicamentos de venda livre devem também ser tidas em conta aquando da terapêutica com AVKs (86). A ingestão de alimentos, principalmente vegetais ricos em

vitamina K (tais como espinafre, couve e abacate) e suplementos fitoterápicos podem ter um efeito antagónico sobre os AVKs (87,103). Contudo, uma quantidade constante de vitamina K é fundamental para uma anticoagulação estável através de uma dieta equilibrada contendo uma ingestão média de vitamina K (33). É importante lembrar que outros fatores devem ser considerados no contexto da variabilidade da resposta à varfarina tais como a idade, índice de massa corporal, género, antibioterapia que altere a microbiota intestinal, comorbilidades, mau estado nutricional, ingestão de vitamina K e polimorfismos genéticos (86,101).

Os efeitos farmacocinéticos e farmacodinâmicos nos AVKs que resultam de interações com alimentos, suplementos fitoterápicos, medicamentos prescritos e medicamentos de venda livre estão resumidos no anexo 7 (86).

Dado o envolvimento das enzimas CYP2C9, CYP3A4 e CYP2C8 no metabolismo do femprocumom, quaisquer medicamentos que afetem estas vias enzimáticas podem levar a reações adversas, quando coadministrados com o femprocumom (36). No entanto, o femprocumom é muito menos suscetível a interações medicamentosas em comparação com a varfarina e o acenocumarol, devido às diferentes vias de metabolismo e eliminação (36). Fármacos que sejam metabolizados pelas enzimas CYP1A2, CYP2C19 e particularmente CYP2C9 podem atenuar ou potencializar a atividade anticoagulante do acenocumarol (36).

### **5.2.6 Contraindicações**

Consideram-se contra-indicações absolutas da administração de AVKs (varfarina e acenocumarol): distúrbios hemorrágicos tais como hemorragias ativas ou elevado risco hemorrágico, hemorragias no trato gastrointestinal, hemorragias cérebro-vasculares, hemorragia intraocular, intervenções cirúrgicas oculares e ao sistema nervoso central recentes, feridas graves (incluindo feridas cirúrgicas), pericardite aguda, derrame pericárdico, endocardite infecciosa, grave insuficiência renal ou hepática, hipertensão grave, aumento da atividade fibrinolítica e, ainda, doentes incapazes de colaborar e que não são acompanhados (doentes demenciados não vigiados, alcoólicos e doentes com

perturbações psiquiátricas) (6,91,104). Historicamente, a varfarina tem sido o anticoagulante preferencialmente usado na doença renal crónica grave, mas falta evidência que apoie a sua eficácia e segurança, nomeadamente no que diz respeito às calcificações vasculares induzidas pela varfarina e o agravamento da nefropatia (96). A gravidez constitui em geral contraindicação para a administração de AVKs por serem comprovadamente teratogénicos (6,91,104). No entanto, foram descritas situações em que houve necessidade de recorrer à administração de varfarina durante a gravidez (mulheres com próteses cardíacas valvulares ou com antecedentes de TV recorrente ou EP) (91). Neste caso, os AVKs, devem ser evitados imperativamente no primeiro e terceiro trimestres da gravidez (91). Embora a varfarina não seja detetada no leite materno, apenas deve proceder-se à administração deste fármaco durante o período de aleitamento, se for estritamente necessário (91). No caso do acenocumarol, este fármaco passa para o leite materno em pequenas quantidades, não sendo esperados normalmente efeitos adversos no lactente, contudo a decisão de amamentar deve ser ponderada e requer uma avaliação específica da criança (104).

### **5.2.7 Controlo da Terapêutica AVK**

A eficácia dos AVKs depende em grande parte dos antecedentes do doente e de outros fatores, sendo o controlo da terapêutica AVK necessário para o doente se manter no intervalo terapêutico de forma a ajustar a dose e controlar os riscos de hemorragia e trombose (85). O tempo de protrombina (TP) foi inicialmente utilizado como parâmetro de monitorização dos AVKs por ser um teste de rastreio frequentemente usado no estudo da hemóstase (85). O TP avalia as vias extrínseca e comum da coagulação sendo afetado pela atividade dos fatores II, V, VII, X e fibrinogénio (85). Os AVKs reduzem a produção dos fatores dependentes da vitamina K (II, VII, IX e X) cuja atividade fica diminuída, e assim o TP encontra-se aumentado em doentes medicados com estes fármacos, sendo o TP utilizado como parâmetro de monitorização terapêutica (85,104) Para contornar a falta de padronização do TP usado na monitorização dos AVKs devido à variabilidade dos reagentes de tromboplastina foi desenvolvido o INR, que reflete um cálculo matemático (relação entre o TP do doente hipocoagulado e o TP médio de um plasma normal, utilizando a mesma tromboplastina no mesmo sistema de teste, elevada

à potência de um valor definido pelo Índice de Sensibilidade Internacional - ISI) (29,85,94,104).

$$INR = (TP \text{ do doente} / TP \text{ normal médio})^{ISI}$$

O ISI é um valor específico atribuído a cada reagente de tromboplastina pelos fabricantes em relação a uma preparação de referência internacional de tromboplastina pelo método do Comité de Especialistas em Padronização Biológica da Organização Mundial de Saúde (OMS) (2,85). O ISI reflete a sensibilidade da tromboplastina em uso, sendo que as tromboplastinas altamente sensíveis têm ISI de 1,0 (29,93).

Os intervalos terapêuticos ótimos de INR foram definidos de acordo com a patologia e indicação para terapêutica AVK (94). Na maioria dos casos, a incidência de complicações graves é menor em doentes que estão dentro dos intervalos recomendados (INR entre 2,0 e 3,5) (94) (ver anexo 8).

Os AVKs requerem uma monitorização contínua do INR devido a uma janela terapêutica estreita e a vários fatores que influenciam a resposta à terapêutica, nomeadamente interações medicamentosas, modificações nos hábitos dietéticos, alterações na terapêutica concomitante, comorbilidades, e outros (83,102). Para otimizar a terapêutica AVK, ao manter os doentes no seu intervalo terapêutico, a experiência é essencial (83). Contudo, existem vários algoritmos para a gestão de diferentes AVKs e diversas abordagens clínicas de controlo terapêutico (clínicas de anticoagulação, automedicação através de sistemas de *point-of-care*, teleconsulta e outras) (33,83,105).

A variabilidade interindividual da resposta à varfarina é enorme (83). Mesmo em doentes previamente estáveis, doenças intercorrentes, alteração dos hábitos alimentares e da medicação podem ter um impacto significativo nos valores de INR (83). Mais recentemente, o uso de algoritmos para otimizar a dosagem de AVKs e o *time in therapeutic range* (TTR) foram criados (83). O TTR é um parâmetro que reflete a percentagem do tempo em que os valores de INR do doente estão dentro do intervalo terapêutico pretendido, sendo desejável um TTR superior a 70% (33,106). Um aspeto fundamental do sucesso da terapêutica AVK é a permanência elevada no intervalo terapêutico que é dada através do TTR, o que demonstrou reduzir o risco de eventos

hemorrágicos e isquémicos (83). Por outro lado, se o TTR for consistentemente baixo deve ser considerada uma nova abordagem terapêutica do doente (83). O TTR é assim uma medida comumente usada no controlo de AVKs e preditor de eventos clinicamente relevantes (83,102). Todas as medidas devem ser tomadas para otimizar o TTR de cada doente (83). No entanto, é preciso ter presente que eventos hemorrágicos podem ocorrer mesmo estando dentro do intervalo terapêutico (83). A grande maioria dos eventos hemorrágicos ocorre no nível terapêutico de INR, embora o risco de hemorragia intracraniana aumente com um INR >3 (e claramente >4–5) (83).

### 5.3 Fármacos Anticoagulantes Oraís Diretos

As limitações dos AVKs, tais como o início de ação lento, grande variabilidade intra e interindividual na resposta ao fármaco devido a fatores demográficos, clínicos, ambientais e sobretudo genéticos com necessidade de monitorização através do INR, levaram à criação de fármacos ACOs alternativos (6,9,33,35,107). Neste sentido, os DOACs foram desenvolvidos para tentar superar as desvantagens dos AVKs (84). Os DOACs são também designados anticoagulantes orais não antagonistas da vitamina K (NOACs, do inglês *non-vitamin-K-antagonist oral anticoagulants* ou *novel/new oral anticoagulants*) (85,108). No início, o termo NOACs foi utilizado durante vários anos para se referir a esta nova classe de ACOs (85). Posteriormente, o Subcomité do Controlo da Anticoagulação do Comité Científico de Padronização da Sociedade Internacional de Trombose e Hemóstase sugeriu o uso do termo DOACs por se tratar de uma classe de ACOs que inibem diretamente um único alvo (85).

Contrariamente aos AVKs, os DOACs têm um modo de ação específico através de alvos presentes na “cascata” da coagulação, regimes posológicos de dose fixa sem a necessidade de monitorização de rotina (através do INR), um início de ação rápido, uma menor variabilidade interindividual relativamente à idade, sexo e etnia, e menos interações medicamentosas e com alimentos, tornando-os uma escolha mais conveniente (35,36,109).

### 5.3.1 Classificação e Estrutura Química

Atualmente, existem cinco DOACs, categorizados em 1) inibidor direto da trombina (fator IIa): o dabigatrano etexilato, e 2) os inibidores do fator Xa: rivaroxabano, apixabano, edoxabano e betrixabano, cujas estruturas químicas se encontram na Figura 5.3 (35,62,84,107).

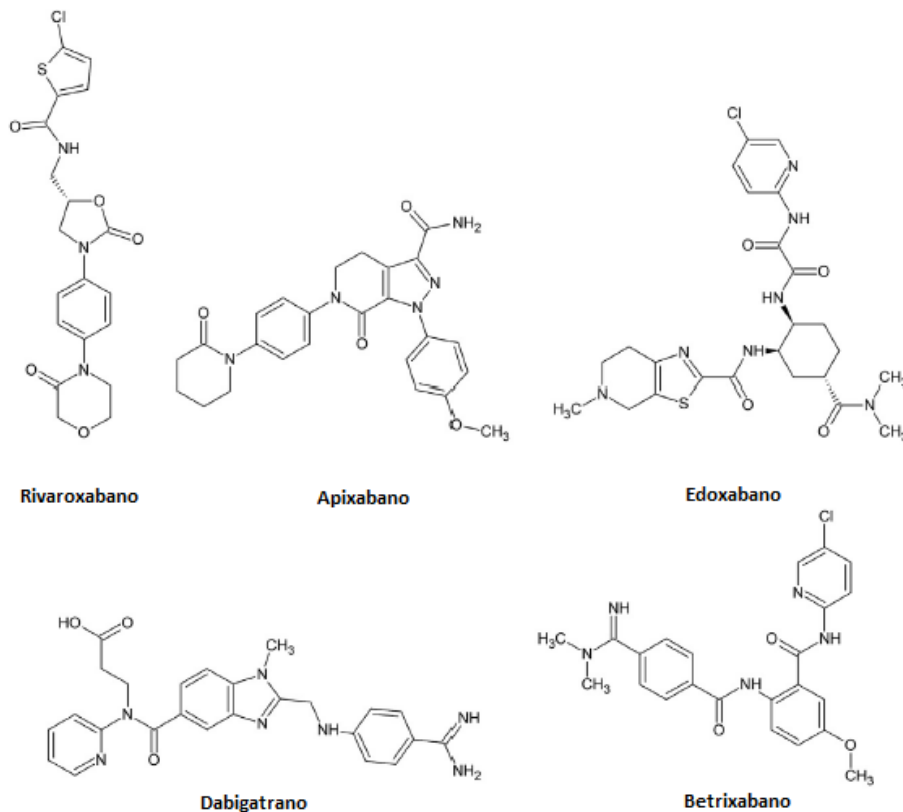


Figura 5.3 - Estruturas químicas dos Anticoagulantes orais diretos. Adaptado de (107).

Destes fármacos, quatro (rivaroxabano, apixabano, edoxabano e dabigatrano) encontram-se disponíveis na prática clínica na Europa, enquanto que nos EUA, a FDA aprovou mais recentemente um quinto DOAC, o betrixabano (107). Seguidamente, apenas os DOACs comercializados em Portugal serão abordados nesta dissertação (78–81).

### 5.3.2 Propriedades Farmacodinâmicas e Mecanismo de Ação

Enquanto que a varfarina inibe a síntese de fatores da coagulação, os DOACs inibem diretamente os fatores de coagulação (85). Estes fármacos também têm início e término de ação mais rápidos (109).

**Dabigatrano:** origina-se a partir do pró-fármaco, dabigatrano etexilato, através de reações de hidrólise por esterases no intestino, fígado e plasma (6,8,35,36,85). O dabigatrano é uma molécula não peptídica de baixo peso molecular, sintética, inibidor direto competitivo da trombina (fator IIa), que afeta tanto a trombina livre quanto a ligada ao coágulo de fibrina na “cascata” da coagulação, ligando-se ao sítio ativo da trombina de forma reversível dependente da concentração e da dosagem (35,36,85,87,107). Desta forma, uma pequena quantidade de trombina ativa livre ainda se encontra disponível para a manutenção da hemóstase (36). O dabigatrano tem um efeito antitrombótico potente através da inibição da formação de fibrina e disrupção do coágulo estável (35,87).

**Rivaroxabano:** é um inibidor direto, potente e altamente seletivo do fator Xa na “cascata” de coagulação e inibe a atividade da protrombinase, afetando os níveis do fator Xa complexado com a protrombinase e livre (35,36,85,87,107). Este fármaco também afeta o fator Xa ligado ao coágulo, inibindo a formação adicional de trombina dentro do coágulo e, assim, a extensão do trombo (36). O fator Xa desempenha um papel fundamental na conversão de protrombina em trombina (87). O rivaroxabano inibe o fator Xa, levando à redução da ativação da trombina e interferindo na formação estável do coágulo, sem afetar a agregação plaquetária (35,87).

**Apixabano:** é um inibidor direto altamente seletivo e reversível afetando o fator Xa livre, ligado ao coágulo e presente no complexo protrombinase (35,36,87,107). Este fármaco afeta tanto o fator Xa livre, como o fator Xa ligado ao coágulo e encontrado no complexo protrombinase, mas o seu efeito antitrombótico é obtido através da diminuição da formação de trombina e da inibição indireta da agregação plaquetária induzida pela trombina (36,85).

**Edoxabano:** é um fármaco de baixo peso molecular, inibidor direto e altamente seletivo do fator Xa de forma competitiva dependente da dosagem, que afeta o fator Xa livre, a atividade do complexo protrombinase e também a agregação plaquetária induzida pela trombina, o que leva à redução da formação de trombos (35,36,85,87,107).

### 5.3.3 Propriedades Farmacocinéticas

As principais características farmacocinéticas do dabigatrano, rivaroxabano, apixabano e edoxabano estão listadas no Quadro 5.2 (36,87).

Quadro 5.2 - Propriedades Farmacocinéticas dos anticoagulantes orais diretos (DOACs). Adaptado de (36) e (87).

Características Farmacocinéticas	Dabigatrano	Rivaroxabano	Apixabano	Edoxabano
Via de administração	Oral	Oral	Oral	Oral
Alvo Farmacológico	Fator IIa (trombina)	Fator Xa	Fator Xa	Fator Xa
Pró-fármaco	Dabigatrano etexilato	Não	Não	Não
Interferência dos alimentos na absorção	Não	Sim (absorção reduzida em jejum, quando a dose é $\geq 10$ mg)	Não	Não
Local de absorção	Estômago e Intestino delgado	Estômago	Intestino delgado distal e cólon ascendente	Trato GI superior
Biodisponibilidade	6,5%	80-100%	50%	62%
Concentração máxima após administração	2 h	2-4-h	1,5-3,3 h	1-2 h
Ligação a proteínas transportadoras	35%	92-95%	87%	55%
Volume de distribuição	60-70 L	50 L	21 L	107 L
Tempo necessário para estabilizar as concentrações plasmáticas	48-72 h	$\leq 96$ h	72 h	72 h
Tempo de semivida	12-17 h	5-9 h	8-15 h	10-14 h
Metabolismo hepático	20%	67%	25%	(?)
Enzimas envolvidas no metabolismo	–	CYP3A4 e CYP2J2	CYP3A4 maioritariamente	Carboxil esterase-1 e CYP3A4
Clearance plasmática	105-170 L/h	8-10 L/h	3 L/h	22 L/h
Eliminação	Renal: 80% Biliar: 20%	Renal: 67% Hepatobiliar: 33%	Renal: 30% Hepatobiliar: 70%	Renal: 50% Hepatobiliar: 50%

CYP: citocromo P450; GI: gastrointestinal; h: horas; L: litro; mg: miligrama

### 5.3.4 Efeitos Adversos, Sobredosagem e Antídoto

Os anticoagulantes têm sido consistentemente reconhecidos como uma das classes farmacológicas que mais frequentemente apresenta efeitos adversos, sendo as complicações hemorrágicas a principal preocupação (110,111). Além disso, ensaios clínicos demonstraram que os DOACs estão associados a um menor risco hemorrágico em comparação com os AVKs (110). Embora o apixabano e o dabigatrano estejam associados a uma diminuição significativa da incidência de hemorragia intracraniana e AVC hemorrágico, o dabigatrano e o rivaroxabano têm sido associados a uma maior incidência de hemorragia gastrointestinal, comparativamente aos doentes tratados com varfarina (82,84,111–113). No entanto existem escassos dados sobre a etiologia e a gravidade da hemorragia gastrointestinal nestes doentes (112). Em caso de hemorragia uterina anómala, o dabigatrano apresenta menor risco hemorrágico relativamente ao apixabano, rivaroxabano e edoxabano, tendo como referência a varfarina (114). O apixabano como o dabigatrano estão igualmente associados a taxas de mortalidade mais baixas comparativamente à varfarina (84). Em geral, os DOACs são semelhantes à varfarina na prevenção de AVC isquémico, porém com um menor risco de hemorragia (84).

