

# *Farmacoterapia da Anticoagulação*

## **Declaração da 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.

---

Copyright © 2014 Diogo Alexandre dos Santos Rodrigues. Todos os direitos reservados.

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

# Agradecimentos

---

Agradeço desde já ao meu orientador, o Professor João Rocha, pela disponibilidade e apoio demonstrado ao longo da realização deste trabalho. Ao Hospital Particular do Algarve e aos farmacêuticos e técnicos pela disponibilidade demonstrada para me ensinarem e pelos conhecimentos transmitidos que serão de grande utilidade para o meu futuro. Quero agradecer, também, à Farmácia Crespo Santos por me ter dado a oportunidade de realizar o estágio e aos seus farmacêuticos e técnicos por todos os conhecimentos e conselhos transmitidos, ao longo de 4 meses, que deram início à minha formação e que, sem dúvida, serão fundamentais para a minha carreira profissional. Tenho ainda um agradecimento especial a fazer, à farmacêutica Inês Sousa, por ter tido a disponibilidade e paciência para ler, dar ideias e ajudar-me na realização desta tese.

Claro que não podia faltar o agradecimento a todos os meus amigos que fizeram parte deste meu percurso académicos, que me ajudaram e me apoiaram em tudo e que após o término das aulas continuam e, com certeza, continuarão a ser um grande apoio. Um agradecimento especial à Inês Góis pela paciência em ler uma coisa do qual pouco ou nada tem, ou tinha, conhecimento mas principalmente, pela correção do português e das tantas vírgulas que faltavam. Quero ainda agradecer em particular à Chandini Gordhandas pela correção do inglês que estava, sem dúvida, aquém do que seria esperado.

À minha família, um agradecimento e uma gratidão em especial, tão especial que apenas este texto não serviria para tal. Pelo apoio, carinho e amizade demonstrado ao longo de todos estes anos e pelo sacrifício que fizeram e continuam a fazer, e que me possibilitou formar-me neste curso. Portanto, se neste momento sou formado em Ciências Farmacêuticas, e esta tese é a conclusão deste caminho, devo aos meus pais e à minha irmã. Obrigado por tudo!

# Resumo

---

A função principal da coagulação ou hemóstase é evitar a perda de sangue quando ocorre algum trauma vascular nos vasos sanguíneos. Este é um processo complexo em que ocorrem várias mudanças físicas e químicas no sangue, para que sejam evitadas hemorragias através da formação de coágulos, tendo assim, o objetivo de cessar a perda de sangue.

No que respeita à coagulação, constata-se a ocorrência de várias patologias que resultam em erros nesta sequência complexa de reações químicas. Como por exemplo, o tromboembolismo venoso, que ocorre pela formação de um coágulo, trombo, no interior dos vasos, e a embolia pulmonar, que ocorre, conseqüentemente, pela obstrução da circulação pulmonar por um trombo formado nas veias.

Existe uma grande variedade de fármacos ao nível da terapêutica anticoagulante, que diferem principalmente no local de atuação e nas características farmacológicas e farmacocinéticas permitindo uma adequação da terapêutica de acordo com as características clínicas de cada indivíduo.

Estes assumem um papel de extrema importância na prevenção de tromboembolismo em várias situações como nas cirurgias ortopédicas, substituições valvulares e na prevenção de acidentes vasculares cerebrais (AVC).

Assim, para cada uma das situações encontram-se definidas recomendações terapêuticas que devem ser seguidas para um melhor tratamento dos doentes.

Em suma, o presente trabalho tem como objetivo realizar uma revisão bibliográfica sobre a farmacoterapia da anticoagulação, de forma sintética, salientando os fármacos mais indicados para cada um dos casos. No decorrer do mesmo são apresentados aspetos cruciais sobre os fármacos, assim como, as vantagens e desvantagens de cada um, estabelecendo uma comparação entre os mesmos.

**Palavras-chave:** coagulação, tromboembolismo, fisiopatologia, *guidelines*

# Abstract

---

The main function of coagulation or hemostasis is to prevent blood loss when an injury occurs in the blood vessels. This is a complex process where there are several changes physical and chemical in the blood vessels, to avoid bleeding through the formation of clot and stop it.

In what concerns to coagulation, there are several pathologies that result from errors in this complex chemical reaction sequence. One example, venous thromboembolism which occurs by clot formation, thrombus, in the veins and other example pulmonary embolism which is due to obstruction of a pulmonary vein by thrombus formed in deep veins.

There are a wide variety of medicines, in anticoagulant therapy, which mainly differ in the local of action and its pharmacological and pharmacokinetic characteristics that allowed to adequate therapy according to clinical characteristics of each individual.

This has a main relevance in the prevention of thromboembolism in many situations like orthopedic surgeries, valve replacement and prevention of strokes.

Therefore, for each situation therapeutic recommendations are defined that must be followed for better treatment of the patients.