Ainda que os DOACs estejam associados a uma taxa reduzida de hemorragia em comparação com os AVKs, a reversão pode ser indicada em situações especiais, incluindo hemorragia grave ou necessidade de procedimento de emergência (115). Os resultados muito favoráveis da hemorragia associada aos DOACs antes do aparecimento dos antídotos sugerem que esta não requer o uso sistemático de agentes de reversão, podendo os doentes ser tratados apenas com medidas de suporte tais como a interrupção da medicação com o DOAC entre outras (116). No que diz respeito aos agentes de reversão, também é importante avaliar o grau de anticoagulação e a probabilidade do anticoagulante estar a contribuir para a hemorragia (116). Um agente de reversão só deve ser usado quando houver demonstração ou suspeita clínica de níveis de DOAC relevantes (116). No entanto, os ensaios para medição da concentração plasmática de DOAC nem sempre estão disponíveis em todos os laboratórios clínicos (116). A avaliação laboratorial da atividade anticoagulante dos vários DOACs é complexa (113). No anexo 9, encontram-se sugestões para a interpretação de níveis de DOACs

cl clinicamente significativos através de testes laboratoriais de rotina e de ensaios especializados (113).

Em 2015, o idarucizumab, um agente de reversão da ação do dabigatrano, foi aprovado pela FDA e pela EMA para tratar doentes medicados com dabigatrano com hemorragia ativa ou com necessidade de uma cirurgia de emergência ou hemorragia não controlada ou com risco de vida (34,84,113,115,117,118). O idarucizumab é um fragmento de anticorpo monoclonal humanizado que se liga ao dabigatrano com alta afinidade (34,35,113,117,118). A afinidade do idarucizumab com o dabigatrano é aproximadamente 350 vezes superior à afinidade do dabigatrano com a trombina, proporcionando uma rápida neutralização dos efeitos anticoagulantes do dabigatrano (35,113,117).

O andexanet alfa é um agente de reversão desenvolvido para neutralizar os efeitos anticoagulantes dos inibidores diretos e indiretos do fator Xa (35,113,116–118). A FDA aprovou o andexanet para uso em situação de emergência (hemorragia não controlada ou com risco de vida) associada ao apixabano e rivaroxabano, em 2018 nos EUA (34,113,116,119). O andexanet é uma proteína *decoy* do fator Xa humano modificado recombinante com uma estrutura semelhante ao fator Xa endógeno (34,35,113,118). O andexanet é cataliticamente inativo, mas mantém a capacidade de se ligar aos inibidores do fator Xa no sítio ativo com alta afinidade (35,113). Portanto, a atividade do fator Xa encontra-se aumentada e a anticoagulação é atenuada (35). A utilização do andexanet alfa para a reversão de edoxabano não é ainda recomendada devido à ausência de dados, embora alguns estudos indiquem que o andexanet alfa diminuiu significativamente a atividade do edoxabano em doentes com hemorragia aguda (119,120). Uma «Autorização de Introdução no Mercado condicional» (necessidade de evidência adicional) foi inicialmente concedida a este medicamento pela EMA, tendo sido o seu uso aprovado no final do ano de 2023 (7,119,121).

Não obstante, as preocupações em relação à segurança dos DOACs no que diz respeito à hemorragia persistem, devido à falta ou escolha limitada de antídotos, sendo que alguns destes são dispendiosos (92,109).

### 5.3.5 Interações Medicamentosas e Outras

As interações com os AVKs têm sido amplamente estudadas, enquanto as que envolvem os DOACs têm sido menos investigadas (74). É comumente aceite que os DOACs tenham menos interações fármaco-fármaco e fármaco-alimento do que os AVKs (103,108). Apesar das vantagens dos DOACs, estes possuem potenciais interações medicamentosas (108,122). Em geral, as interações medicamentosas com DOACs podem ocorrer através de dois mecanismos diferentes (108,123). As interações farmacocinéticas são causadas pelo impacto de outros fármacos nos níveis plasmáticos dos DOACs (123). Estas interações são mediadas pela proteína transportadora de efluxo, glicoproteína-P (gp-P), isoladamente ou em combinação com enzimas CYP3A4 (103,111,122). Consequentemente, os fármacos que inibem ou induzem a gp-P podem afetar todos os DOACs, enquanto que as interações via CYP3A4 são esperadas principalmente para o apixabano e rivaroxabano (123). As interações farmacodinâmicas resultam da terapêutica concomitante com fármacos com efeitos na hemóstase ou com risco de hemorragia (123). Neste sentido, os médicos devem evitar interações farmacodinâmicas entre DOACs e antiagregantes plaquetários e anti-inflamatórios não esteroides (103). Um estudo de coorte retrospectivo, evidenciou que o uso concomitante de DOACs e inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS) nomeadamente a paroxetina estava associado a um maior risco de hemorragia intracraniana (124). Verificou-se ainda um aumento do risco de hemorragia intracraniana na associação destes antidepressivos com o dabigatrano (124). Noutro estudo de caso-controlo de doentes com fibrilhação auricular (FA), o uso concomitante de ISRSs e ACOs foi associado a um risco aumentado de hemorragia grave em comparação com o uso isolado de ACOs (125). Estas interações medicamentosas devem ser consideradas na prescrição de DOACs assim como medidas gerais de prevenção da hemorragia (fatores de risco individuais modificáveis, monitorização mais frequente especialmente durante os primeiros meses) (124,125). Devido à significativa eliminação renal de alguns DOACs (particularmente o dabigatrano), as interações medicamentosas são mais relevantes em doentes com insuficiência renal (103). Os diferentes mecanismos envolvidos nas interações medicamentosas com os DOACs, estão referidos nos anexos 10 e 11 (103,108).

Nenhuma evidência direta está disponível sobre o risco inerente da coadministração de alimentos ou medicamentos à base de plantas com os DOACs, o que não significa que os DOACs não tenham este tipo de interações (86,126). Embora, em teoria, alimentos ou plantas que sejam inibidores ou indutores do CYP3A4 possam interferir na farmacocinética dos DOACs, não existe evidência direta de tais interações (74,92). Contudo, doentes tratados com anticoagulantes devem evitar produtos que contenham erva de São João ou Hipericão, um potente indutor de gp-P e CYP3A4, e ter cuidado especial com outros ingredientes alimentares tais como a toranja (86,103,126). É expectável que a erva de São João reduza as concentrações plasmáticas do dabigatrano (substrato de gp-P), e do rivaroxabano e apixabano (substratos de gp-P e CYP3A4) (86,103,126). Esta coadministração deve ser feita com precaução com o dabigatrano e evitada com o rivaroxabano ou apixabano (86,103). Outros alimentos e medicamentos à base de plantas modulam a gp-P *in vitro* (Anexo 12), mas não há informação disponível sobre a interação dessas substâncias com os DOACs (86). À luz dos conhecimentos atuais, também não existem dados disponíveis sobre as interações farmacodinâmicas dos DOACs com alimentos ou medicamentos à base de plantas (86,103).

### 5.3.6 Contraindicações

Os DOACs estão contraindicados em doentes com prótese valvular mecânica e com estenose mitral moderada a grave (96). Todos os DOACs estão contraindicados em indivíduos com doença hepática grave, sendo a varfarina o único anticoagulante recomendado (96). O dabigatrano, apixabano e edoxabano são opções viáveis em doentes com insuficiência hepática moderada e sem ajuste de dose (96). Todos os DOACs podem ser usados em doentes com insuficiência hepática ligeira e não requerem ajuste de dose (96).

As contraindicações relativas ao uso dos DOACs incluem instabilidade hemodinâmica, doença oncológica ativa, SAF e doença renal terminal (62).

Todos os DOACs têm eliminação renal em diferentes graus, e as alterações na *clearance* da creatinina (ClCr) devem ser consideradas aquando da administração destes fármacos

(96). Assim, os DOACs são seguros e eficazes em doentes com doença renal crónica moderada (ClCr 30–50 mL/min); o dabigatrano, rivaroxabano e edoxabano devem sofrer ajuste de dose na insuficiência renal e devem ser evitados na insuficiência renal grave (ClCr < 30 mL/min); o edoxabano deve ser evitado em doentes com função renal normal (>95 mL/min); o apixabano sofre a menor eliminação renal, sendo o DOAC de escolha na insuficiência renal grave (62,96). A escolha do DOAC com base na função renal do doente encontra-se no anexo 13 (96).

Em populações especiais como é o caso dos idosos, a prescrição de DOACs deve ser cautelosa (127). Com efeito, os doentes com uma idade avançada apresentam um maior risco de insuficiência renal e hepática, o que aumenta o risco de hemorragia durante o uso de ACOs (128). Em doentes idosos que tomam DOACs, a medicação concomitante, desidratação e eliminação renal variável potenciam o risco de hemorragia(128). As complicações hemorrágicas são mais prejudiciais na população idosa, por serem mais difíceis de controlar comparativamente com doentes mais jovens (128). A monitorização de rotina da terapêutica com DOACs (consultas de acompanhamento, hemograma e testes de função renal e hepática mais frequentes, a cada 3 a 6 meses) é imprescindível sobretudo nos doentes com idade  $\geq 75$  anos para prevenir potenciais complicações hemorrágicas (128). Como os doentes idosos costumam ser polimedicados, uma revisão completa da medicação deve ser efetuada durante as consultas de seguimento para identificar e limitar os medicamentos que aumentam o risco de quedas e que podem levar a complicações devastadoras como a hemorragia intracraniana (128). A hemorragia gastrointestinal oculta pode também ser um fator contribuinte do desenvolvimento de anemia no idoso aquando do tratamento com DOACs (128). Os doentes devem evitar o uso concomitante de medicamentos que aumentem o risco de hemorragia gastrointestinal tais como anti-inflamatórios não esteroides e ácido acetilsalicílico (128).

Os critérios de *Beers* da *American Geriatrics Society* no âmbito do uso de medicamentos potencialmente inapropriados em adultos idosos foram atualizados em 2019, com as seguintes alterações relativas aos DOACs comparativamente à versão de 2015: (1) o rivaroxabano foi também considerado um medicamento a ser usado com cautela, à semelhança do dabigatrano que já constava nesta categoria, no tratamento prolongado

do TEV ou FA em adultos  $\geq 75$  anos, e (2) de acordo com a função renal, o dabigatrano e o rivaroxabano devem ser evitados quando a ClCr  $< 30$  mL/min, sendo aconselhado o ajuste da dose quando a ClCr  $> 30$  mL/min na presença de uma interação medicamentosa (127,129,130).

De acordo com *ten Cate et al. 2013*, a terapêutica com DOACs sem monitorização deveria ser apenas indicada em doentes relativamente jovens e saudáveis, enquanto que doentes com 75 anos de idade ou mais deveriam estar sujeitos a uma monitorização laboratorial da coagulação 5 a 10 vezes por ano (128,131).

### 5.3.7 Controlo da Terapêutica DOAC

Como os DOACs têm respostas farmacocinéticas e farmacodinâmicas previsíveis, eles não requerem monitorização do efeito anticoagulante (85,132). Estes fármacos foram desenvolvidos com a característica de “*no need for laboratory monitoring*” para permitir a administração em dose fixa na maioria dos doentes sem necessidade de monitorização terapêutica de rotina, o que representa uma vantagem em relação aos AVKs (62,84,85,126,132,133). Contudo, a monitorização laboratorial pode ser necessária em determinados casos tais como situações clínicas críticas, incluindo intoxicação em tratamento a longo prazo, sobredosagem, eventos trombóticos ou hemorrágicos, AVC agudo, trauma, pré-operatório de cirurgia ou cirurgia de emergência e outras que estão sumarizadas na

Quadro 5.3 (62,85,132).

**Quadro 5.3 - Indicações para a monitorização laboratorial dos anticoagulantes orais diretos (DOACs). Adaptado de (62), (85) e (132).**

Condições Clínicas e Populações Particulares
Insuficiência renal
População idosa
Obesidade ou <i>bypass</i> gástrico (peso $\geq$ 120 Kg)
Baixo índice de massa corporal (peso $\leq$ 50 Kg)
Eventos trombóticos ou hemorrágicos
Acidente Vascular Cerebral
Insuficiência hepática
Clearance Renal diminuída
Identificação de níveis sub ou supraterapêuticos
Interações medicamentosas ao nível da farmacocinética
Gestão perioperatória (pré-operatório de cirurgia ou cirurgia de emergência)
Reversão da anticoagulação (suspeita de sobredosagem)
Adesão à terapêutica
Trauma

Após 10 anos de utilização dos DOACs, a questão da monitorização laboratorial destes fármacos em situações específicas onde existe incerteza clínica ainda gera controvérsia (128,132). Porém, a monitorização clínica de sinais e sintomas de hemorragia é recomendada durante todo o período de tratamento assim como o seguimento analítico em todos os doentes: hemograma completo e um perfil analítico metabólico abrangente avaliando a função hepática, albumina, bilirrubina total e creatinina sérica (96). Estes parâmetros analíticos devem ser avaliados antes do início da terapêutica com DOACs, 1 a 3 meses após o início e, posteriormente, a cada 6 a 12 meses, ou mais frequentemente com base nas características específicas de cada doente (96,128). A avaliação da função renal do doente deve ser efetuada com regularidade, pelo menos anualmente ou com maior frequência se o doente tiver comorbilidades e fatores de risco adicionais (96). O ajuste posológico inclui uma diminuição da dose ou diminuição da frequência da toma, para a maioria dos DOACs, e é baseado na equação de *Cockcroft-Gault creatinine clearance* para estimar a função renal (ClCr) (96).

Além destes parâmetros laboratoriais, um acompanhamento clínico abrangente da monitorização dos DOACs deve incluir os seguintes itens avaliados em cada consulta:

estado de saúde atual, adesão à terapêutica e custo da mesma, eventos hemorrágicos/tromboembólicos, efeitos adversos, revisão completa da medicação para averiguar interações medicamentosas, reavaliação da adequação da terapêutica, seguimento laboratorial assegurado e consultas de seguimento (96,128).

Não existe nenhuma metodologia laboratorial aprovada pela FDA para monitorizar o efeito anticoagulante dos DOACs (96,133). A determinação da concentração plasmática destes fármacos, os ensaios de coagulação específicos e a sua padronização, e os alvos terapêuticos não foram claramente estabelecidos para os DOACs (132). A abordagem laboratorial ideal para monitorizar as concentrações de DOACs depende da disponibilidade do teste, do tipo de resultado requerido e do tempo de resposta analítica (132). Os métodos laboratoriais encontram-se classificados em testes qualitativos (presença ou ausência do fármaco) e testes quantitativos (concentração do fármaco em ng/mL) (85,132,133). Os testes qualitativos são usados como primeira linha, mas não são tão adequados para avaliar o grau de anticoagulação em contraste com o INR (desenvolvido para a terapêutica AVK) (96). Por serem insuficientes, há necessidade de recorrer a outros testes específicos para avaliar a atividade anticoagulante (96,132). No entanto, os testes quantitativos não têm um papel clínico estabelecido por falta de intervalos terapêuticos padronizados e correlação com os resultados clínicos (96). Os testes qualitativos são testes de rotina usados como rastreio na avaliação da hemóstase em laboratórios clínicos enquanto que os testes quantitativos apenas estão disponíveis em laboratórios especializados (128,132).

A avaliação laboratorial dos DOACs, encontra-se referida no Quadro 5.4 que fornece uma orientação dos testes de rotina e específicos a realizar; a interpretação dos mesmos está discriminada no anexo 9 (96,113).

Quadro 5.4 - Estudo laboratorial da terapêutica com anticoagulantes orais diretos (DOACs). Adaptado de (96).

Fármacos	Determinações qualitativas			Determinações quantitativas				Outras	
	aPTT	TT	PT	Níveis Anti-FXa	Concentração plasmática do fármaco*	dTT	ECT	HE	CMP
<b>Dabigatrano</b>	x	x	x		x	x	x	x	X
<b>Rivaroxabano</b>			x	x	x			x	X
<b>Apixabano</b>			x	x	x			x	X
<b>Edoxabano</b>			x	x	x			x	X

aPTT: tempo de tromboplastina parcial ativada; CMP: painel metabólico completo; dTT: tempo de trombina diluído; ECT: tempo de trombina de ecarina; FXa: fator X ativado; HE: hemograma; PT: tempo de protrombina; e TT: tempo de trombina

\*Por cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massa.

## 6 Discussão

Os anticoagulantes são usados para a prevenção e tratamento do TEV, para reduzir o risco de AVC em doentes com FA, após EP, TVP, na cirurgia ortopédica da anca ou joelho, e na prevenção das complicações tromboembólicas em doentes portadores de próteses valvulares cardíacas (6,8,33,99,109). A varfarina é usada há seis décadas, mas na última década o seu uso foi gradualmente substituído pelos DOACs (109).