In sum, this paper has the objective to review literature about anticoagulation therapy, in a synthetically way, highlighting the drug most suitable for each case. It also pretends to demonstrate the main aspects of each drugs, their advantages and disadvantages and also to establish a comparison between them.

Keywords: coagulation, thromboembolism, physiopathology, guidelines

# Índice de Matérias

---

Capítulo Um: Contextualização do Tema . . . . .	1
Capítulo Dois: Coagulação . . . . .	3
Cascata da Coagulação . . . . .	3
Regulação . . . . .	5
Sistema Fibrinolítico . . . . .	6
Capítulo Três: Patologias . . . . .	8
Tromboembolismo venoso e embolia pulmonar . . . . .	8
Alterações do fluxo sanguíneo . . . . .	8
Lesões da parede vascular . . . . .	8
Hipercoagulabilidade. . . . .	9
Fisiopatologia . . . . .	10
Síndrome do anticorpo antifosfolípido. . . . .	10
Tromboembolismo em valvuloplastias . . . . .	10
Tromboembolismo e embolia pulmonar em cirurgias ortopédicas . . . . .	11
Acidente Vascular Cerebral . . . . .	12
Capítulo Quatro: Farmacologia . . . . .	14
Anticoagulação parentérica . . . . .	15
Inibidores do fator Xa . . . . .	15
Fondaparinux . . . . .	15
Idraparinux . . . . .	16
AVE5026 . . . . .	17
Inibidores da trombina e Xa . . . . .	18
Heparina não fracionada . . . . .	18
Heparina de baixo peso molecular . . . . .	19
Inibidores da trombina . . . . .	21
Hirudina . . . . .	21
Bivalirudina . . . . .	23

Argatroban . . . . .	24
Anticoagulação Oral . . . . .	26
Antivitamínicos K . . . . .	26
Varfarina e acenocumarol . . . . .	26
Tecarfarina . . . . .	28
Inibidores da trombina . . . . .	29
Dabigatrano etexilato . . . . .	29
AZD 0837 . . . . .	30
Inibidores do fator Xa . . . . .	31
Rivaroxabano . . . . .	31
Apixabano . . . . .	32
Edoxabano . . . . .	33
Betrixabano . . . . .	33
Outros fármacos anticoagulantes . . . . .	34
NAPc2 . . . . .	34
ART-123 . . . . .	35
Capítulo Cinco: Farmacoterapia . . . . .	37
Profilaxia primária do trombo embolismo . . . . .	37
Profilaxia do trombo embolismo venoso em ortopedia . . . . .	39
Cirurgia eletiva da artroplastia da anca . . . . .	41
Cirurgia eletiva da artroplastia do joelho . . . . .	41
Fratura da anca . . . . .	42
Outras operações . . . . .	42
Profilaxia em doentes com próteses valvulares . . . . .	43
Profilaxia secundária do trombo embolismo . . . . .	45
Prevenção Secundária do AVC isquémico . . . . .	46
Prevenção secundária de AVC em doentes com fibrilhação auricular . . . . .	46
Conclusão . . . . .	52
Bibliografia . . . . .	54

## Índice de Figuras

---

Figura 2. 1- Esquema da cascata de coagulação .....	5
Figura 2. 2 – Representação do sistema fibrinolítico .....	6
Figura 4. 1 – Esquema representativo dos fármacos anticoagulantes já estabelecidos e novos .....	15
Figura 4. 2 – Esquema representativo do mecanismo de ação da heparina e da Heparina de baixo peso molecular .....	21
Figura 4. 3 – Local de ação dos anticoagulantes orais .....	26

## Índice de Tabelas

---

Tabela 4.1 – Resumo das características farmacocinéticas dos fármacos por via parentérica.....	25
Tabela 4.2 – Resumo das características farmacocinéticas dos fármacos por via oral .	34
Tabela 5.1 – Classificação dos indivíduos de acordo com os fatores de risco .....	46
Tabela 5.2 – Score dos fatores de risco segundo o esquema CHA2DS2-VASc .....	49
Tabela 5.3 – Esquema CHA2DS2-VASc com a terapêutica a seguir de acordo com o score obtido .....	49

# Lista de Abreviaturas

---

AAS - Ácido Acetilsalicílico

ADP - Adenosina di-fosfato

AINEs - Anti-inflamatórios não esteroides

AIT - Acidente Isquémico Transitório

AT – Antitrombina

AVC – Acidente Vascular Cerebral

BCSH - *British Committee for Standards in Haematology*

EACTS - *European Association for Cardio-Thoracic Surgery*

EMA – *European Medicines Agency*

EP - Embolia Pulmonar

ESC - *European Society of Cardiology*

FDA - *Foods and Drugs Administration*

FT - Fator tecidual

HBPM - heparina de baixo peso molecular

HNF – Heparina não fracionada

HUBPM - Heparina de Ultra-Baixo Peso Molecular

INR - *International normalized ratio*

NICE - *National Institute for Health and Care Excellence*

OCDE - Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Económico

OMS - Organização Mundial de Saúde

PAI-1 – *Plasminogen Activator Inhibitors-1*

PC – Proteína C

PF-4 - *Platelet Fator 4*

PS - Proteína S

SIGN - *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*

TAFI - *Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor*

TEV – Tromboembolismo Venoso

TFPI - Inibidor da via do fator tecidual

TIH - Trombocitopénia induzida pela heparina

TVP - Trombose Venosa Profunda

UE - União Europeia

# Capítulo Um: Contextualização do tema

---

Ao longo dos anos o tromboembolismo venoso (TEV) tem vindo a revelar-se uma situação clínica frequente com elevada morbilidade e mortalidade. Estima-se que a incidência de TEV seja de 56 a 160 por 100.000 pessoas/ano em Portugal.[1]