### 6.1 Indicações Terapêuticas dos AVKs

As principais indicações terapêuticas dos AVKs encontram-se referidas no Quadro 6.1 (33,98,99).

**Quadro 6.1 - Indicações terapêuticas dos antivitamínicos K (AVKs). Adaptado de (33), (91) e (99).**

AVKs	Indicações Terapêuticas
	<ul style="list-style-type: none"><li>• Tratamento e prevenção de TVP e EP, não associadas a doença oncológica</li><li>• Prevenção de tromboembolismo em doentes com FA</li><li>• Prevenção de tromboembolismo em doentes com doença cardiovascular submetidos a plastias valvulares (estenose ou regurgitação mitral, prótese valvular cardíaca mecânica e prótese valvular cardíaca biológica)</li></ul>
<b>Varfarina</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Prevenção de AVC</li><li>• SAF</li><li>• Cardioversão</li><li>• Doença vascular periférica</li><li>• EAM e cardiomiopatia</li></ul>

AVC: acidente vascular cerebral; AVK: antivitamínicos K; EAM: enfarte agudo do miocárdio; EP: embolia pulmonar; FA: fibrilhação auricular; SAF: síndrome antifosfolípídica; TVP: trombose venosa profunda

## 6.2 Indicações Terapêuticas dos DOACs

As principais indicações terapêuticas dos DOACs estão mencionadas no Quadro 6.2 (96)

**Quadro 6.2 - Indicações terapêuticas dos anticoagulantes orais diretos (DOACs). Adaptado de (78), (79), (80), (81) e (96).**

DOACs	Indicações aprovadas pela FDA	Indicações <i>off-label</i>
<b>Dabigatrano</b>	Prevenção de AVC em doentes com FANV	Prevenção de TEV após artroplastia eletiva total do joelho
	Tratamento de TVP e EP	Prevenção de TEV após ICP em doentes com FANV
	Prevenção de TVP e EP recorrentes Prevenção de TEV após artroplastia eletiva total da anca	
<b>Rivaroxabano</b>	Prevenção de AVC em doentes com FANV	Prevenção de TEV após ICP em doentes com FANV
	Tratamento de TVP e EP	
	Prevenção de TVP e EP recorrentes	
	Prevenção de TEV após artroplastia eletiva total do joelho e da anca	
	Prevenção de TEV em doentes hospitalizados com doença aguda Prevenção de eventos cardiovasculares <i>major</i> em doentes com DAC crónica/doença arterial periférica	
<b>Apixabano</b>	Prevenção de AVC em doentes com FANV	Tratamento da trombocitopenia induzida por heparina
	Tratamento de TVP e EP	Prevenção e tratamento de TVP associada a doença oncológica
	Prevenção de TVP e EP recorrentes	Prevenção de TEV em doentes hospitalizados com doença aguda
	Prevenção de TEV após artroplastia eletiva total do joelho e da anca	Prevenção de TEV após ICP em doentes com FANV
<b>Edoxabano</b>	Prevenção de AVC em doentes com FANV	Prevenção e tratamento de TVP associada a doença oncológica
	Tratamento de TVP e EP	Prevenção de TEV após artroplastia eletiva total do joelho e da anca
		Prevenção de TEV após ICP em doentes com doença arterial periférica

AVC: acidente vascular cerebral; DAC: doença arterial coronária; DOAC: anticoagulante oral direto; EP: embolia pulmonar; FANV: fibrilhação auricular não valvular; FDA: *Food and Drug Administration*; ICP: intervenção coronária percutânea; TEV: tromboembolismo venoso; TVP: trombose venosa profunda

### 6.3 Terapêutica Anticoagulante Oral na Trombofilia

Além das indicações atrás referidas, os AVKs, preferencialmente a varfarina são os anticoagulantes recomendados na trombofilia, sendo o tratamento AVK monitorizado através do INR (2,0-3,0) para um período a longo prazo (20,89,134). Esta estratégia terapêutica evidenciou uma redução de risco de TEV recorrente em 80-90% dos casos (26). A SAF é uma doença de elevado risco trombótico, com trombose recorrente em alguns doentes, apesar de uma anticoagulação adequada (57). Para os doentes com SAF e recorrência de TEV é geralmente recomendado o aumento do INR de 2,5 (2,0–3,0) para 3,0 (2,5–3,5) ou 3,5 (57). No caso de TA em doentes com SAF, recomenda-se a adição de tratamento antiagregante plaquetário à varfarina (mantendo INR-alvo 2,0-3,0) (57). Ao contrário do TEV, a intensidade ideal da anticoagulação após TA permanece controversa (26,57,135). Os doentes com TA devem ser tratados com varfarina (INR 3,0-4,0), ou varfarina (INR 2,0-3,0) combinada com um antiagregante plaquetário (26).

Por outro lado, as *guidelines* do *American College of Chest Physicians* de 2016 recomendam que os DOACs devem ser preferidos aos AVKs para tratamento de TEV, mas não fornecem orientações sobre o uso de qualquer classe de fármacos na trombofilia (9,11,98,136). Devido à falta de evidência para o uso de DOACs em doentes com trombofilia e TEV em territórios atípicos, os médicos tendem a prescrever AVKs para evitar riscos desconhecidos (9,11). Existem resultados divergentes no que diz respeito ao perfil de segurança e eficácia dos DOACs em doentes com trombofilia e TEV (11,136). Neste contexto, uma meta-análise procurou avaliar a segurança dos DOACs em vários tipos de trombofilia, em comparação com o uso de AVKs, tendo demonstrado que a eficácia e segurança dos DOACs para o tratamento e prevenção secundária do TEV agudo não foram significativamente diferentes dos AVKs em doentes com trombofilia (11,21). Concluiu-se que no caso particular das trombofilias de baixo risco (ou seja, mutações nos genes FVL e PT), os DOACs não foram inferiores aos AVKs em termos de eficácia e perfil de segurança (11,21,136). No entanto, a eficácia dos DOACs pode estar comprometida em doentes com trombofilia devido às alterações hemostáticas características destes distúrbios hereditários (9,136). Existe escassa evidência do benefício da utilização dos DOACs em doentes com trombofilias raras tais como a

deficiência de PC, PS e AT (11,21). Contudo, o uso de DOACs nestas situações é cada vez mais prevalente, sendo necessários mais estudos para clarificar esta indicação (11).

Em comparação com os os DOACs, os AVKs continuam a ser o tratamento *standard* no tratamento da SAF (26,57,70,135). A varfarina é o AVK de escolha no tratamento da SAF (26,48). O risco de futuros eventos trombóticos em doentes com SAF está relacionado com o respetivo perfil de positividade para aPL (137,138). Doentes com SAF que apresentem um perfil laboratorial de aPL simples ou duplo positivo com história apenas de TEV são considerados de baixo risco trombótico (71). Um estudo de coorte retrospectivo sugere que o rivaroxabano pode representar um risco aumentado de tromboembolismo recorrente em doentes com SAF de baixo risco comparativamente com a varfarina (71). Estes resultados devem ser extrapolados com cautela aos restantes DOACs (dabigatrano e apixabano), dada a escassa representação dos mesmos neste estudo (71). Ensaio prospetivos e aleatorizados incluindo doentes com SAF de baixo risco são necessários para elucidar o papel dos DOACs nesta população (71).

Além disso, a tripla positividade para aPL está fortemente associada a um risco aumentado para um primeiro evento trombótico e sua recorrência (138). Numa meta-análise de 2018, os autores concluíram que os doentes com SAF e tripla positividade para aPL, e aqueles com eventos arteriais prévios são mais propensos à trombose recorrente quando tratados com DOACs (139). No mesmo ano, um estudo controlado aleatorizado de rivaroxabano *versus* varfarina em doentes com SAF de elevado risco demonstrou um aumento de eventos adversos com o rivaroxabano comparativamente à varfarina, o que levou à interrupção do estudo por motivos de segurança (11,21,54). Os autores deste estudo colocaram as seguintes hipóteses para o excesso de eventos trombóticos nos doentes com SAF tratados com rivaroxabano: alvo único dos DOACs comparativamente aos AVKs (que induzem a inibição de vários fatores de coagulação); inibição das vias intrínseca e extrínseca da hemóstase pelos AVKs, o que resulta numa menor produção de trombina do que no caso dos DOACs; necessidade de uma maior dose de DOAC para prevenir a TA em comparação com a TV. No entanto, estas suposições ainda precisam de ser confirmadas (54). Consequentemente, a *British Society for Haematology* atualizou as diretrizes sobre SAF, em 2020 (11,140). Para doentes com SAF e TEV com positividade tripla para aPL, o tratamento de eleição é a

varfarina e os DOACs estão contraindicados (11,140). Se um doente estiver medicado com um DOAC e não quiser mudar para um AVK, é preferível manter o DOAC do que nenhum anticoagulante, contudo não é a opção ideal (11,140). No caso de doentes com SAF e TEV duplamente positivos, a evidência é escassa, sendo o tratamento com AVK recomendado como primeira linha (11,140). Doentes com SAF e TA prévia e/ou tripla positividade para aPL podem constituir um grupo de elevado risco trombótico para o qual os DOACs oferecem menor proteção (9,21). Uma meta-análise publicada em 2021 resumiu todos os estudos controlados aleatorizados existentes de DOACs *versus* AVKs, em doentes com SAF (47,48,137). Neste estudo, os resultados não evidenciaram um risco maior de TEV recorrente ou hemorragia durante o tratamento com DOACs (47). No entanto, confirmou-se um risco elevado e significativo de TA recorrente, sendo mais frequente em doentes com história prévia de TA (47).

Atualmente, as diretrizes internacionais preconizam o uso exclusivo de AVKs em doentes com SAF que apresentem TA prévia e/ou tripla positividade para aPL (9,141). A evidência no caso de SAF com TEV é fraca e os doentes com positividade simples ou dupla para aPL poderão ser ilegíveis quanto ao uso de DOACs, após esclarecimento dos mesmos, especialmente nos que recusam ou têm contraindicações para os AVKs (141). A falta de concordância entre as diversas *guidelines* tem origem na escassez de estudos aleatorizados e ausência de uma estratificação rigorosa dos doentes (141).

Em geral, fatores tais como a preferência do doente, adesão à terapêutica, natureza dos eventos tromboembólicos prévios (venosos ou arteriais, com ou sem fator de risco identificado), a estabilidade dos valores de INR e o custo e qualidade de vida inerentes à monitorização de rotina do INR devem ser cuidadosamente ponderados ao escolher um anticoagulante para um doente com trombofilia (21).

Os quadros Quadro 6.3 e Quadro 6.4 resumem as recomendações da terapêutica ACO na patologia trombótica, nomeadamente na trombofilia, de acordo com as *guidelines* mais atuais (141).

**Quadro 6.3 - Normas de orientação clínica da terapêutica anticoagulante no contexto de tromboembolismo venoso (TEV). Adaptado de (141).**

<b>Diretrizes internacionais acerca de TVP e EP</b>	
<b>Guidelines</b>	<b>Recomendações</b>
<b>ESC 2019</b> (142)	O tratamento com um AVK está recomendado para doentes com SAF.  Os DOACs não são recomendados em doentes com insuficiência renal grave, durante a gravidez e lactação e em doentes com SAF.
<b>ASH 2020</b> (143)	Em doentes com TVP e/ou EP, é recomendado o uso de DOACs em vez de AVKs. Esta recomendação pode não se aplicar a certos subgrupos de indivíduos, tais como doentes com insuficiência renal (ClCr <30 mL/min), doença hepática moderada a grave ou SAF.
<b>NICE 2020</b> (144)	Em doentes com TVP ou EP e diagnóstico confirmado de SAF triplo positivo, recomenda-se a administração concomitante de HBPM e AVK por pelo menos 5 dias, ou até que o INR >2,0 em duas avaliações consecutivas, seguido por um AVK em monoterapia.

ASH: *American Society of Hematology*; AVK: *antivitamínicos K*; ClCr: *clearance* da creatinina; DOAC: *anticoagulantes orais diretos*; EP: *embolia pulmonar*; ESC: *European Society of Cardiology*; HBPM: *heparina de baixo peso molecular*; INR: *International Normalized Ratio*; NICE: *National Institute for Health and Care Excellence*; SAF: *síndrome antifosfolipídica*; TVP: *trombose venosa profunda*

**Quadro 6.4 - Normas de orientação clínica da terapêutica anticoagulante oral (ACO) no contexto de síndrome antifosfolipídica (SAF). Adaptado de (141).**

Diretrizes internacionais acerca de SAF	
Guidelines	Recomendações
<b>BSH 2020</b> (140)	<u>Doentes com TA:</u> Para tratamento e profilaxia secundária de TA em doentes com SAF, são recomendados AVKs e não DOACs.
	<u>Doentes com TV e SAF triplo positivo</u> Não está recomendado o início de DOACs para tratamento ou profilaxia secundária nestes casos. Para doentes com SAF triplo positivo e que estão medicados com um DOAC, está recomendada a mudança do DOAC para um AVK após informar o doente. Para os doentes que não pretendem fazer esta alteração, recomenda-se a continuação do DOAC em detrimento da ausência de anticoagulação.
	<u>Doentes com TV e com SAF não triplo positivo</u> Não há evidências suficientes para recomendações robustas neste grupo de doentes. Sugere-se a toma de um AVK em detrimento de um DOAC.
<b>ISTH 2020</b> (145)	Recomenda-se para o tratamento de SAF de elevado risco trombótico (tripla positividade para aPL, TA, trombose de pequenos vasos ou envolvimento de órgãos ou doença valvular cardíaca) o uso de um AVK em vez de um DOAC.
	Recomenda-se que os DOACs não sejam usados em doentes com SAF e trombose recorrente; recorrer a um tratamento AVK intensivo.
	Recomenda-se que os DOACs não sejam usados em doentes com SAF e má <i>compliance</i> aos AVKs. Nessa circunstância, outras abordagens podem incluir educação sobre adesão à terapêutica com AVK, juntamente com uma monitorização frequente do INR.
	Em doentes com SAF de baixo risco (positivos simples ou duplos positivos para aPL), com primeiro episódio de TEV há alguns meses e que estão medicados com um DOAC com boa adesão à terapêutica, recomenda-se informar o doente acerca de outras opções terapêuticas bem como fazer uma revisão frequente do tratamento instituído.
	Em doentes com SAF de baixo risco com um único episódio de TEV prévio e que exija tratamento com AVKs, mas que tenham alergia ou intolerância aos AVKs ou valores de INR fora do intervalo terapêutico apesar da boa <i>compliance</i> , sugere-se que o uso de AVKs, se disponíveis, o uso seja considerado em alternativa antes da opção terapêutica com um DOAC.
<b>EULAR 2019</b> (146)	<u>Em doentes com SAF e primeira TV:</u> O rivaroxabano não deve ser usado em doentes triplo positivo para aPL devido ao elevado risco de eventos trombóticos recorrentes. Os DOACs podem ser considerados caso o doente não consiga atingir o INR alvo apesar de uma boa adesão aos AVKs ou em doentes com contraindicações para AVKs.
	<u>Em doentes com SAF e primeira TA:</u> O rivaroxabano não deve ser usado em doentes triplo positivo para aPL e eventos arteriais. Com base na evidência atual, não é recomendado o uso de DOACs em doentes com SAF e eventos arteriais devido ao elevado risco de trombose recorrente.

aPL: anticorpos antifosfolípidos; AVKs: antivitaminas K; BSH: *British Society for Haematology*; DOACs: anticoagulantes orais diretos; EULAR: *European League Against Rheumatism*; INR: *International Normalized Ratio*; ISTH: *International Society on Thrombosis and Haemostasis*; SAF: síndrome antifosfolipídica; TA: trombose arterial; TV: trombose venosa

Na presente dissertação considera-se como fator limitante, a falta de ensaios clínicos que relacionam DOACs e AVKs no contexto da trombofilia, e ainda o facto de existirem estudos a decorrer que avaliam DOACs na trombofilia (71). A ausência de evidência científica condiciona ainda o consenso clínico ao nível do diagnóstico e da estratégia terapêutica anticoagulante (18).

#### **6.4 Papel do Farmacêutico na Terapêutica da Trombofilia**

O papel dos farmacêuticos na gestão terapêutica dos doentes tem vindo a ser aprimorado, em vários países, onde estes profissionais assumem cada vez mais um papel ativo na gestão dos regimes medicamentosos nomeadamente no aconselhamento sobre interações, no apoio da adesão à terapêutica, e em alguns casos, na monitorização dos efeitos do tratamento (147). No que diz respeito à gestão da anticoagulação, os farmacêuticos assumem um papel tão relevante quanto os médicos (147).

Existe evidência que a gestão da varfarina por farmacêuticos leva a melhores *outcomes* clínicos e económicos reportados pelos doentes, tendo este modelo sido implementado em alguns países (Reino Unido, Austrália e Nova Zelândia) (148–157). O serviço de gestão da anticoagulação em farmácia comunitária foi testado pela primeira vez na Nova Zelândia em 15 farmácias comunitárias (157,158). Neste modelo de gestão, os farmacêuticos comunitários realizam o teste de INR no local de atendimento dos doentes com dispositivos *point-of-care* e ajustam as doses de varfarina de acordo com as necessidades e com o recurso a um sistema de apoio à decisão terapêutica *online* (<https://www.inronline.net>) (159). Os farmacêuticos prestam este serviço em colaboração com o médico de família do doente, sendo que este último assume a responsabilidade geral pela gestão do doente e pode intervir a qualquer momento (159).

Apesar da existência de diretrizes baseadas na evidência, a trombopprofilaxia é muitas vezes prescrita de forma inadequada ou subutilizada (160). Existe uma perceção crescente da necessidade de otimizar os cuidados de saúde de forma a prevenir eventos

tromboembólicos que constituem um problema clínico e económico escusado (160). Ao nível da terapêutica anticoagulante, os farmacêuticos estão numa posição favorável para desempenhar um papel importante na dose, monitorização e educação terapêutica dos doentes para melhorar a segurança dos mesmos (161). Há cada vez mais hospitais a implementar programas de anticoagulação a cargo de farmacêuticos numa tentativa de melhorar a eficácia e a segurança da terapêutica (161). Segundo uma revisão da literatura realizada por autores canadianos em 2016, os programas de anticoagulação a cargo de farmacêuticos parecem trazer benefícios para doentes internados, com resultados superiores ou semelhantes comparativamente aos cuidados tradicionais prestados por médicos (161). A superioridade dos cuidados assegurados por farmacêuticos pode ser resultado da adesão a protocolos e diretrizes (161). Contudo foi difícil averiguar se a melhoria resultou do envolvimento direto dos farmacêuticos ou do uso de protocolos pelos mesmos (161). A gestão da anticoagulação em ambiente hospitalar liderada por farmacêuticos parece assim otimizar a qualidade assistencial dos doentes (161). Porém, mais estudos prospetivos são imprescindíveis para obter conclusões mais robustas (161).

Tendo em conta a grande variedade de regimes anticoagulantes/antiagregantes plaquetários, os farmacêuticos comunitários estão bem posicionados para garantir o manuseamento adequado destas terapêuticas, dada a sua maior acessibilidade relativamente aos doentes e também por serem conhecedores de todas as terapêuticas prescritas (162). Existem vários elementos importantes de aconselhamento ao doente, especialmente no caso da associação de terapêuticas antitrombóticas (162). É importante que as indicações terapêuticas, bem como a duração do tratamento, sejam claramente identificadas no início da terapêutica e em caso de incerteza deverá ser contactado o médico prescritor (162). A reavaliação da adequação da terapêutica deve ocorrer de forma regular a cada renovação da prescrição através da atualização das condições médicas que podem influenciar o tratamento farmacológico, tais como a hemorragia *major* ou *minor*, eventos trombóticos e alterações da função renal (162). Devido à frequência e gravidade das interações medicamentosas, estas devem ser realçadas, principalmente no caso de automedicação pelo risco de sobredosagem (33). A avaliação de rotina deve incluir interações farmacocinéticas com inibidores do CYP3A4

ou gp-P (162). Além disso, as interações farmacodinâmicas que podem aumentar o risco de hemorragia devem ser consideradas, tendo em conta antiagregantes plaquetários ou anti-inflamatórios não esteroides previamente prescritos ou de venda livre (162). Os doentes precisam estar mais envolvidos na gestão dos seus regimes terapêuticos e o farmacêutico pode desempenhar um papel nuclear neste processo, através de um acompanhamento adequado e com recurso a outros profissionais de saúde para garantir uma prestação de cuidados ideal (162).

Embora os DOACs apresentem múltiplas vantagens relativamente à varfarina, estes fármacos continuam a ser uma terapêutica de elevado risco (163). A falta de monitorização de rotina dos DOACs geralmente implica uma menor interação médico-doente (128). A monitorização de DOACs pode ser verificada através da avaliação da adesão à terapêutica pelo farmacêutico comunitário (128). Um estudo de coorte retrospectivo demonstrou uma redução do risco relativo de 44% em erros de medicação após a implementação de um protocolo de DOACs orientado por farmacêuticos (163). Este achado salienta o impacto de uma abordagem protocolizada para a gestão terapêutica de DOACs, assim como o papel dos farmacêuticos na supervisão do uso racional de DOACs em doentes internados e na redução dos erros da medicação (163).

Por outro lado, o papel dos farmacêuticos hospitalares ao nível da anticoagulação tem-se destacado pelo uso racional da medicação e melhoria da qualidade assistencial, reduzindo hospitalizações e custos com medicamentos (164). As taxas de adesão à terapêutica parecem melhorar com a seleção adequada de doentes e através de programas de monitorização liderados por farmacêuticos (128). Os farmacêuticos hospitalares devem ser encorajados a colaborar com os médicos na seleção adequada de doentes para a terapêutica com DOACs e na planificação do seguimento personalizado de cada doente (128).

Durante a pandemia da *coronavirus disease 2019* (COVID-19), um estudo prospetivo procurou avaliar a eficiência da tele-farmácia assegurada por farmacêuticos clínicos em doentes hipocoagulados com AVKs na Arábia Saudita (165). Estas consultas farmacêuticas revelaram ser tão eficazes quanto as consultas presenciais, com maior satisfação dos doentes (165). A adoção da tele-farmácia levou também a uma melhor

gestão de tempo dos farmacêuticos clínicos, que pode ser utilizado em outras atividades tendo em vista a melhoria da prestação de cuidados aos doentes (165).

No que se refere à farmacovigilância, as mulheres em idade fértil devem ser avisadas do risco de anomalias congénitas e aborto provocados pela varfarina (91).

Para minimizar o efeito iatrogénico dos AVKs, a informação ao doente ou sua família sobre o seu tratamento é obrigatória por parte de todos os profissionais de saúde (clínico hospitalar especialista, patologista clínico, médico de clínica geral, farmacêutico, enfermeiro) (33,166). Deverá ser referido, especialmente, o objetivo e as condições do tratamento, bem como a risco hemorrágico inerente ao mesmo (33). O doente deverá ser educado relativamente aos seguintes itens:

- respeitar a dose prescrita e os horários da toma do medicamento;
- realizar exames laboratoriais (INR) de acordo com a regularidade definida pelo médico prescritor;
- comunicar a terapêutica AVK instituída a qualquer profissional de saúde consultado;
- contactar rapidamente o médico em caso de hemorragia;
- efetuar registos do INR e da posologia a cada consulta;
- ser portador do registo da consulta de hipocoagulação;
- procurar aconselhamento médico antes da toma de qualquer novo medicamento, injeção, extração dentária, pequena cirurgia, viagens, entre outros;
- ter uma alimentação equilibrada, contendo vitamina K (33).

A adesão dos doentes às recomendações terapêuticas é também um problema substancial no caso dos DOACs (126). Se o doente não tomar a medicação regularmente, o efeito terapêutico pretendido pode não ser alcançado (126). É expectável uma maior adesão com o rivaroxabano e edoxabano, que são tomados uma vez ao dia, ao contrário do dabigatrano e apixabano, que requerem uma administração a cada 12 horas (126). O rivaroxabano possui uma maior biodisponibilidade quando tomado com alimentos, o

que não se aplica aos outros DOACs; por isso o rivaroxabano deverá ser ingerido com alimentos (103). Os DOACs fornecem regimes posológicos mais simples, convenientes e seguros para a maioria dos doentes com TEV, proporcionando uma melhor qualidade de vida comparativamente com os AVKs (55,166). Os DOACs estão a ser cada vez mais usados em várias doenças tromboembólicas, e a participação dos farmacêuticos levará à melhoria dos cuidados prestados aos doentes (166).

## 7 Conclusão e Perspetivas Futuras

As trombofilias hereditárias mais claramente definidas são a variante do FVL (*F5 G1691A*), variante do gene da PT (*F2 G20210A*), deficiência de PC, deficiência de PS e deficiência de AT (18). As trombofilias adquiridas importantes incluem a SAF, HPN, neoplasias mieloproliferativas e a presença de uma mutação *JAK2* na ausência de um fenótipo de neoplasias mieloproliferativas (18). As trombofilias hereditárias e adquiridas podem interagir para aumentar ainda mais o risco de trombose, como por exemplo, durante a gravidez e o puerpério (18).

A SAF é uma doença inflamatória autoimune com uma incidência substancial de trombose, morbilidade na gravidez e complicações potencialmente devastadoras, como a SAF catastrófica (53). Questões importantes precisam de ser elucidadas em ensaios clínicos tais como o papel dos DOACs na prevenção secundária da trombose em doentes com SAF (28,53). Assim, um anticoagulante com efeito previsível e sem necessidade de monitorização seria de interesse para a população jovem de doentes com SAF trombótica (54) Existe escassa evidência para a orientação terapêutica de doentes que desenvolvem trombose recorrente durante o uso de anticoagulação *standard* (53). Hipóteses sobre os mecanismos patogénicos envolvidos na SAF têm identificado novas abordagens terapêuticas dirigidas, incluindo a inibição de vias de sinalização específicas e terapias imunomoduladoras, que podem ser particularmente úteis em doentes com SAF trombótica refratária e LES subjacente (53). Como a interpretação dos resultados de aPL pode ser desafiante, os resultados dos testes laboratoriais devem sempre estar relacionados com os sintomas clínicos e a cooperação entre o laboratório e os clínicos é essencial (69). Embora a determinação laboratorial do LA, aCL e anti- $\beta$ 2GPI seja a base do diagnóstico de SAF, o significado clínico de outros testes de aPL em investigação deve ser estabelecido com estudos adicionais (28,69).

Numerosas interações farmacocinéticas e farmacodinâmicas com medicamentos e alimentos podem influenciar a eficácia e segurança de AVKs e DOACs (103). As vantagens dos DOACs em comparação com os AVKs são um risco hemorrágico inferior, menos interações medicamentosas e com alimentos, e não requerer monitorização de rotina, exceto em algumas condições especiais (132). No que diz respeito ao risco

hemorrágico dos DOACs, agentes de reversão inespecíficos têm sido utilizados na prática clínica, principalmente em hemorragias *major*, e para reverter os efeitos anticoagulantes em situações urgentes (118). O idarucizumab é um agente aprovado pela FDA para reverter os efeitos do dabigatrano, e o andexanet alfa para reverter os efeitos do rivaroxabano e apixabano (34,118). Atualmente, o ciraparantag está em desenvolvimento como agente de reversão universal para DOACs (118). O perfil de segurança dos DOACs tendo em conta interações com alimentos, plantas e/ou medicamentos de venda livre requer avaliações adicionais (86). Como o uso de suplementos alimentares tem vindo a aumentar, os profissionais de saúde podem contribuir para o desenvolvimento de ensaios clínicos acerca das interações entre DOACs e alimentos, bem como informar os doentes sobre o uso adequado desses suplementos (126). Investigação adicional também será necessária para avaliar o efeito da fibra alimentar na biodisponibilidade dos anticoagulantes (126). Os alimentos ricos em gordura são conhecidos por reduzir a concentração sérica de betrixabano (126). Por outro lado, o rivaroxabano é melhor absorvido e tem quase 100% de biodisponibilidade quando tomado com alimentos (126). A terapia de longo prazo com DOACs pode exigir proteção gástrica através do uso de inibidores da bomba de prótons (113). Apesar de menos interações alimentares e medicamentosas em comparação com a varfarina, os médicos ainda devem considerar as interações medicamentosas ao prescrever os DOACs (103). Fármacos inibidores do fator XI representam uma nova abordagem da terapêutica anticoagulante na SAF, parecendo ser promissores, no entanto a confirmação da sua eficácia em ensaios clínicos aleatorizados é necessária (167).

A evidência sobre o uso de DOACs em TEV incomum (TVC e TV esplâncnica) é limitada, e estes fármacos podem não ser apropriados em doentes com SAF de elevado risco (9). Ensaios clínicos aleatorizado, que estão atualmente em em curso devem oferecer uma visão mais definitiva sobre os perfis de eficácia e segurança dos DOACs nestas populações de doentes (9). Até que os resultados desses ensaios clínicos sejam finalizados, os AVKs devem permanecer o *gold standard* da terapêutica ACO em doentes com TEV incomum (9). Assim, a varfarina continua a ser usada quando os DOACs são menos eficazes ou não são seguros (93). Um estudo recente, sugere que a eficácia da varfarina pode ser substancialmente melhorada sem aumentar o risco hemorrágico

através do novo teste FiiX-NR em vez do tradicional INR favorecendo a estabilidade do tratamento anticoagulante (93). Este achado sugere que a substituição do INR pelo FiiX-NR pode ter um grande impacto favorável na saúde individual do doente, na saúde pública e no custo dos cuidados de saúde (93).

## 8 Referências bibliográficas

1. Key NS, Makris M, Lillicrap D, editors. Practical Hemostasis and Thrombosis. Third ed. Oxford: Wiley Blackwell; 2017.
2. Hoffbrand A, Moss PAH. Fundamentos em hematologia de Hoffbrand. Sétima ed. São Paulo: Artmed; 2018.
3. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Adams RJ, Berry JD, Brown TM, et al. Heart disease and stroke statistics-2011 update: A report from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123(4):18–209.
4. Delluc A, Tromeur C, Le Ven F, Gouillou M, Paleiron N, Bressollette L, et al. Current incidence of venous thromboembolism and comparison with 1998: A community-based study in western France. *Thromb Haemost*. 2016;116(5):967–74.
5. Gomez-Outes A, Luisa Suarez-Gea M, Calvo-Rojas G, Lecumberri R, Rocha E, Pozo-Hernandez C, et al. Discovery of anticoagulant drugs: a historical perspective. *Curr Drug Discov Technol*. 2012;9(2):83–104.
6. Guimarães S, Moura D, Silva PS da. Terapêutica medicamentosa e suas bases farmacológicas. Sexta ed. Porto: Porto Editora; 2006.
7. Infarmed. Infomed [Internet]. [cited 2024 Sep 2]. Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
8. Hilal-Dandan R, Brunton LL. Manual de Farmacologia e Terapêutica de Goodman & Gilman. Segunda ed. AMGH Editora, editor. São Paulo; 2015.
9. Bertolotti L, Benhamou Y, Béjot Y, Marechaux S, Cheggour S, Aleil B, et al. Direct oral anticoagulant use in patients with thrombophilia, antiphospholipid syndrome or venous thrombosis of unusual sites: A narrative review. *Blood Rev*. 2018 Jul; 32(4):272–9.
10. Colucci G, Tsakiris DA. Thrombophilia screening revisited: an issue of personalized medicine. *J Thromb Thrombolysis*. 2020;49(4):618–29.
11. Darlow J, Mould H. Thrombophilia testing in the era of direct oral anticoagulants. *Clin Med (Lond)*. 2021;21(5):E487–91.
12. MacCallum P, Bowles L, Keeling D. Diagnosis and management of heritable thrombophilias. *BMJ*. 2014;349 (July):1–9.
13. Serrao A, Lucani B, Mansour D, Ferretti A, Baldacci E, Santoro C, et al. Direct oral anticoagulants in patients affected by major congenital thrombophilia. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2019;11(1):1–4.
14. Linnemann B, Hart C. Laboratory diagnostics in thrombophilia. *Hamostaseologie*. 2019;39(1):49–61.
15. Shafia S, Zargar MH, Khan N, Ahmad R, Shah ZA, Asimi R. High prevalence of factor V Leiden and prothrombin G20101A mutations in Kashmiri patients with venous thromboembolism. *Gene*. 2018;654(2017):1–9.

16. Stevens SM, Woller SC, Bauer KA, Kasthuri R, Cushman M, Streiff M, et al. Guidance for the evaluation and treatment of hereditary and acquired thrombophilia. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;41(1):154–64.
17. Campello E, Spiezia L, Adamo A, Simioni P. Thrombophilia, risk factors and prevention. *Expert Rev Hematol*. 2019;12(3):147–58.
18. Arachchillage DJ, Mackillop L, Chandratheva A, Motawani J, MacCallum P, Laffan M. Thrombophilia testing: A British Society for Haematology guideline. *Br J Haematol*. 2022;198(3):443–58.
19. Lima J, Borges A. Rastreio de trombofilias. *Bol da SPHM*. 2012;27(4):5–11.
20. Abetel G, Angelillo-Scherrer A. Thrombophilie: quand y penser? *Rev Med Suisse*. 2014;10(429):1028–33.
21. Elsebaie MAT, van Es N, Langston A, Büller HR, Gaddh M. Direct oral anticoagulants in patients with venous thromboembolism and thrombophilia: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2019;17(4):645–56.
22. Momot AP, Nikolaeva MG, Yasafova NN, Zainulina MS, Momot KA, Taranenko IA. Clinical and laboratory manifestations of the prothrombin gene mutation in women of reproductive age. *J Blood Med*. 2019;10:255–63.
23. Zhang Y, Zhang Z, Shu S, Niu W, Xie W, Wan J, et al. The genetics of venous thromboembolism: a systematic review of thrombophilia families. *J Thromb Thrombolysis*. 2021;51(2):359–69.
24. Cacciapuoti F. What could be the most advantageous therapeutic approach to avoid both arterial and venous thrombosis in hyperhomocysteinemia? *Curr Cardiol Rev*. 2020;17(2):171–2.
25. Uthman I, Noureldine MHA, Ruiz-Irastorza G, Khamashta M. Management of antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(2):155–61.
26. Ghembaza A, Saadoun D. Management of antiphospholipid syndrome. *Biomedicines*. 2020 Nov 17;8(11):508.
27. Funke A, Danowski A, Andrade DCO de, Rêgo J, Levy RA. The importance of recognizing antiphospholipid syndrome in vascular medicine. *J Vasc Bras*. 2017;16(2):f:140-l:149.
28. Garcia D, Erkan D. Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med*. 2018;378(21):2010–21.
29. Jameson JL, Kasper DL, Longo DL, Fauci AS, Hauser SL, Loscalzo J. *Harrison's Principles of internal medicine*. 20th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2018.
30. Rogers HJ, Nakashima MO, Kottke-Marchant K. Hemostasis and Thrombosis. Third Edit. *Hematopathology: A Volume in the Series: Foundations in Diagnostic Pathology*. Elsevier Inc.; 2018. 57-105.e4 p.
31. Siriez R, Dogné JM, Gosselin R, Laloy J, Mullier F, Douxfils J. Comprehensive review of the impact of direct oral anticoagulants on thrombophilia diagnostic tests: Practical recommendations for the laboratory. *Int J Lab Hematol*. 2021;43(1):7–20.
32. Pinto AM. *Fisiopatologia - Fundamentos e Aplicações*. Segunda ed. Lisboa: Lidel; 2013.