Outros estudos indicam que o risco de tromboembolismo em doentes hospitalizados é particularmente elevado. Nomeadamente, ao nível da cirurgia ortopédica, por exemplo, estes valores são bastante altos, com 40 a 60% na cirurgia de artroplastia eletiva e fratura da anca, e de 50 a 90% na artroplastia eletiva do joelho. [2]

Outra das patologias que igualmente apresenta elevada mortalidade são os Acidentes Vascular Cerebral (AVC). Segundo dados referentes a 2010 da Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Económico (OCDE), a taxa de mortalidade relacionada com o AVC em Portugal é de 65 e 83 óbitos por cada 100.000 indivíduos do sexo feminino e masculino, respetivamente, sendo superior à média europeia que é 58 e 75 por 100000 indivíduos.[3]

Com todos estes dados podemos constatar que a coagulação assume o papel importante na preservação da vida, permitindo a manutenção da hemóstase do corpo. É responsável pela interrupção de hemorragias que podem levar a danos celulares ou mesmo à morte do indivíduo por uma redução da perfusão de sangue nos órgãos.

Embora o mesmo desempenhe um papel crucial, a existência de erros neste mecanismo pode levar a uma coagulação sanguínea exagerada e inapropriada originando coágulos que são responsáveis por alguns dos problemas de saúde mencionados anteriormente.

Aliado a todos os dados anteriormente descritos em relação às patologias associadas a anomalias na coagulação, verificou-se um aumento do consumo de anticoagulantes e antitrombóticos em Portugal, tendo passado de 16,9 doses diárias por cada 1000 habitantes para 20,7 doses diárias em 2003.[4] Com todos estes dados podemos concluir que a terapêutica anticoagulante tem assumido um papel cada vez mais importante nos cuidados de saúde. Se considerarmos as características particulares deste tipo de terapêutica e os cuidados necessários a ter, cuidados esses que passam pela

manutenção de um equilíbrio adequado da coagulação, conseguir-se-á obter bastantes benefícios, evitando ao mesmo tempo alguns risco associados a este tipo de terapêutica.

Posto isto, e aliado ao recente desenvolvimento de novos fármacos torna-se importante fazer uma compilação de *guidelines* das práticas clínicas nacionais e internacionais, assim como, uma discussão sobre os antigos e novos fármacos anticoagulantes.

## Capítulo Dois: Coagulação

---

Para podermos falar de coagulação não podemos alhear-nos do conceito de hemóstase. Segundo Rod Seeley et al. a hemóstase é a “ação de suspender a hemorragia” em que, sem esta “pode resultar num ciclo de retro-ação (feedback) positiva, que consiste na diminuição do volume de sangue e da pressão arterial, o que perturba a hemóstase e pode levar à morte”. [5]

Já Jerrold H. Levy et al. considera que a hemóstase trata-se de um processo de controlo de hemorragia em que, existe um balanço delicado entre as atividades procoagulantes, anticoagulantes, fibrinolíticas e antifibrinolíticas. [6]

Estes são mecanismos que permitem a regulação da hemóstase, os espasmos vasculares, a formação de agregados plaquetários e a cascata de coagulação.

Os espasmos vasculares correspondem a uma imediata contração dos músculos vasculares que, conseqüentemente, diminuem o fluxo sanguíneo através dos vasos sanguíneos danificados reduzindo a perda de sangue. [5]

A formação de agregados plaquetários corresponde a uma acumulação das plaquetas num vaso danificado por ligação às fibras de colagénio, possibilitando a formação do rolhão plaquetário que consegue fechar quaisquer roturas existentes nos vasos. [5]

Embora estes mecanismos sejam importantes para toda a manutenção da hemóstase não são suficientes para a interrupção da hemorragia. Como tal, para que essa manutenção seja mais eficiente, entra em ação o mecanismo da cascata de coagulação que, através de um sistema composto por várias proteínas, designadas por fatores de coagulação, levam à formação do coágulo sanguíneo. [5]

### *Cascata de coagulação*

A circulação normal do sangue previne a ativação dos fatores da cascata de coagulação pois existe uma diluição desses fatores e o fluxo impede o contacto das plaquetas com as paredes dos capilares. Para além disso, a maior expressão de fatores anticoagulantes em relação aos procoagulantes, juntamente com o fato desses fatores

circularem na forma inativa (zimogenes) permitem que não haja ativação dos fatores em situações em que não seria adequado.[7]

A cascata da coagulação é composta por duas vias, a via intrínseca e a via extrínseca que acabam por convergir numa via comum que vai originar fibrina.[7]

A via extrínseca inicia-se pela exposição do fator tecidual, libertado pelos tecidos danificados, ao sangue e funciona como um co-fator para o fator VII, iniciando-se assim a cascata.[7]

O fator tecidual associa-se com parte da forma ativada do fator VII que circula no sangue formando um complexo capaz de ativar os zimogenes, como os fatores IX e X. A ativação desses origina um feedback positivo que permite que mais fatores VII sejam ativados e, conseqüentemente, haja uma amplificação do sistema. [7]

O fator Xa liga-se ao co-fator ativado V originando o complexo protrombinase que é capaz de converter a protrombina em trombina. Sendo que a ativação do fator V pode realizar-se de duas formas pelo fator Xa ou pela formação da primeira trombina, revelando-se esta última a principal via[8]. No entanto, a via extrínseca leva à formação de uma pequena quantidade de trombina.[7]

A extensão da via extrínseca é condicionada não só pela concentração do complexo formado, como da concentração do inibidor do fator tecidual, que conseqüentemente inibe complexos, como o fator Xa.[7]

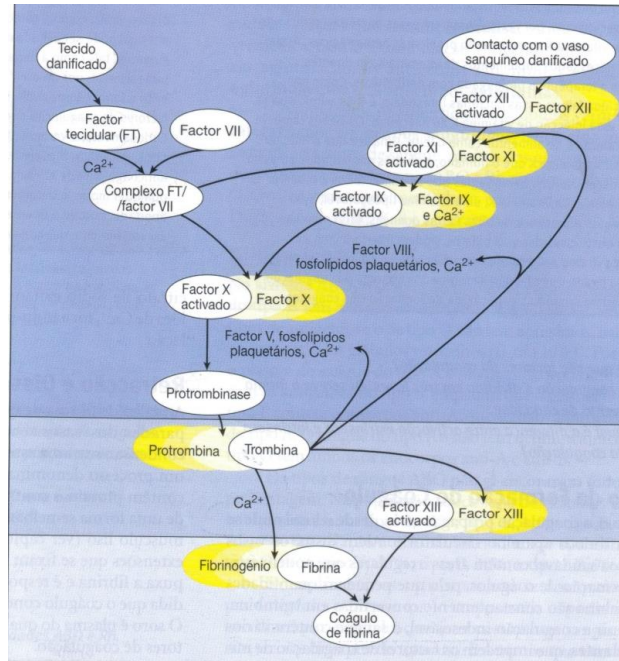
A via intrínseca inicia-se pelo contacto do fator XII com uma superfície que contenha cargas negativas e por isso este processo é designado de ativação por contacto. O fator XIIa ativa o fator XI que posteriormente ativa o fator IX. Este em conjunto com o fator VIII consegue ativar o fator X que permite a conversão da protrombina em trombina e, posteriormente, origina fibrina. Esta via permite a formação de cerca de 50 a 100 vezes mais de fator X do que a via extrínseca.[7]

A trombina é uma molécula que apresenta várias funções como: formação de fibrinogénio, ativação dos fatores V, VIII, XIII, *Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor* (TAFI), proteína C (PC) e da fibrinólise. Esta é, portanto, uma proteína muito importante não só na cascata de coagulação mas também na regulação da própria coagulação. [9]

Por exemplo, a trombina tem a capacidade de ativar o fator VIII que é um importante co-fator para o fator IXa no complexo fator IXa/fator VIIIa que ativa o fator X.[9]

A fibrina é o composto responsável pela coagulação do sangue e é formada a partir da conversão do fibrinogénio solúvel em insolúvel, formando o trombo. Inicialmente formam-se monómeros de fibrina que estão separados. A ativação do fator XIII permite que se formem ligações entre os monómeros de protrombina originando um trombo mais compacto. [9]

**Figura 2. 3- Esquema da cascata de coagulação. [5]**



### Regulação

O inibidor da via do fator tecidual (TFPI) é responsável pela inibição do complexo VIIa/FT que, conseqüentemente, é responsável pela ativação dos fatores X e IX, funcionando como um inibidor da coagulação. [7]

Outra proteína importante na regulação da coagulação é a PC que conjuntamente com o co-fator proteína S (PS) inativam os fatores Va e VIIIa na cascata de coagulação. Esta proteína é ativada por ligação da trombina ao recetor endotelial trombomodulina, por esta razão a trombina não só apresenta um papel importante na coagulação, funcionando como procoagulante quando produzido em grandes quantidades mas, também, tem uma função inibitória importante na cascata funcionando como anticoagulante em pequenas quantidades.[7]