33. Lesteven E, Cavalié C, Siguret V. Antagonistes de la vitamine K: utilisation pratique. In: EMC - Traité de médecine AKOS. Elsevier B.V.; 2017. p. 1–13.
34. Chaudhary R, Sharma T, Garg J, Sukhi A, Bliden K, Tantry U, et al. Direct oral anticoagulants: a review on the current role and scope of reversal agents. *J Thromb Thrombolysis*. 2020;49(2):271–86.
35. Rose DK, Bar B. Direct oral anticoagulant agents: pharmacologic profile, indications, coagulation monitoring, and reversal agents. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2018;27(8):2049–58.
36. Fawzy AM, Lip GYH. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral anticoagulants used in atrial fibrillation. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2019;15(5):381–98.
37. Bravo-Pérez C, Vicente V, Corral J. Management of antithrombin deficiency: an update for clinicians. *Expert Rev Hematol*. 2019;12(6):397–405.
38. Ząbczyk M, Natorska J, Kopytek M, Malinowski KP, Undas A. The effect of direct oral anticoagulants on antithrombin activity testing is abolished by doac-stop in venous thromboembolism patients. *Arch Pathol Lab Med*. 2021;145(1):99–104.
39. McPherson RA, Pincus MR. HENRY'S - Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods. 23rd Editi. St. Louis, Missouri: Elsevier; 2017.
40. Dinarvand P, Moser KA. Protein C deficiency. *Arch Pathol Lab Med*. 2019;143(10):1281–5.
41. Baker P, Platton S, Gibson C, Gray E, Jennings I, Murphy P, et al. Guidelines on the laboratory aspects of assays used in haemostasis and thrombosis. *Br J Haematol*. 2020;191(3):347–62.
42. Moran J, Bauer KA. Managing thromboembolic risk in patients with hereditary and acquired thrombophilias. *Blood*. 2020;135(5):344–50.
43. Athar M, Abduljaleel Z, Ghita IS, Albagenny AA, Halawani SH, Alkazmi MM, et al. Prevalence of the factor V Leiden mutation arg534gln in western region of saudi arabia: functional alteration and association study with different populations. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2021;27.
44. Castoldi E, Hézard N, Mourey G, Wichapong K, Poggi M, Ibrahim-Kosta M, et al. Severe thrombophilia in a factor V-deficient patient homozygous for the Ala2086Asp mutation (FV Besançon). *J Thromb Haemost*. 2021;19(5):1186–99.
45. van Diemen JJK, Bij de Weg JM, Arduç A, Veraart O, Mager D, Abheiden CNH, et al. The relationship of a prothrombin G20210A mutation or a factor V Leiden mutation and on-aspirin platelet (re-)activity. *Pregnancy Hypertens*. 2020;19(January):127–30.
46. Cohen H, Efthymiou M, Devreese KMJ. Monitoring of anticoagulation in thrombotic antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost*. 2021;19(4):892–908.
47. Dufrost V, Wahl D, Zuily S. Direct oral anticoagulants in antiphospholipid syndrome: meta-analysis of randomized controlled trials. *Autoimmun Rev*. 2021;20(1):102711.

48. Ordi-Ros J, Sáez-Comet L, Pérez-Conesa M, Vidal X, Riera-Mestre A, Castro-Salomó A, et al. Rivaroxaban versus vitamin K antagonist in antiphospholipid syndrome a randomized noninferiority trial. *Ann Intern Med.* 2019;171(10):685–94.
49. Cohen H. Advances in hematology: the use of direct oral anticoagulants in antiphospholipid syndrome. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2020;18(1):19–23.
50. Cohen H, Efthymiou M, Isenberg DA. Use of direct oral anticoagulants in antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost.* 2018;16(6):1028–39.
51. Rao AAN, Elwood K, Kaur D, Warad DM, Rodriguez V. A retrospective review of pediatric antiphospholipid syndrome and thrombosis outcomes. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2017;28(3):205–10.
52. Cervera R. Antiphospholipid syndrome. *Thromb Res.* 2017;151:S43–7.
53. Chaturvedi S, McCrae KR. Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome. *Blood Rev.* 2017;31(6):406–17.
54. Pengo V, Denas G, Zoppellaro G, Jose SP, Hoxha A, Ruffatti A, et al. Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. *Blood.* 2018;132(13):1365–71.
55. Schreiber K, Sciascia S, De Groot PG, Devreese K, Jacobsen S, Ruiz-Irastroza G, et al. Antiphospholipid syndrome. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;4.
56. Duarte-García A, Pham MM, Crowson CS, Amin S, Moder KG, Pruthi RK, et al. The epidemiology of antiphospholipid syndrome: a population-based study. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(9):1545–52.
57. Arachchillage DRJ, Pericleous C. Evolution of antiphospholipid syndrome. *Semin Thromb Hemost.* 2023 Apr 1;49(3):295–304.
58. Kwang H, Mou E, Richman I, Kumar A, Berube C, Kaimal R, et al. Thrombophilia testing in the inpatient setting: Impact of an educational intervention. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2019;19(1):1–8.
59. Wells PS, Tritschler T, Kraaijpoel N, Le Gal G. Venous thromboembolism: advances in diagnosis and treatment. *JAMA.* 2018;320(15):1583–94.
60. Giustozzi M, Agnelli G, Del Toro-Cervera J, Klok FA, Rosovsky RP, Martin AC, et al. Direct oral anticoagulants for the treatment of acute venous thromboembolism associated with cancer: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost.* 2020;120(7):1128–36.
61. Lutsey PL, Walker RF, MacLehose RF, Alonso A, Adam TJ, Zakai NA. Direct oral anticoagulants and warfarin for venous thromboembolism treatment: Trends from 2012 to 2017. *Res Pract Thromb Haemost.* 2019;3(4):668–73.
62. Djulbegovic M, Lee AI. An update on the “novel” and direct oral anticoagulants, and long-term anticoagulant therapy. *Clin Chest Med.* 2018;39(3):583–93.
63. Dhakal P, Gundabolu K, Bhatt VR. An algorithmic approach to management of venous thromboembolism. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2017;23(6):511–7.

64. Tzoran I, Papadakis M, Brenner B, Fidalgo Á, Rivas A, Wells PS, et al. Outcome of patients with venous thromboembolism and factor V Leiden or prothrombin 20210 carrier mutations during the course of anticoagulation. *Am J Med.* 2017;130(4):482.e1-482.e9.
65. Croles FN, Nasserinejad K, Duvekot JJ, Kruip MJ, Meijer K, Leebeek FW. Pregnancy, thrombophilia, and the risk of a first venous thrombosis: systematic review and bayesian meta-analysis. *BMJ.* 2017;359:j4452.
66. Parakh RS, Sabath DE. Venous thromboembolism: role of the clinical laboratory in diagnosis and management. *J Appl Lab Med.* 2019;3(5):870–82.
67. Pruthi RK. Optimal utilization of thrombophilia testing. *Int J Lab Hematol.* 2017;39(January):104–10.
68. Connors JM. Thrombophilia testing and venous thrombosis. *N Engl J Med.* 2017;377(12):1177–87.
69. Devreese KMJ, Ortel TL, Pengo V, de Laat B. Laboratory criteria for antiphospholipid syndrome: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2018;16(4):809–13.
70. Dodig S, Čepelak I. Antiphospholipid antibodies in patients with antiphospholipid syndrome. *Biochem Med (Zagreb).* 2024 Jun 15;34(2).
71. Williams B, Saseen JJ, Trujillo T, Palkimas S. Direct oral anticoagulants versus warfarin in patients with single or double antibody-positive antiphospholipid syndrome. *J Thromb Thrombolysis.* 2021;54(1):67–73.
72. Gosselin RC. Review of coagulation preanalytical variables with update on the effect of direct oral anticoagulants. *Int J Lab Hematol.* 2021;43(S1):109–16.
73. Colucci G, Tsakiris DA. Thrombophilia screening: universal, selected, or neither? *Clin Appl Thromb Hemost.* 2017;23(8):893–9.
74. Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, Crowther M, Hylek EM, Palareti G. Oral anticoagulant therapy - Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2012;141(2 SUPPL.):e44S-e88S.
75. Jameson JL, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Joseph L. *Medicina Interna de Harrison.* 18ª ed. São Paulo: AMGH Editora; 2011.
76. Kasperkiewicz K, Ponczek MB, Owczarek J, Guga P, Budzisz E. Antagonists of vitamin K-popular coumarin drugs and new synthetic and natural coumarin derivatives. *Molecules.* 2020;25(6):1–24.
77. Goel R, Srivathsan K. Newer oral anticoagulant agents: a new era in medicine. *Curr Cardiol Rev.* 2012;8(2):158–65.
78. EMA. Resumo das Características do Medicamento - apixabano [Internet]. 2011 [cited 2024 Sep 2]. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jri.2013.05.004><http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0145766><http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/0092623X.2013.864368><http://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2014.10.006><http://www.sciencedirect.com/science/ar>

79. EMA. Resumo das Características do Medicamento - dabigatrano [Internet]. 2008 [cited 2024 Sep 2]. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/pt\\_PT/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000829/WC500041059.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf)
80. EMA. Resumo das Características do Medicamento - edoxabano [Internet]. 2015 [cited 2024 Sep 2]. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/pt\\_PT/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000829/WC500041059.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf)
81. EMA. Resumo das Características do Medicamento - rivaroxabano [Internet]. 2008 [cited 2024 Sep 2]. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/pt\\_PT/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000829/WC500041059.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf)
82. Milling TJ, Ziebell CM. A review of oral anticoagulants, old and new, in major bleeding and the need for urgent surgery. *Trends Cardiovasc Med*. 2020;30(2):86–90.
83. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, et al. The 2018 european heart rhythm association practical guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2018;39(16):1330–93.
84. Cullell N, Carrera C, Muiño E, Torres N, Krupinski J, Fernandez-Cadenas I. Pharmacogenetic studies with oral anticoagulants. Genomewide association studies in vitamin K antagonist and direct oral anticoagulants. *Oncotarget*. 2018;9(49):29238–58.
85. Kumano O, Akatsuchi K, Amiral J. Updates on anticoagulation and laboratory tools for therapy monitoring of heparin, vitamin k antagonists and direct oral anticoagulants. *Biomedicines*. 2021;9(3).
86. Di Minno A, Frigerio B, Spadarella G, Ravani A, Sansaro D, Amato M, et al. Old and new oral anticoagulants: Food, herbal medicines and drug interactions. *Blood Rev*. 2017;31(4):193–203.
87. Gelosa P, Castiglioni L, Tenconi M, Baldessin L, Racagni G, Corsini A, et al. Pharmacokinetic drug interactions of the non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs). *Pharmacol Res*. 2018;135:60–79.
88. Hunt BJ, Levi M. Urgent reversal of vitamin K antagonists. *BMJ*. 2018;360(January):1–8.
89. Jourdi G, Mansour A, Vayne C, Godon A, Tacquard C, Siguret V, et al. Anticoagulation therapy in France: state-of-the-art in 2020. *Ann Blood*. 2020;5(March):1–14.
90. Shioi A, Morioka T, Shoji T, Emoto M. The inhibitory roles of vitamin k in progression of vascular calcification. *Nutrients*. 2020;12(2):1–13.
91. EMA. Resumo das Características do Medicamento - varfarina [Internet]. 2016 [cited 2024 Sep 2]. Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
92. Burn J, Pirmohamed M. Direct oral anticoagulants versus warfarin: Is new always better than the old? *Open Heart*. 2018;5(1):1–5.

93. Oskarsdottir AR, Gudmundsdottir BR, Jensdottir HM, Flygenring B, Palsson R, Onundarson PT. Ignoring instead of chasing after coagulation factor VII during warfarin management: an interrupted time series study. *Blood*. 2021;137(20):2745–55.
94. Corrochano M, Jiménez B, Millón J, Gich I, Rambla M, Gil E, et al. Patient self-management of oral anticoagulation with vitamin K antagonists in everyday practice: clinical outcomes in a single centre cohort after long-term follow-up. *BMC Cardiovasc Disord*. 2020;20(1):1–13.
95. Cipriano A, Pecori A, Bionda AE, Bardini M, Frassi F, Leoli F, et al. Intracranial hemorrhage in anticoagulated patients with mild traumatic brain injury: significant differences between direct oral anticoagulants and vitamin K antagonists. *Intern Emerg Med*. 2018;13(7):1077–87.
96. Chen A, Stecker E, Warden BA. Direct oral anticoagulant use: a practical guide to common clinical challenges. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(13):1–18.
97. Zemouri A, Lin F, Billuart O, Sacco E, Emmerich J, Priollet P, et al. Prevalence and management of antivitamin K overdose in a hospital setting. *J Med Vasc*. 2021;46(4):175–81.
98. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. *Chest*. 2016;149(2):315–52.
99. Keeling DM, Baglin T, Tait C, Watson H, Perry D, Baglin C, et al. Guidelines on oral anticoagulation with warfarin - fourth edition. *Br J Haematol*. 2011;154(3):311–24.
100. Witt DM, Nieuwlaat R, Clark NP, Ansell J, Holbrook A, Skov J, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: Optimal management of anticoagulation therapy. *Blood Adv*. 2018;2(22):3257–91.
101. Vazquez SR. Drug-drug interactions in an era of multiple anticoagulants: A focus on clinically relevant drug interactions. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program*. 2018;2018(1):339–47.
102. Bernaitis N, Badrick T, Anoopkumar-Dukie S. Comparison of potential pharmacokinetic drug interactions in patients with atrial fibrillation and changing from warfarin to non-vitamin K oral anticoagulant therapy. *J Thromb Thrombolysis*. 2021;52(4):1110–6.
103. Vranckx P, Valgimigli M, Heidbuchel H. The significance of drug-drug and drug-food interactions of oral anticoagulation. *Arrhythmia Electrophysiol Rev*. 2018;7(1):55–61.
104. EMA. Resumo das Características do Medicamento - acenocumarol [Internet]. 2020 [cited 2024 Sep 4]. Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
105. Singh G, Kapoor S, Bansal V, Grewal M, Singh B, Goyal A, et al. Active surveillance with telemedicine in patients on anticoagulants during the national lockdown (COVID-19 phase) and comparison with pre-COVID-19 phase. *Egypt Heart J*. 2020;72(1).
106. Valdelièvre E, Quéré I, Caré B, Laroche JP, Schved JF. Time in therapeutic range (TTR) and follow-up of patients on vitamin K antagonist: a cohort analysis. *J Med Vasc*. 2018;43(3):155–62.

107. Gouveia F, Bicker J, Gonçalves J, Alves G, Falcão A, Fortuna A. Liquid chromatographic methods for the determination of direct oral anticoagulant drugs in biological samples: A critical review. *Anal Chim Acta*. 2019;1076:18–31.
108. Stöllberger C, Finsterer J. Update on drug interactions with non-vitamin-K-antagonist oral anticoagulants for stroke prevention in elderly patients. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2021;14(5):569–81.
109. Vinogradova Y, Coupland C, Hill T, Hippisley-Cox J. Risks and benefits of direct oral anticoagulants versus warfarin in a real world setting: cohort study in primary care. *BMJ*. 2018;362:k2505.
110. Miele C, Taylor M, Shah A. Assessment of direct oral anticoagulant prescribing and monitoring pre- and post-implementation of a pharmacy protocol at a community teaching hospital. *Hosp Pharm*. 2017;52(3):207–13.
111. Wiggins BS, Dixon DL, Neyens RR, Page RL, Gluckman TJ. Select drug-drug interactions with direct oral anticoagulants: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(11):1341–50.
112. Brodie MM, Newman JC, Smith T, Rockey DC. Severity of gastrointestinal bleeding in patients treated with direct-acting oral anticoagulants. *Am J Med*. 2018;131(5):573.e9-573.e15.
113. Steiner T, Köhrmann M, Schellinger PD, Tsvigoulis G. Non-vitamin K oral anticoagulants associated bleeding and its antidotes. *J Stroke*. 2018;20(3):292–301.
114. Bannow BS. Management of heavy menstrual bleeding on anticoagulation. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program*. 2020;20(1):533–7.
115. Samuelson BT, Cuker A. Measurement and reversal of the direct oral anticoagulants. *Blood Rev*. 2017;31(1):77–84.
116. Cuker A, Burnett A, Triller D, Crowther M, Ansell J, Van Cott EM, et al. Reversal of direct oral anticoagulants: guidance from the anticoagulation forum. *Am J Hematol*. 2019;94(6):697–709.
117. Andresen K, Atar D, Gjertsen E, Ghanima W, Roseth S, Johansen OE. Mechanisms of action and clinical use of specific reversal agents for non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Scand Cardiovasc J*. 2018;52(3):156–62.
118. Almegren M. Reversal of direct oral anticoagulants. *Vasc Health Risk Manag*. 2017 Jul;Volume 13(5):287–92.
119. EMA. Resumo das Características do Medicamento - andexanet alfa [Internet]. 2019 [cited 2024 Sep 2]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ondexxya-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ondexxya-epar-product-information_pt.pdf)
120. Härtig F, Birschmann I, Peter A, Hörber S, Ebner M, Sonnleitner M, et al. Point-of-care testing for emergency assessment of coagulation in patients treated with direct oral anticoagulants including edoxaban. *Neurol Res Pract*. 2021;3(1).
121. EMA. [https://www.ema.europa.eu/en/search?search\\_api\\_fulltext=andexanet%20alfa](https://www.ema.europa.eu/en/search?search_api_fulltext=andexanet%20alfa). 2023. Autorização de Introdução no Mercado - Andexanet alfa.