A antitrombina (AT) é um inibidor da trombina assim como, de outros fatores da coagulação como sendo o fator IX, X e XI. Esta, também, é capaz de dissociar o complexo VIIa/FT impedindo a iniciação da via extrínseca.[7]

### Sistema fibrinolítico

O sistema fibrinolítico tem como função a degradação da fibrina responsável pela formação do coágulo. A plasmina, enzima responsável pela degradação da fibrina, é convertida a partir do plasminogénio através de dois ativadores: o ativador do plasminogenio tecidual e pela urocinase. Além da plasmina degradar a fibrina esta é, também, capaz de degradar alguns fatores da cascata de coagulação como sendo o fator V, VIII e o fibrinogénio, no entanto, a alta especificidade pela fibrina não permite uma fibrinólise sistémica, sendo apenas local, o que poderia comprometer a cascata de coagulação.[7]

A inibição do sistema fibrinolítico pode realizar-se a dois níveis: inibindo os ativadores do plasminogénio ou atuando diretamente na plasmina. No primeiro caso existe um conjunto específico de inibidores sendo o principal o *plasminogen activator Inhibitors-1* (PAI-1). Em relação à inibição direta da plasmina, esta é exercida por uma glicoproteína  $\alpha 2$ -antiplasmina.[7]

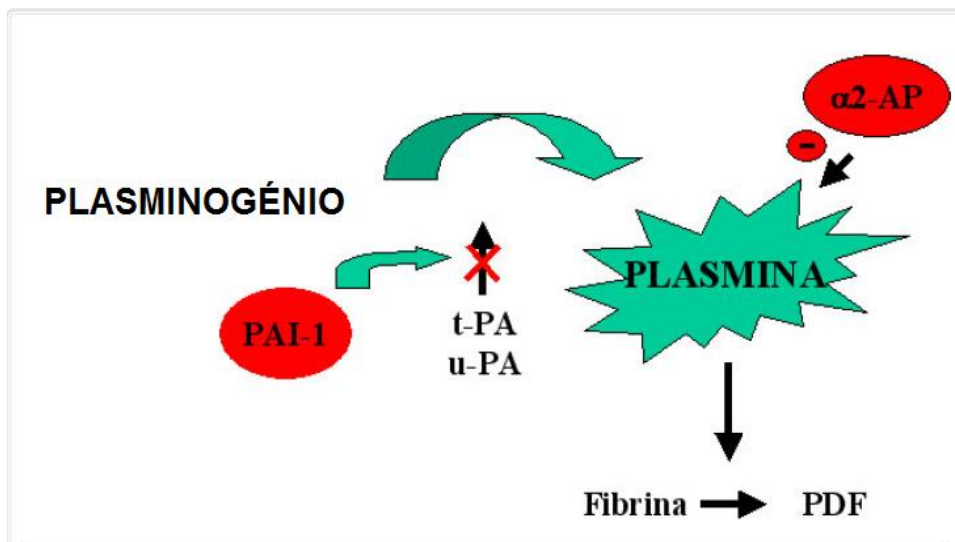


Figura 2. 4 – Representação do sistema fibrinolítico. Adaptado de [7]

Existe ainda um outro componente do sistema fibrinolítico muito importante, o TAFI que, também, é responsável pela inibição através da remoção de resíduos de lisina e de arginina presentes na superfície da fibrina evitando a ligação da plasmina. Este inibidor é ativado pela trombina, tripsina e plasmina. A ativação deste inibidor está, portanto, dependente da formação do complexo trombina – trombotomodulina também, responsável pela ativação da proteína C. Assim, esta é uma via análoga à via anticoagulante mediada pela proteína C, demonstrando assim, que o sistema de coagulação e fibrinolítico não estão isolados. [7][10]

# Capítulo Três: Patologias

---

## *Tromboembolismo venoso e embolia pulmonar*

A trombose ocorre pela formação de um coágulo, trombo, a partir dos constituintes sanguíneos no interior dos vasos. É designado tromboembolismo venoso profundo quando o trombo é formado nas veias, especialmente nos membros inferiores, como a veia femoral e a veia poplítea. Uma das principais complicações do tromboembolismo venoso é a embolia pulmonar, que ocorre por obstrução da circulação pulmonar por um trombo formado nas veias.[13]

Estima-se que por ano na Europa ocorram cerca de 465.715 casos de tromboembolismo venoso, 295.982 casos de embolia pulmonar e 370.012 mortes relacionadas com o tromboembolismo venoso.[11]

O conjunto de fatores que predis põem o indivíduo à trombose, são designados por tríade de Virchow:

- Alteração do fluxo sanguíneo
- Lesões da parede vascular
- Alteração dos constituintes sanguíneos (hipercoagulabilidade)[12]

## *Alterações do fluxo sanguíneo*

Devido à diferente anatomia das veias, paredes finas e fraca musculatura, os músculos esqueléticos envolventes têm um papel fundamental na circulação do sangue nestas. A contração dos músculos permite exercer pressão sobre as veias permitindo, assim, que o sangue seja bombeado até ao coração. Por isso doentes acamados ou com baixa mobilidade poderão estar mais sujeitos a alterações do fluxo sanguíneo venoso e à formação de mais trombos. Doenças cardíacas, obesidade, desidratação, gravidez e operações cirúrgicas são, também, responsáveis por alterações do fluxo sanguíneo nas veias.[13]