122. Sandhu RK, Islam S, Dover DC, Andrade JG, Ezekowitz J, McAlister FA, et al. Concurrent use of p-glycoprotein or cytochrome 3A4 drugs and non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in non-valvular atrial fibrillation. *Eur Hear J Qual Care Clin Outcomes*. 2022;8(2):195–201.
123. Holm J, Mannheimer B, Malmström RE, Eliasson E, Lindh JD. Bleeding and thromboembolism due to drug-drug interactions with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants—a swedish, register-based cohort study in atrial fibrillation outpatients. *Eur J Clin Pharmacol*. 2021;77(3):409–19.
124. Chang KH, Chen CM, Wang CL, Tu HT, Huang YT, Wu HC, et al. Major bleeding risk in patients with non-valvular atrial fibrillation concurrently taking direct oral anticoagulants and antidepressants. *Front Aging Neurosci*. 2022;14(February):1–12.
125. Rahman AA, Platt RW, Beradid S, Boivin JF, Rej S, Renoux C. Concomitant use of selective serotonin reuptake inhibitors with oral anticoagulants and risk of major bleeding. *JAMA Netw Open*. 2024;7(3):E243208.
126. Grzešek G, Rogowicz D, Wołowicz Ł, Ratajczak A, Gilewski W, Chudzińska M, et al. The clinical significance of drug–food interactions of direct oral anticoagulants. *Int J Mol Sci*. 2021;22(16).
127. Zheng N, Han X, Peng L, Nie X, Wang J, Ma L, et al. Assessment of direct oral anticoagulants administered as potentially inappropriate medications to elderly inpatients. *Int J Clin Pharm*. 2020;42(3):871–8.
128. Conway SE, Hwang AY, Ponte CD, Gums JG. Laboratory and clinical monitoring of direct acting oral anticoagulants: what clinicians need to know. *Pharmacotherapy*. 2017;37(2):236–48.
129. Samuel MJ. American Geriatrics Society 2015 updated beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2015;63(11):2227–46.
130. Fick DM, Semla TP, Steinman M, Beizer J, Brandt N, Dombrowski R, et al. American geriatrics society 2019 updated AGS Beers criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2019;67(4):674–94.
131. ten Cate H. New oral anticoagulants: Discussion on monitoring and adherence should start now! *Thromb J*. 2013;11(1):1.
132. Dunois C. Laboratory monitoring of direct oral anticoagulants (Doacs). *Biomedicines*. 2021;9(5).
133. Sarode R. Direct oral anticoagulant monitoring: What laboratory tests are available to guide us? *Hematol Am Soc Hematol Educ Program*. 2019;2019(1):194–7.
134. Helin TA, Joutsu-Korhonen L, Asmundela H, Niemi M, Orpana A, Lassila R. Warfarin dose requirement in patients having severe thrombosis or thrombophilia. *Br J Clin Pharmacol*. 2019;85(8):1684–91.
135. Knight JS, Branch DW, Ortel TL. Antiphospholipid syndrome: advances in diagnosis, pathogenesis, and management. *BMJ*. BMJ Publishing Group; 2023.

136. Campello E, Spiezia L, Simion C, Tormene D, Camporese G, Valle FD, et al. Direct oral anticoagulants in patients with inherited thrombophilia and venous thromboembolism: A prospective cohort study. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(23).
137. Pengo V, Hoxha A, Andreoli L, Tincani A, Silvestri E, Prisco D, et al. Trial of rivaroxaban in antiphospholipid syndrome (TRAPS): two-year outcomes after the study closure. *J Thromb Haemost.* 2021;19(2):531–5.
138. Cerdà P, Becattini C, Iriarte A, Hernández JC, Corbella X, Riera-Mestre A. Direct oral anticoagulants versus vitamin K antagonists in antiphospholipid syndrome: a meta-analysis. *Eur J Intern Med.* 2020;79(January):43–50.
139. Dufrost V, Risse J, Reshetnyak T, Satybaldyeva M, Du Y, Yan XX, et al. Increased risk of thrombosis in antiphospholipid syndrome patients treated with direct oral anticoagulants. Results from an international patient-level data meta-analysis. *Autoimmun Rev.* 2018;17(10):1011–21.
140. Arachchillage DRJ, Gomez K, Alikhan R, Anderson JAM, Lester W, Laffan M. Addendum to british society for haematology guidelines on investigation and management of antiphospholipid syndrome, 2012 (*Br. J. Haematol.* 2012; 157: 47-58): use of direct acting oral anticoagulants. *Br J Haematol.* 2020;189(2):212–5.
141. Pastori D, Menichelli D, Cammisotto V, Pignatelli P. Use of direct oral anticoagulants in patients with antiphospholipid syndrome: a systematic review and comparison of the international guidelines. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8(August).
142. Konstantinides S V., Meyer G, Bueno H, Galié N, Gibbs JSR, Agno W, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European respiratory society (ERS). *Eur Heart J.* 2020;41(4):543–603.
143. Ortel TL, Neumann I, Agno W, Beyth R, Clark NP, Cuker A, et al. American society of hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: Treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood Adv.* 2020;4(19):4693–738.
144. McCormack T, Harrisingh MC, Horner D, Bewley S. Venous thromboembolism in adults: Summary of updated NICE guidance on diagnosis, management, and thrombophilia testing. *BMJ.* 2020;369(May):1–7.
145. Zuily S, Cohen H, Isenberg D, Woller SC, Crowther M, Dufrost V, et al. Use of direct oral anticoagulants in patients with thrombotic antiphospholipid syndrome: Guidance from the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *J Thromb Haemost.* 2020;18(9):2126–37.
146. Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, Amoura Z, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N, et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(10):1296–304.
147. European Commission. TASK SHIFTING AND HEALTH SYSTEM DESIGN -Report of the Expert Panel on effective ways of investing in Health (EXPH) [Internet]. 2019 [cited 2022 Aug 9]. Available from: [https://www.apfh.pt/xFiles/scContentDeployer\\_pt/docs/articleFile337.pdf](https://www.apfh.pt/xFiles/scContentDeployer_pt/docs/articleFile337.pdf)

148. Manzoor BS, Cheng WH, Lee JC, Uppuluri EM, Nutescu EA. Quality of pharmacist-managed anticoagulation therapy in long-term ambulatory settings: a systematic review. *Ann Pharmacother*. 2017;51(12):1122–37.
149. Gillani SW, Alsubaihi LI, Zaghoul HA, Ansari IA, Ma MI, Baig MR. Compare the clinical management of warfarin among physician versus pharmacist-led coagulation clinic: structured systematic review. *Biomed Res*. 2018;29(7):1327–32.
150. Thompson AN, Ragucci KR, Fermo JD, Whitley HP. Evaluation of patient perceptions and outcomes related to anticoagulation point-of-care testing in ambulatory care clinics. *Pharm Pract (Granada)*. 2009;7(4):213–7.
151. Hou K, Yang H, Ye Z, Wang Y, Liu L, Cui X. Effectiveness of pharmacist-led anticoagulation management on clinical outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Pharm Pharm Sci*. 2017;20(1):378–98.
152. Elewa H, Jalali F, Khudair N, Hassaballah N, Abdelsamad O, Mohammed S. Evaluation of pharmacist-based compared to doctor-based anticoagulation management in Qatar. *J Eval Clin Pract*. 2016;22(3):433–8.
153. Chang JY, Wang CC, Kang HC, Shen LJ, Huang CF. Cost-effectiveness of the pharmacist-assisted warfarin monitoring program at a medical center in Taiwan. *Int J Qual Health Care*. 2017;29(6):817–25.
154. Manzoor BS, Bauman J, Shapiro NL, Stamos T, Galanter W, Nutescu EA. Outcomes of systematic anticoagulation management in pharmacist and nurse specialized clinics. *J Am Coll Clin Pharm*. 2018 Dec 15;1(2):68–73.
155. Ingram SJ, Kirkdale CL, Williams S, Hartley E, Wintle S, Sefton V, et al. Moving anticoagulation initiation and monitoring services into the community: Evaluation of the Brighton and hove community pharmacy service. *BMC Health Serv Res*. 2018;18(1):1–7.
156. Jackson SL, Peterson GM, Bereznicki LR, Misan GM, Jupe ML, Vial JH. Improving the outcomes of anticoagulation in rural Australia: an evaluation of pharmacist-assisted monitoring of warfarin therapy. *J Clin Pharm Ther*. 2005;30(4):345–53.
157. Harrison J, Shaw JP, Harrison JE. Anticoagulation management by community pharmacists in New Zealand: an evaluation of a collaborative model in primary care. *Int J Pharm Pract*. 2015;23(3):173–81.
158. Shaw J, Harrison J, Harrison J. A community pharmacist-led anticoagulation management service: attitudes towards a new collaborative model of care in New Zealand. *Int J Pharm Pract*. 2014;22(6):397–406.
159. Beyene K, Chan AHY, Barton E, Yan S, Singh S, Basani A, et al. Pharmacists views on participating in New Zealand’s community pharmacy anticoagulation management service: a mixed-methods study. *Int J Clin Pharm*. 2021;43(1):251–62.
160. Dobesh PP, Trujillo TC, Finks SW. Role of the pharmacist in achieving performance measures to improve the prevention and treatment of venous thromboembolism. *Pharmacotherapy*. 2013;33(6):650–64.
161. Lee T, Davis E, Kielly J. Clinical impact of a pharmacist-led inpatient anticoagulation service: a review of the literature. *Integr Pharm Res Pract*. 2016;53.

162. Schmode A, Ackman M, Bungard TJ. Antiplatelet, anticoagulant or both? A tool for pharmacists. *Can Pharm J (Ott)*. 2019;152(5):291–300.
163. Willeford A, Leiman V, Noel ZR. Impact of a pharmacist-to-dose direct oral anticoagulant protocol on medication errors at an academic medical center. *J Am Coll Clin Pharm*. 2021;4(11):1392–400.
164. Shang J, Ning W, Gong J, Su D, Jia X, Wang Y. Impact of clinical pharmacist services on anticoagulation management of total joint arthroplasty: a retrospective observational study. *J Clin Pharm Ther*. 2021;46(5):1301–7.
165. Al Ammari M, AlThiab K, AlJohani M, Sultana K, Maklhafi N, AlOnazi H, et al. Tele-pharmacy anticoagulation clinic during COVID-19 pandemic: patient outcomes. *Front Pharmacol*. 2021;12(September):1–9.
166. Schmerge M, Earl S, Kline C. Management of venous thromboembolism with non-Vitamin K oral anticoagulants: a review for nurse practitioners and pharmacists. *J Am Assoc Nurse Pract*. 2018;30(4):185–92.
167. Poenou G, Dumitru TD, Lafaie L, Mismetti V, Heestermans M, Bertoletti L. Factor XI inhibition for the prevention of venous thromboembolism: an update on current evidence and future perspectives. *Vasc Health Risk Manag*. 2022;18:359–73.

## Anexos

### ANEXO I - Causas mais comuns de deficiências adquiridas dos inibidores naturais da coagulação

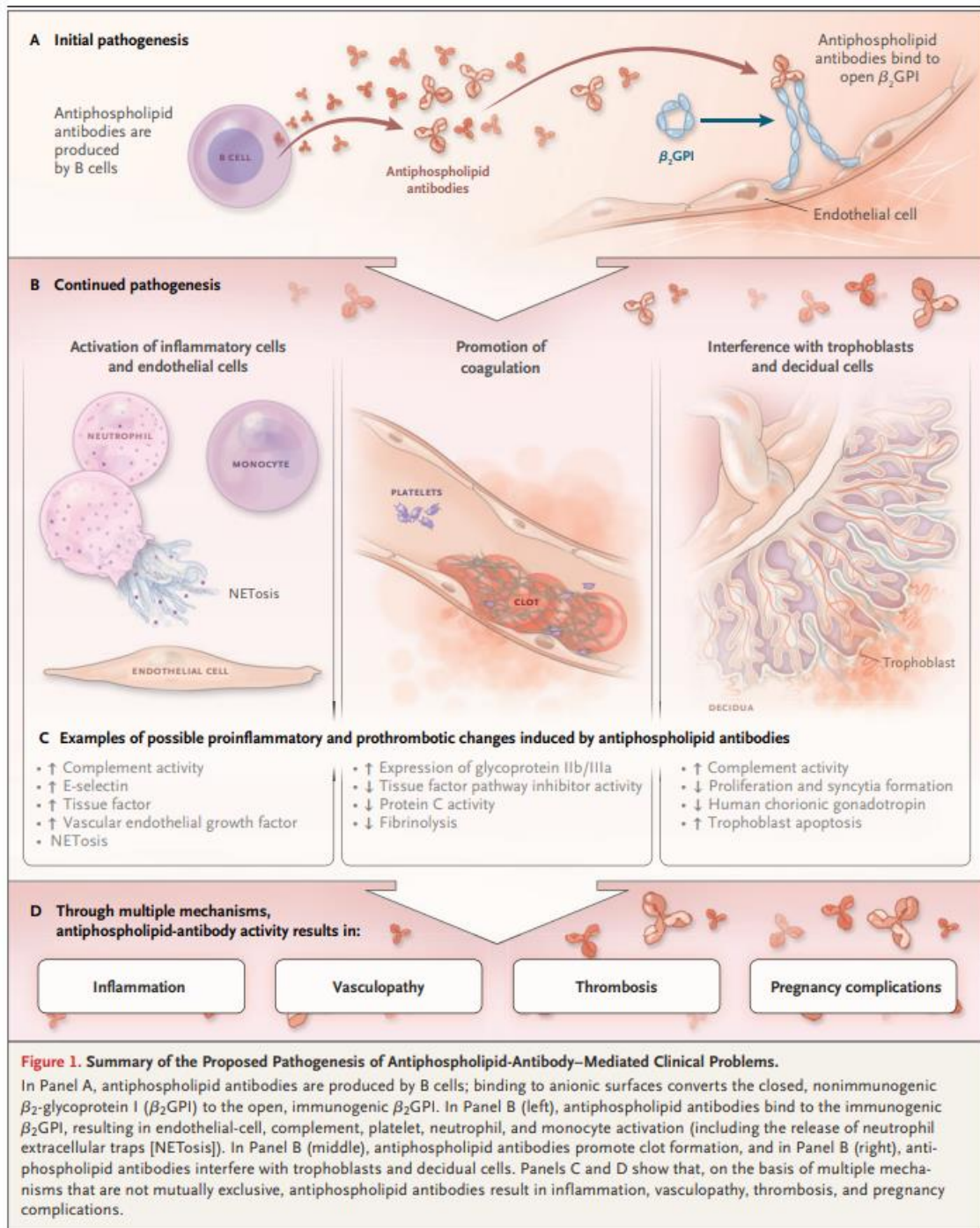
(retirado de Linnemann B, Hart C. Laboratory diagnostics in thrombophilia. Hamostaseologie. 2019;39(1):49–61.)

Acquired AT deficiency	Acquired PC deficiency	Acquired PS deficiency
Decreased hepatic synthesis <ul style="list-style-type: none"> <li>• Liver disease</li> <li>• Malnutrition</li> <li>• Neonatal status</li> </ul> Increased excretion <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nephrotic syndrome</li> <li>• Irritable bowel disease</li> <li>• Protein-losing enteropathy</li> <li>• Diabetes mellitus</li> </ul> Accelerated consumption <ul style="list-style-type: none"> <li>• Acute or recent VTE</li> <li>• Sepsis, SIRS</li> <li>• Disseminated intravascular coagulation</li> <li>• Surgery, trauma, burns</li> <li>• Severe bleeding</li> <li>• Preeclampsia</li> <li>• Pregnancy, post-partum period</li> <li>• Haemolytic-uremic syndrome</li> </ul> Drug-induced depletion <ul style="list-style-type: none"> <li>• Heparin</li> <li>• Asparaginase</li> <li>• Oral contraceptives</li> <li>• Hormonal replacement therapy</li> </ul> Extracorporeal circulation <ul style="list-style-type: none"> <li>• Plasmapheresis</li> <li>• Haemodialysis</li> <li>• Cardiopulmonary bypass</li> <li>• Extracorporeal membrane oxygenation</li> </ul>	Decreased hepatic synthesis <ul style="list-style-type: none"> <li>• Liver disease</li> <li>• Vitamin K deficiency</li> <li>• Malnutrition</li> <li>• Neonatal status</li> </ul> Accelerated consumption <ul style="list-style-type: none"> <li>• Acute or recent VTE</li> <li>• Sepsis, SIRS</li> <li>• Surgery</li> <li>• Disseminated intravascular coagulation</li> </ul> Drug-induced depletion <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vitamin K antagonists</li> <li>• Asparaginase</li> </ul> Other causes <ul style="list-style-type: none"> <li>• HIV, infections</li> <li>• Acquired inhibitor (autoantibody)</li> </ul>	Decreased hepatic synthesis <ul style="list-style-type: none"> <li>• Liver disease</li> <li>• Vitamin K deficiency</li> <li>• Malnutrition</li> <li>• Neonatal status</li> </ul> Accelerated consumption <ul style="list-style-type: none"> <li>• Acute or recent VTE</li> <li>• Sepsis, SIRS</li> <li>• Disseminated intravascular coagulation</li> <li>• Pregnancy</li> <li>• Malignancies</li> </ul> Increased binding to C4B BP <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inflammation, acute phase reaction</li> <li>• Inflammatory bowel disease</li> <li>• Lupus erythematosus</li> </ul> Drug-induced depletion <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vitamin K antagonists</li> <li>• Oral contraceptives</li> <li>• Hormonal replacement therapy</li> <li>• Asparaginase</li> </ul> Other causes <ul style="list-style-type: none"> <li>• HIV</li> <li>• Nephrotic syndrome</li> </ul>

Abbreviations: AT, antithrombin; HIV, human immunodeficiency virus; PC, protein C; PS, protein S; SIRS, systemic inflammatory response syndrome; VTE, venous thromboembolism.

**ANEXO II** -Proposta de mecanismo que explica os efeitos pró-trombóticos dos anticorpos antifosfolípidos

(retirado de Garcia D, Erkan D. Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome. N Engl J Med. 2018;378(21):2010–21.)



**ANEXO III -** Principais manifestações clínicas da Síndrome antifosfolípídica que não estão incluídas na última revisão dos critérios de classificação de Sapporo

(retirado de Garcia D, Erkan D. Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome. N Engl J Med. 2018;378(21):2010–21.)

<b>Table 2. Major Clinical Manifestations of the Antiphospholipid Syndrome That Are Not Included in the Revised Sapporo Classification Criteria.</b>
<b>Hematologic</b>
Thrombocytopenia
More common: mild (platelet count, 50,000–150,000 per mm <sup>3</sup> ), asymptomatic
Less common: severe (platelet count, <20,000 per mm <sup>3</sup> ), with or without thrombotic microangiopathy
Hemolytic anemia
Without schistocytes, suggesting immune-mediated hemolytic anemia
With schistocytes, suggesting thrombotic microangiopathy
<b>Renal</b>
Acute thrombotic microangiopathy
Chronic vaso-occlusive lesions (cortical ischemia or infarction with arteriosclerosis, arteriolosclerosis, arterial fibrous intimal hyperplasia, glomerular ischemia, interstitial fibrosis, tubular thyroidization, tubular atrophy, organized thrombi with or without recanalization, or a combination of such lesions)
<b>Cardiac</b>
Valve vegetations or thickening (valve thickness >3 mm, thickening of the proximal or middle portion of the leaflet, or irregular nodules on the atrial face of the edge of the mitral valve, the vascular face of the aortic valve, or both)
<b>Dermatologic</b>
Livedo reticularis or racemosa
Livedoid vasculopathy (recurrent, painful skin ulcerations)
<b>Neurologic</b>
Cognitive dysfunction (in the absence of stroke)
Subcortical white-matter changes

**ANEXO IV -** Impacto dos anticoagulantes orais e tromboembolismo venoso agudo no diagnóstico laboratorial da trombofilia

(retirado de Linnemann B, Hart C. Laboratory diagnostics in thrombophilia. Hamostaseologie. 2019;39(1):49–61.)

	Acute VTE	Direct thrombin inhibitor	Direct factor Xa inhibition	Vitamin K antagonist
Factor V Leiden mutation	-	-	-	-
Prothrombin G20210A mutation	-	-	-	-
APC resistance assay	(?)	↑	↑	(↓)
Antithrombin activity	(↓)	↑	-	-
Thrombin inhibition assay	(↓)	-	↑	-
FXa inhibition assay				
Protein C activity	(↓)	↑	↑	↓↓
Clot-based assay	(↓)	-	-	↓↓
Chromogenic assay				
Protein S activity	(↓)	↑	↑	↓↓
Clot-based assay	(↓)	-	-	↓↓
Chromogenic assay				
Lupus anticoagulants	-	↑↑	↑↑	(↑)
dRVVT-test	-	↑↑	↑↑	(↑)
Lupus-sensitive aPTT				
Anti-cardiolipin IgG/IgM	-	-	-	-
Anti-β-2-glycoprotein-I IgG/IgM	-	-	-	-

Abbreviations: APC, activated protein C; aPTT, activated prothrombin time; dRVVT, diluted Russell viper venom time; IgG, immunoglobulin G; IgM, immunoglobulin M; VTE, venous thromboembolism

**ANEXO V - Os marcos históricos da Terapêutica Anticoagulante**

(retirado de Gomez-Outes A, Luisa Suarez-Gea M, Calvo-Rojas G, Lecumberri R, Rocha E, Pozo-Hernandez C, et al. Discovery of anticoagulant drugs: a historical perspective. *Curr Drug Technol.* 2012;9(2):83–104.)

Year	Event
1884	Haycraft coins the name hirudin to describe the anticoagulant present in leech saliva
1902	Jacoby patents a method for preparing purified hirudin extracts
1905	Merawitz suggests that hirudin exerts its anticoagulant activity by inhibiting thrombin
1909	Engelmann & Stade report the first parenteral treatment with hirudin extracts
1916	McLean discovers heparin (sulfuric acid and heparosulfates with anticoagulant activity)
1918	Howell & Holt coin the term "heparin"
1924	First haemodialysis in man using hirudin as anticoagulant
1933	Best & Charles & Scott (Connaught Laboratories, Toronto) describe a method for obtaining purified heparin
1935	First clinical trials with heparin begin in Canada and Sweden
	Fisher describes the loss of the heparin anticoagulant activity with protamine
	Dam reports the discovery of vitamin K
	Quick describes the prothrombin time
1937	Introduction of heparin in the clinic in Canada (Connaught Laboratories, Toronto)
1939	Registration of heparin in Sweden (Vitrum AB, Stockholm)
	Approval of heparin sodium (Liquacemin-Roche Organon) by the FDA
	Link and colleagues discover dicumarol (3,3'-diindolylcoumarin)
	Protamine is introduced for clinical use as antidote for heparin
1941	Dicumarol becomes available for clinical use
1943	Shapiro sustains that vitamin K can counteract the anticoagulant action of dicumarol
1948	Taylor & Moloney patent a method for obtaining heparin from pig intestine
1952	Introduction of phytonadione (vitamin K <sub>1</sub> ) in the clinic
1953	Introduction of phenprocoumon in Europe
	Langdell, Wagner & Brinkhous describe the aPTT
1954	Approval of warfarin by the FDA
1955	Markwardt isolates hirudin in pure crystalline form
1956	Acenocoumarol becomes available in Europe
1968	Abildgaard identifies AT as the heparin cofactor
1973	Rosenberg and Damas describe the mechanism of action of heparin
1978	Suttie's team reports the mechanism of action of VKA (inhibition of VKA epoxide reductase)
1983	The Choay group reports the synthesis of the first anticoagulant pentasaccharide
1985	Approval of dalteparin in Europe
1986	Harvey and colleagues report the obtention of recombinant hirudin by genetic engineering
	Approval of nadoparin in Europe
1987	Approval of enoxaparin in Europe
1989	Bode's group reports the three dimensional structure of human thrombin
1990	Approval of argatroban in Japan
1993	Approval of enoxaparin by the FDA
	Bode's group reports the three dimensional structure of human FXa
1997	Approval of lepirudin and desirudin in Europe
2000	Approval of bivalirudin by the FDA
	Approval of fondaparinux by the FDA
2002	Approval of fondaparinux in Europe
2003	Approval of ximelagatran in Europe
2006	Withdrawal of ximelagatran due to liver toxicity
2008	Approval of dabigatran etexilate and rivaroxaban in Europe
2010	The FDA approves a generic version of enoxaparin
	The FDA approves dabigatran etexilate for stroke prevention in atrial fibrillation
2011	Approval of apixaban in Europe
	Dabigatran etexilate is approved in Europe for stroke prevention in atrial fibrillation

\* aPTT = activated partial thromboplastin time; AT = antithrombin; FDA = United States Food and Drug Administration; VKA = vitamin K antagonist; FXa = activated factor X.

**ANEXO VI -** Protocole de atuação em caso de INR supratherapêutic em doentes assintomáticos em função do INR alvo (A) e em doentes com hemorragia grave (B)

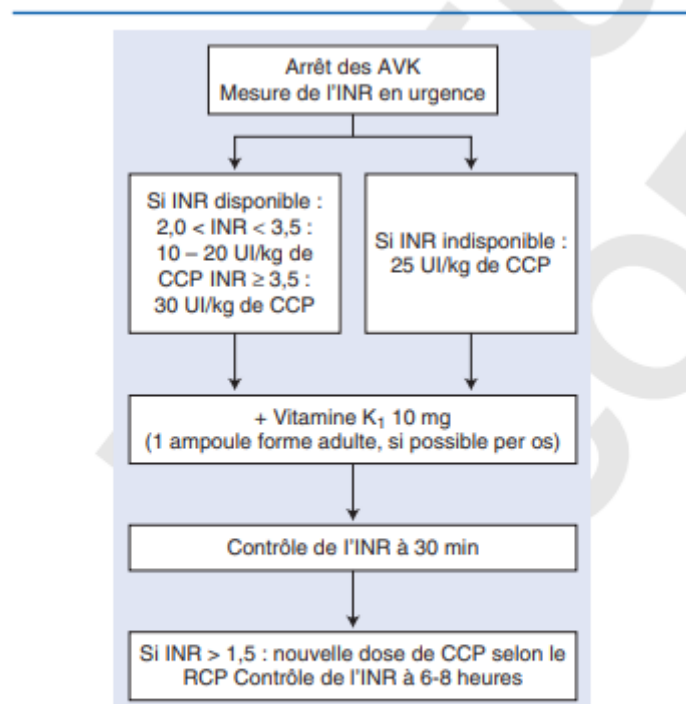
(retirado de Lesteven E, Cavalie C, Siguret V. Antagonistes de la vitamine K: utilisation pratique. In: EMC - Traité de médecine AKOS. Elsevier B.V.; 2017. p. 1–13)(A)

**Tableau 5.**

Nomogramme de prise en charge des patients asymptomatiques en situation de surdosage en AVK : mesures correctrices recommandées en fonction de l'international normalized ratio (INR) mesuré et de l'INR cible (Haute Autorité de santé, 2008) [4].

INR mesuré	INR cible 2,5 (2,0-3,0)	INR cible > 3
INR < 4	Pas de saut de prise Pas d'apport de vitamine K	-
4 < INR < 6	Saut d'une prise Pas d'apport de vitamine K	Pas de saut de prise Pas d'apport de vitamine K
6 < INR < 10	Arrêt du traitement 1 à 2 mg de vitamine K <sub>1</sub> per os (½ à 1 ampoule buvable forme pédiatrique)	Saut d'une prise Avis spécialisé recommandé (traitement éventuel par 1 à 2 mg de vitamine K <sub>1</sub> per os soit ½ à 1 ampoule buvable forme pédiatrique)
INR > 10	Arrêt du traitement 5 mg de vitamine K per os (½ ampoule buvable forme adulte)	Avis spécialisé sans délai ou hospitalisation recommandée

(B)



**Figure 5.** Arbre décisionnel. Arrêt des antagonistes de la vitamine K (AVK) en cas de surdosage et d'hémorragie grave, selon la Haute Autorité de santé [4]. INR : international normalized ratio ; CCP : concentré de complexe prothrombinique ; RCP : résumé des caractéristiques du produit.

## ANEXO VII - Efeitos farmacocinéticos e farmacodinâmicos nos antivitamínicos K (varfarina) que resultam em interações medicamentosas e outras

(retirado de Di Minno A, Frigerio B, Spadarella G, Ravani A, Sansaro D, Amato M, et al. Old and new oral anticoagulants: Food, herbal medicines and drug interactions. Blood Rev. 2017;31(4):193–203.)

Anti-infective drugs interfering with the metabolism/clearance of warfarin [28,181].

Drug [Reference(s)]	Mechanism(s)
Amoxicillin, clavulanic acid [102,103]	Reduced intrinsic vitamin K biosynthesis.
Azithromycin [182]	Moderate inhibitor of CYP3A4, P-gp
Chloramphenicol [183]	Inhibitor of CYP450
<b>Ciprofloxacin</b> [184]	Strong inhibitor of CYP1A2
Clarithromycin [28]	Moderate inhibitor of CYP3A4, P-gp
Sulfamethoxazole [185]	Inhibitor of CYP3A4
Doxycycline [186]	Inhibitor of CYP3A4
Efavirez [32]	Moderate inhibitor of CYP2C19 and of CYP3A4
<b>Erythromycin</b> [187]	Moderate inhibitor of CYP3A4, P-gp
<b>Fluconazole</b> [188]	Moderate inhibitor of CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9
<b>Isoniazid</b> [24]	Inhibitor of CYP2C9
Itraconazole [28]	Strong inhibitor of CYP3A4 e P-gp
Ketoconazole [28]	Strong inhibitor of CYP3A4 e P-gp
Levofloxacin [189]	Inhibitor of CYP1A2
Metronidazole [190]	Inhibitor of CYP1A2, CYP2C9
Miconazole gel [191]	Inhibitor of CYP1A2, CYP2C9
<b>Miconazole vaginal suppositories</b> [192]	Inhibitor of CYP1A2
Nalidixic acid [24]	Inhibitor of CYP3A4
Norfloxacin [185]	Inhibitor of CYP3A4
Ritonavir [193]	Strong inhibitor of CYP3A4, P-gp
Saquinavir [194]	Inhibitor of CYP3A4
Tetracycline [24]	Inhibitor of CYP3A4
<b>Voriconazole</b> [195]	Strong inhibitor of CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9, P-gp
<b>Griseofulvin</b> [196]	Inducer of warfarin-metabolizing enzymes
Ritonavir [193]	Strong inducer of CYP2C19
Nafcillin [197]	Strong inducer of CYP3A4
Nevirapine [33; 193]	Strong inducer of CYP3A4
<b>Rifampicin</b> [24]	Inducer of CYP3A4, CYP2C9

**In bold**, clinically relevant warfarin-drug interactions.

Pharmacokinetic interaction of natural substances/foods with warfarin [20].

Natural substance	Presence of inhibitor(s) of
<i>Citrus bergamia</i>	CYP2C9
Carum Ajowan	CYP3A4
<i>Citrus aurantium</i> (Orange)	CYP3A4
<i>Uncaria</i> (Una de gato)	CYP3A4
<i>Vaccinium Myrtillus</i>	CYP2C9
Devil's clam	CYP2C9
Dehydroepiandrosterone	CYP3A4
<i>Echinacea</i> (purpurea and/or angustifolia)	CYP3A4
<i>Eucalyptus globulus</i>	CYP1A2, 2C9, 2C19, 3A4
<i>Tanacetum parthenium</i>	CYP1A2, 2C9, 2C19, 3A4
Fo-ti-root	CYP1A2, 2C9, 2C19, 3A4
Garlic	CYP2C9, 2C19, 3A4
<i>Hydrastis canadensis</i>	CYP3A4
Grape juice	CYP1A2, 3A4
Ipriflavone	CYP1A2, 2C9
Kava ( <i>Piper methysticum</i> )	CYP1A2, 2C9, 2C19, 3A4
Licorice	CYP3A4
Lime	CYP3A4
Wolfberries	CYP2C9
<i>Silybum marianum</i>	CYP2C9, 3A4
Peppermint	CYP1A2, 2C9, 2C19, 3A4
<i>Trifolium pratense</i>	CYP1A2, 2C9, 2C19, 3A4
Resveratrol	CYP1A2, 3A4
Sulforaphane	CYP1A2
<i>Valeriana officinalis</i>	CYP3A4
<i>Prunus avium</i> (wild cherry)	CYP3A4
Natural substance	Presence of inducer(s) of
3,3'-Diindolylmethane	CYP1A2
Ginseng	CYP1A2, 2C9, 2C19, 3A4
Guggul	CYP3A4
Grapes ( <i>Vitis vinifera</i> )	CYP1A2
Indole-3-carbinol	CYP1A2
Limonene	CYP2C9
<i>Hypericum perforatum</i>	CYP1A2, 2C9, 3A4

Cardiovascular drugs interfering with the metabolism/clearance of warfarin [28].