## *Lesões da parede vascular*

Trauma, infeções, infusão intravenosa de soluções irritantes podem levar à rutura do endotélio, permitindo que as plaquetas se liguem ao local da lesão e que sejam

ativados fatores de coagulação, levando à formação de um coágulo que normalmente não ocorreria.[13]

### *Hipercoagulabilidade*

A hipercoagulabilidade é um estado em que, por razões hereditárias ou adquiridas, existe um aumento de probabilidade da ocorrência de trombozes mesmo em idades precoces. Existem algumas razões já identificadas para este aumento congénito da coagulação:

- Alterações do Fator V de Leiden, resultado de uma mutação genética, dificultam a regulação da cascata de coagulação pela incapacidade da proteína C degradar o fator V tendo como resultado um estado de hipercoagulabilidade. Esta mutação é muito frequente e é responsável por grande parte dos casos de hipercoagulabilidade identificados, podendo levar a um aumento do risco de trombose em 3 vezes.[9]
- Uma mutação do gene da protrombina leva a uma aumento da concentração de protrombina no plasma podendo ser esta a razão dos casos de hipercoagulabilidade. Também é um fator importante nos casos de hipercoagulabilidade apresentando um risco de trombose igual à mutação do fator V.[9]
- O gene da proteína C, também, pode apresentar mutações que podem originar estados mais graves de hipercoagulabilidade, provocando um aumento do risco de trombose até 10 vezes, pois esta é um fator muito importante na regulação da coagulação. Alterações na proteína S, também, podem afetar a coagulação pois, é um fator da proteína C.[9]
- A antitrombina é outro fator importante que pode vir a aumentar o risco de trombose até 30 vezes.[9]
- Defeitos no sistema fibrinolítico poderão levar a casos de hipercoagulabilidade contudo, ainda não foi provado uma relação direta entre eles.[9]

### *Fisiopatologia*

A maior parte dos trombos formam-se na região das válvulas venosas, uma região mais dilatada onde o fluxo é lento e, por isso, é possível que se acumulem fatores procoagulantes que depois podem ser ativados. Isto leva à deposição de plaquetas e fibrina que originam o trombo.[13]

Este trombo pode obstruir o vaso no local onde é formado ou pode ser libertado e viajar ao longo dos vasos sanguíneos podendo ficar alojado na circulação arterial pulmonar, resultando numa embolia pulmonar.[13]

### *Síndrome do anticorpo antifosfolipídico*

O síndrome do anticorpo antifosfolipídico pode, também, ser responsável pela ocorrência de tromboembolismo venoso.

Esta doença resulta da existência de anticorpos contra determinados fosfolípidos. O mecanismo responsável pela ocorrência de tromboembolismo venoso não é ainda conhecido mas foram propostas várias hipóteses:

- Anticorpo interfere com os mecanismos de coagulação inibindo a proteína C ou antitrombina
- Anticorpo ativa as plaquetas
- O anticorpo danifica as células endoteliais e induz a maior expressão do fator tecidual
- Ativação da cascata de complemento [14]

### *Tromboembolismo em valvuloplastias*

A substituição cirúrgica das válvulas do coração por próteses é um dos casos em que o tromboembolismo torna-se mais propício e, por isso, a terapêutica anticoagulante é muito importante como forma de prevenção.[15][16]

O aumento da trombogenicidade nestes casos está relacionado essencialmente com 3 fatores: a superfície da prótese, o fluxo sanguíneo através da prótese e a hipercoagulabilidade local.[15][16]

As superfícies artificiais das próteses são locais onde a adesão de componentes do sangue é grande. Nestas ocorre a adesão de algumas proteínas plasmáticas, como o fibrinogénio, que permitem a posterior adesão de plaquetas e, conseqüentemente, a formação do trombo.[15][16]

O fluxo sanguíneo através das próteses é outro dos fatores relacionados com a maior ocorrência de trombos. Junto às válvulas o fluxo sanguíneo é grande e, devido ao movimento das mesmas, verifica-se que o fluxo sanguíneo não é linear, originando uma região de muita turbulência que promove o aumento do “*shear stress*”. Isto leva a lesões do endocárdio tornando-o menos resistente à formação de trombos.[15][16]

Outro fator que contribui para a maior frequência de trombos é o aumento da destruição dos eritrócitos e de plaquetas devido ao contacto com as superfícies das próteses e pelo fluxo turbulento. Tal, vai causar um aumento da concentração de adenosina di-fosfato (ADP) que vai permitir a libertação de *platelet factor 4* (PF-4), trombomodulina e ativação da coagulação sanguínea.[15][16]

A hipercoagulabilidade local também é uma condição a considerar. Existem vários fatores que podem contribuir para o aumento desta como a anticoagulação inadequada, fibrilhação arterial e uso de alguns medicamentos. A incompleta formação do endotélio na região da prótese ou lesão dos tecidos aumenta a ativação da cascata de coagulação. Por isso durante os 3 primeiros meses após a operação, durante a formação do endotélio, o risco de tromboembolismo é maior e, por isso, deve ser usada uma anticoagulação mais forte durante este período. [15][16][17]

### *Tromboembolismo e embolia pulmonar em cirurgias ortopédicas*

Um dos grandes problemas das cirurgias ortopédicas é a grande incidência de tromboembolismo após as próprias cirurgias nos doentes. A prevalência de tromboembolismo venoso ou embolismo pulmonar após uma cirurgia ortopédica é de cerca 40 a 84% em artroplastia total do joelho e 45 a 57% artroplastia total da anca. [18][19]

Esta grande incidência de tromboembolismo pode dever-se a vários fatores inerentes à própria cirurgia. A posição do membro durante a cirurgia e a baixa mobilidade depois da cirurgia contribuem para a estase venosa onde, conseqüentemente

poderá haver um aumento da concentração dos fatores coagulantes e ativação destes.[20]

O posicionamento e manipulação do membro inferior, lesão térmica do “cimento ósseo” e o uso de torniquetes (bloqueiam o fluxo de sangue) podem induzir a lesão vascular que, conseqüentemente, leva à ativação do fator tecidual e de outros fatores de coagulação. Após a operação poderá ocorrer uma diminuição da antitrombina e inibição do sistema fibrinolítico, contribuindo para o maior risco na formação de trombos. [20]

### *Acidente Vascular Cerebral*

A Organização Mundial de Saúde (OMS) define o acidente vascular cerebral como sendo o desenvolvimento de distúrbios focais ou globais da função neurológica de início súbito, com a duração de mais de 24 horas (ou causando morte) de origem vascular.[21]

As doenças cerebrovasculares são responsáveis por cerca de 36% das mortes nos países desenvolvidos. [22] Segundo dados de 2010 da OCDE, a taxa de mortalidade relacionada com o AVC na Europa é de 58 e 75 por 100000 indivíduos, do sexo masculino e feminino, respetivamente.[3] Em Portugal a incidência de AVC é de 3,05 e 2,69 por 1000 habitantes em populações rurais e urbanas da região norte, respetivamente enquanto na UE esta é 2,02 e 1,73.[23]

Podemos constatar dois tipos de acidentes vascular cerebral, o AVC hemorrágico, onde se dá o rompimento total do vaso, e o AVC isquémico, que resulta da obstrução de uma artéria cerebral por um trombo ou um êmbolo. Neste último, verifica-se que a formação do trombo pode ocorrer nas artérias intracranianas e extracranianas, sendo o mecanismo semelhante ao que ocorre no tromboembolismo venoso. [24]

Este pode resultar da libertação de uma placa esclerótica, de problemas cardíacos como a fibrilhação auricular ou mesmo por procedimentos cirúrgicos cardíacos ou ortopédicos. [24]

A obstrução das artérias cranianas vai interromper o fluxo normal de sangue e conseqüentemente afetar o fornecimento de oxigénio e glucose necessários para o

funcionamento do cérebro. Se esta interrupção se prolongar podem ocorrer lesões neurológicas.[24]

## Capítulo Quatro: Farmacologia

---

Quando falamos de fármacos anticoagulantes devem ser tidas em consideração características que se assumem como ideais para este tipo de fármaco. Estes devem ser altamente eficazes e igualmente seguros, assim como, deverá ter uma janela terapêutica ampla para que seja necessário uma menor monitorização. Estes, ainda deverão ter um tempo de semi-vida de eliminação adequado para possibilitar a administração, uma a duas vezes por dia. Além disso, deverá ter um início de ação rápido, permitindo uma rápida neutralização dessa mesma ação em caso de overdose ou hemorragias excessivas.[25]

Os fármacos anticoagulantes deverão, também, possibilitar uma administração quer por via parentérica quer por via oral. Outra das características que este tipo de fármaco deverá assumir é a sua interação que, deverá ser mínima com outros medicamentos ou até mesmo com os alimentos. Assim como, deverá permitir que a ligação às proteínas plasmáticas, também, seja mínima para que a farmacocinética seja previsível. Os anticoagulantes, tal como se deseja para qualquer tipo de fármaco, deverão produzir o menor número de efeitos adversos, e conseqüentemente, ser o menos prejudicial e com a menor gravidade para o individuo. [25]

Para o desenvolvimento de um fármaco anticoagulante é necessário um investimento enorme tanto a nível monetário, assim como, a nível de tempo, o que acarreta um grande investimento em estudo clínicos. [25]