Drug [Reference(s)]	Mechanism(s)
Drugs that increase PT-INR	
Acetyl-salicylic acid	Pharmacodynamics
Amiodarone <sup>a</sup> [24]	Moderate inhibitor of CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9
Dronedarone <sup>a</sup> [168,171]	Moderate inhibitor of CYP3A4, inhibitor of P-gp
Atorvastatin [172]	Inhibitor of CYP3A4
Quinidine [173]	Inhibitor of CYP3A4
Clofibrate <sup>a</sup> [174]	Inhibitor of CYP3A4
Diltiazem <sup>a</sup> [28]	Inhibitor of CYP3A4
Disopyramide [175]	Inhibitor of CYP3A4
Fenofibrate <sup>a</sup> [172]	Inhibitor of CYP3A4
Glucagon [176]	Inhibitor of CYP3A4
Lovastatin [172]	Inhibitor of CYP3A4
Propafenone <sup>a</sup> [177]	Inhibitor of CYP3A4
Propranolol <sup>a</sup> [178]	Inhibitor of CYP1A2
Rosuvastatin [179]	Inhibitor of CYP3A4
Simvastatin [25]	Inhibitor of CYP3A4
Drugs that lower PT-INR	
Cholestyramine [28]	Interference with warfarin absorption
Telmisartan [180]	Inhibitor of CYP3A4

<sup>a</sup> Clinically relevant interactions with warfarin.

**ANEXO VIII -** Valor alvo de *International Normalized Ratio* (INR) em determinadas patologias

(retirado de Lesteven E, Cavalié C, Siguret V. Antagonistes de la vitamine K: utilisation pratique. In: EMC - Traité de médecine AKOS. Elsevier B.V.; 2017. p. 1–13.)

**Tableau 1.**

Indications des traitements par antagonistes de la vitamine K, *international normalized ratio* (INR) cible et durées de traitement (d'après <sup>[3]</sup>).

Indications	INR cible	Durée de traitement
<i>Prévention des complications thromboemboliques artérielles et veineuses des cardiopathies emboligènes</i>		
Troubles du rythme supraventriculaires (fibrillation et flutter auriculaire) selon les conditions suivantes	2,5	Au long cours
< 75 ans avec facteurs de risque (antécédent d'accident cérébral ischémique transitoire ou constitué, HTA, insuffisance cardiaque, diabète) > 75 ans après évaluation soigneuse du rapport bénéfice/risque		
Valvulopathies mitrales	2,5	Au long cours
Particulièrement le rétrécissement mitral si facteur(s) favorisant(s) : FA ou flutter, antécédent thromboembolique, dilatation de l'oreillette gauche et/ou image de contraste spontané décelée par échographie transœsophagienne et/ou thrombus intra-auriculaire gauche à l'échocardiogramme		
<i>Prothèses valvulaires</i>		
Prothèses mécaniques en fonction du risque thrombogénique et des facteurs de risque (FR) liés au patient <sup>a</sup> :	0 FR	≥ 1 FR
risque faible (prothèses ayant fait la preuve de leur efficacité avec une anticoagulation modérée)	2,5 3,5 3,0	3 4 3,5
risque élevé (prothèses d'ancienne génération, en particulier à bille)		
risque moyen (toutes les autres prothèses, y compris d'introduction récente)		
Prothèses biologiques	2,5	Trois mois
<i>Prévention des complications thromboemboliques des infarctus du myocarde compliqués</i>		
Thrombus mural, dysfonction ventriculaire gauche sévère, dyskinésie emboligène, etc.	2,5	Au moins trois mois (la poursuite du traitement est discutée au cas par cas)
<i>Traitement des thromboses veineuses profondes et de l'embolie pulmonaire, ainsi que prévention de leur récurrence, en relais de l'héparine</i>		
<i>Contexte clinique de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV)</i>		
MTEV avec facteur déclenchant majeur transitoire (chirurgie, immobilisation prolongée de trois jours ou plus, fracture des membres inférieurs dans les trois derniers mois)	2,5	Minimum trois mois À moduler en fonction du contexte clinique et de la présence de facteurs de modulation <sup>b</sup>
MTEV avec facteur de risque persistant majeur (cancer en cours de traitement, syndrome des antiphospholipides)	2,5	≥ six mois, tant que le facteur persiste
MTEV idiopathique	2,5	≥ 6 mois

HTA : hypertension artérielle ; FA : fibrillation auriculaire.

<sup>a</sup> Position mitrale, tricuspide ou pulmonaire de la prothèse ; antécédents thromboemboliques ; grosse oreillette gauche > 50 mm ; sténose mitrale quel que soit le degré ; fraction d'éjection < 35 % ; certains troubles du rythme auriculaire tels que fibrillation, flutter, tachycardie.

<sup>b</sup> La durée de traitement peut être allongée ou réduite en présence de facteurs de modulation tels que thrombophilie majeure connue, récurrence de MTEV, risque hémorragique élevé, instabilité de l'INR.

**ANEXO IX -** Sugestões para a interpretação de níveis de anticoagulantes orais diretos clinicamente relevantes através de testes laboratoriais de rotina e de ensaios especializados

(retirado de Steiner T, Köhrmann M, Schellinger PD, Tsivgoulis G. Non-vitamin K oral anticoagulants associated bleeding and its antidotes. J Stroke. 2018;20(3):292–301.)

**Table 1.** Suggestions for laboratory measurements of NOAC to exclude clinically relevant\* drug levels

Drug	In case specialized assays are not available		In case specialized assays are available	
	Suggested test	Interpretation	Suggested test	Interpretation
Dabigatran	TT, aPTT	Normal TT excludes clinically relevant levels Prolonged TT does not discriminate between clinically important and insignificant levels Normal aPTT usually excludes clinically relevant levels, if a sensitive reagent is used.	Diluted TT ECT ECA	Normal results probably exclude clinically relevant levels
Apixaban, rivaroxaban, or edoxaban	None	Normal PT and aPTT do not exclude clinically relevant levels	Anti-Xa	Absent chromogenic anti-Xa assay activity probably excludes clinically relevant levels

Modified from Tomaselli et al., with permission from Elsevier.<sup>12</sup>

NOAC, non-vitamin K oral anticoagulant; TT, thrombin time; aPTT, activated partial thromboplastin time; ECT, ecarin clotting time; ECA, ecarin chromogenic assay; anti-Xa, anti-factor Xa.

\*\*Clinically relevant\*: NOAC levels that may contribute to bleeding or surgical bleeding risk. The minimal NOAC level for bleeding risk is unknown; in patients with serious bleeding consideration of reversal was recommended when NOAC level is >50 ng/mL, and for patients requiring an invasive procedure with high bleeding risk and a DOAC level >30 ng/mL<sup>13</sup> (this includes all NOACs).

**Table 2.** Suggestions for laboratory measurements to determine whether on-therapy or above on-therapy NOAC levels are present

Drug	In case specialized assays are not available		In case specialized assays are available	
	Suggested test	Interpretation	Suggested test	Comment
Dabigatran	aPTT	Prolonged aPTT suggests that on-therapy or above on-therapy levels are present  Normal aPTT may not exclude on-therapy levels, particularly if a ECA relatively insensitive aPTT reagent is used	Diluted TT  ECT	
Apixaban	PT	Prolonged PT suggests that on-therapy or above on-therapy levels are present  Normal PT may not exclude on-therapy or above on-therapy levels, particularly if a relatively insensitive PT reagent is used	Anti-Xa	Useful for quantification of plasma drug levels only when calibrated with the drug of interest
Rivaroxaban or edoxaban	PT	Prolonged PT suggests that on-therapy or above on-therapy levels are present  Normal PT may not exclude on-therapy levels, particularly if a relatively insensitive PT reagent is used	Anti-Xa	Useful for quantification of plasma drug levels only when calibrated with the drug of interest

Modified from Tomaselli et al., with permission from Elsevier.<sup>12</sup>

NOAC, non-vitamin K oral anticoagulant; aPTT, activated partial thromboplastin time; TT, thrombin time; ECT, ecarin clotting time; ECA, ecarin chromogenic assay; PT, prothrombin time; anti-Xa, anti-factor Xa.

**ANEXO X -O efeito das interações medicamentosas nos níveis plasmáticos dos anticoagulantes orais diretos**

(retirado de Vranckx P, Valgimigli M, Heidbuchel H. The significance of drug-drug and drug-food interactions of oral anticoagulation. *Arrhythmia Electrophysiol Rev.* 2018;7(1):55–61.)

	Mechanism	Warfarin*	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
<b>Antiarrhythmic drugs</b>						
Amiodarone (and its metabolite desethylamiodarone)	Inhibitor of CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6 and P-gp	↑	↑	Not known	↑	↑ (minor)
Diltiazem	Inhibitor of CYP3A4	↑	No effect	↑	Not known	↑ (minor)
Dronedarone	Moderate inhibitor of CYP3A4; inhibitor of P-gp	↑	↑	Not known	↑	↑
Propafenone	Inhibitor of CYP3A4	↑	Not known	Not known	Not known	Not known
Propranolol	Inhibitor of CYP1A2	↑	Not known	Not known	Not known	Not known
Quinidine	Inhibitor of CYP3A4 and P-gp	↑	↑	Not known	↑	↑ (minor)
Telmisartan	Inhibitor of CYP3A4	↑				
Verapamil	Weak inhibitor of CYP3A4; P-gp competition	↑	↑	Not known	↑	↑ (minor)
<b>Other cardiovascular drugs</b>						
Statins (atorvastatin, lovastatin, rosuvastatin and simvastatin)	Inhibitor of CYP3A4	↑	↑	Not known	No effect	No effect
<b>Antibiotics</b>						
Clarithromycin and erythromycin	Moderate inhibitor of CYP3A4; P-gp competition	↑	↑	Not known	↑	↑
Isoniazid	Inhibitor of CYP2C9	↑	Not known	Not known	Not known	Not known
Metronidazole	Inhibitor of CYP1A2 and CYP2C9	↑	Not known	Not known	Not known	Not known
Quinolones (e.g. ciprofloxacin)	Strong inhibitor of CYP1A2	↑	Not known	Not known	Not known	Not known
Rifampicin	Inducer of CYP3A4 and CYP2C9	↓	↓	↓	↓	↓
Trimethoprim/sulfametaoxazole	Inhibitor of CYP3A4	↑	Not known	Not known	Not known	Not known
<b>Antiviral drugs</b>						
HIV protease inhibitors (e.g. ritonavir)	Inhibitor of CYP3A4; P-gp/Bcrp competition	↑	Not known	↑	Not known	↑
<b>Fungostatics</b>						
Fluconazole	Moderate inhibitor of CYP3A4, CYP1A2 and CYP2C9	↑	Not known	Not known	Not known	↑
Itraconazole, ketoconazole, posaconazole and voriconazole	Strong inhibitor of CYP3A4, CYP1A2 and CYP2C9; P-gp competition	↑	↑	↑	↑	↑
<b>Immunosuppressants</b>						
Cyclosporin and tacrolimus	P-gp competition	↑	Not recommended	Not known	↑	↑
<b>Antiphlogistics</b>						
Non-steroidal anti-inflammatory drugs	Inhibitor of CYP2C9; competition for protein-binding sites	↑	Not known	↑	No effect	Not known
<b>Antacids</b>						
Cimetidine and proton-pump inhibitors	Gastrointestinal absorption	↓	↓	No effect	No effect	No effect
<b>Others</b>						
Barbiturates (e.g. phenobarbital)*	Inducer of CYP3A4, CYP2J and P-gp/BCRP	↓	↓	↓	↓	↓
Carbamazepine*	Inducer of CYP3A4, CYP2J and P-gp/BCRP	↓	↓	↓	↓	↓
Phenytoin*	Inducer of CYP3A4, CYP2J and P-gp/BCRP	↓	↓	↓	↓	↓

\*Based on theoretical assumptions. Adapted from Heidbuchel, et al., 2015.\*

## ANEXO XI - Interações entre os indutores e inibidores do CYP3A4 e os anticoagulantes orais diretos

(retirado de Stöllberger C, Finsterer J. Update on drug interactions with non-vitamin-K-antagonist oral anticoagulants for stroke prevention in elderly patients. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2021;14(5):569–81.)

Table 4. Interactions between CYP 3A4 inhibitors and inducers and NOAC.

Drug	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban	Cases ≥75 years
<i>CYP 3A4 inhibitors</i>				
Amiodarone	CR [16,20–22], CS [17,23,24], CoS [18,25]	CoS [18,25–27]	NR	6
Aprepitant	NR	NR	NR	0
Boceprevir	NR	NR	NR	0
Ceritinib	NR	NR	NR	0
Chloramphenicol	NR	NR	NR	0
Cimetidine	NR	NR	NR	0
Ciprofloxacin	NR	NR	NR	0
Clarithromycin	CS [17,40], CR [16]	CS [40], HSM [41]	NR	0
Crizotinib	CS [42]	CS [42]	NR	0
Delavirdine	NR	NR	NR	0
Diethyl-dithiocarbamate	NR	NR	NR	0
Diltiazem	CoS [13,25], CS [17], SGART [43]	CoS [25]	NR	0
Efavirenz	NR	NR	NR	0
Entrectinib	NR	NR	NR	0
Esomeprazole	NR	NR	NR	0
Erythromycin	NR	NR	NR	0
Fluconazole	CoS [18], HSI [19]	CoS [18]	NR	0
Fluvoxamine	NR	NR	NR	0
Gestodene	NR	NR	NR	0
Grapefruit juice	NR	NR	NR	0
Idelalisib	NR	NR	NR	0
Imatinib	NR	NR	CS [28]	0
Indinavir	NR	NR	NR	0
Itraconazole	NR	NR	NR	0
Ketoconazole	HSI [44]	HSI [44]	HSI [44]	0
Lesinurad	NR	NR	NR	0
Mibefradil	NR	NR	NR	0
Miconazole	CR [45]	NR	NR	1
Mifepristone	NR	NR	NR	0
Nefazodone	NR	NR	NR	0
Nelfinavir	NR	NR	NR	0
Netupitant	NR	NR	NR	0
Norfloxacin	NR	NR	NR	0
Norfluoetone	NR	NR	NR	0
Omeprazole	NR	NR	NR	0
Pantoprazole	NR	NR	NR	0
Regorafenib	NR	NR	NR	0
Ribociclib	NR	NR	NR	0
Ritonavir	CS [46,47]	CS [46]	CS [46]	8
Saquinavir	NR	NR	NR	0
Saw palmetto	CR [48]	NR	NR	1
Star fruit	NR	NR	NR	0
Telaprevir	NR	NR	NR	0
Telithromycin	NR	NR	NR	0
Verapamil	CoS [25], CS [23,49,50], SGART [43]	CoS [25,27]	NR	0
Voriconazole	HSI [29]	HSI [29]	NR	0
<i>CYP 3A4 inducers</i>				
Brigatinib	NR	NR	NR	0
Carbamazepine	CR [30], CS [31,32]	CR [33,34], CS [31]	NR	6
Enzalutamide	NR	NR	NR	0
Glucocorticoids	NR	CoS [27]	NR	0
<i>Hypericum perforatum</i>	HSI [38,39]	NR	NR	0
Lorlatinib	NR	NR	NR	0
Modafinil	NR	NR	NR	0
Nevirapine	NR	NR	NR	0
Oxcarbazepine	NR	NR	NR	0
Phenobarbital	CR [35], CS [31]	CR [35,36], CS [31]	NR	2
Phenytoin	CoS [18], CS [31], CR [51]	CoS [18], CS [31]	NR	0
Pioglitazone	NR	NR	NR	0
Rifampicin	HSI [29], CoS [18]	HSI [29], CoS [18], CR [37]	HSI [29]	1
Troglitazone	NR	NR	NR	0

NR = not reported; CR = case report; CoS = cohort study; HSM = study in healthy subjects, carried out by the manufacturer; SGART = subgroup analysis of a randomized trial; HSI = study in healthy subjects, carried out independent from the manufacturer; NOAC = non-vitamin-K-antagonist oral anticoagulants.

**ANEXO XII -** Alimentos e medicamentos à base de plantas que modulam a atividade da da glicoproteína-P

(retirado de Di Minno A, Frigerio B, Spadarella G, Ravani A, Sansaro D, Amato M, et al. Old and new oral anticoagulants: Food, herbal medicines and drug interactions. Blood Rev. 2017;31(4):193–203.)

	Inhibitors [Reference(s)]	Inducers [Reference(s)]
Humans	<i>Ginkgo biloba</i> [198] Berberine [199]	St. John's wort [199]
Animal models	Black pepper [200] Grape juice [201] Apigenin [202] Rutin [202] Capsaicin [205]	Quercetin [199] Scutellaria [199] Soy milk and miso [203] Sucralose [204] Licorice root [199]
In vitro	Lemonin [206] Soybean extract [208] Notoginsenoside R1 [210] Curcumin [211] Green tea [212] Fisetin [213] Honokiol [213]	Genipin [207] Mango [209]

**ANEXO XIII -** Diagrama decisional de anticoagulantes orais diretos com base na função renal do doente

(retirado de Chen A, Stecker E, Warden BA. Direct oral anticoagulant use: a practical guide to common clinical challenges. J Am Heart Assoc. 2020;9(13):1–18.)