Por esta razão, quando um estudo é iniciado a escolha da primeira indicação terapêutica tem como principal e maior consideração os custos, ainda mais do que a própria necessidade terapêutica para uma determinada situação patológica. Apesar de se verificar uma enorme necessidade de uma terapêutica mais eficaz e segura no tratamento de tromboembolismo na fibrilhação auricular ou nas valvuloplastias, constatamos que, a maior parte dos estudos começa pela prevenção do tromboembolismo pois, para este é necessário uma menor amostra e uma menor duração do estudo, o que, tal como referido anteriormente, na ótica do investimento, requer menos gastos. Assim, apenas posteriormente é investido e investigado outras possíveis indicações terapêuticas para o respetivo fármaco. [25]

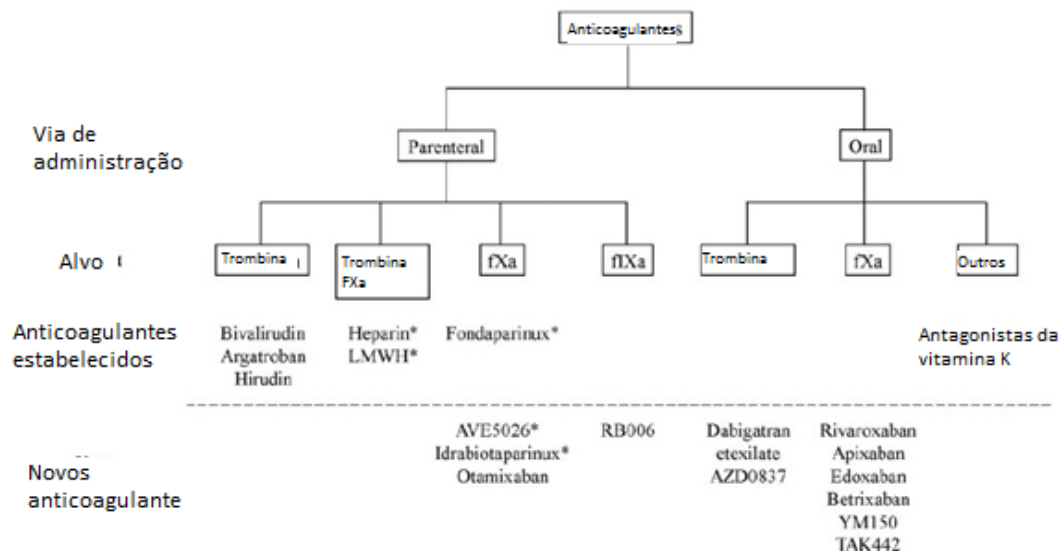


Figura 4. 4 – Esquema representativo dos fármacos anticoagulantes já estabelecidos e novos. Adaptado de [26]

## Anticoagulação parentérica

### Inibidores do fator Xa

#### *Fondaparinux*

O fondaparinux é uma molécula sintética derivada dos pentassacáridos que exerce o seu efeito anticoagulante por inibição indireta do fator Xa. Este fármaco tem grande afinidade e liga-se à antitrombina, altera a sua conformação aumentando a atividade desta em cerca de 300 vezes permitindo assim, a inibição do fator Xa. Ao contrário do que acontece com o fator Xa, existe uma ligação reversível entre a antitrombina e o fondaparinux, possibilitando que apenas uma molécula consiga ativar várias de antitrombina.[28]

Este tem uma biodisponibilidade total quando administrado por via subcutânea.[27] Este atinge o pico máximo de concentração plasmática ao fim de 2 horas através da administração subcutânea e tem uma semi-vida de cerca de 17 horas, permitindo apenas uma administração diária. Tem uma elevada ligação às proteínas plasmáticas (97%).[27] O Fondaparinux é eliminado essencialmente pelos rins, como

tal, é necessário ter em conta a função renal dos indivíduos aquando da administração.[28]

Estudos clínicos de fase III demonstraram que o fondaparinux é mais eficaz na redução da incidência do tromboembolismo venoso nas cirurgias ortopédicas do que a enoxaparina. Em relação a cirurgias de substituição ou de fratura da anca houve uma redução do risco de incidência em cerca de 55.9% e 56.4%, respetivamente. No caso de cirurgias ao joelho a redução do risco é de 55.2% quando comparado com a enoxaparina.[28]

Outros dois estudos demonstram a mesma redução do risco de tromboembolismo aquando da utilização do fondaparinux comparando com a enoxaparina, sendo esta redução de 55,9% e 26,3%. [29][30]

### *Idraparinux*

Tal como o fondaparinux, o Idraparinux é um pentasacárido com capacidade de inibição do fator Xa dependente da antitrombina. Este tem uma farmacocinética muito semelhante ao fondaparinux, contudo, apresenta um pico de concentração mais longo (2-4h), com uma biodisponibilidade de quase 100% e é excretado pela via urinária. [31] A principal característica deste em relação ao anterior é o seu grande tempo de semi-vida que pode ir de 80 a 130 horas, possibilitando que seja feita apenas uma administração subcutânea por semana. [25] Esta longa semi-vida pode ser explicada pela grande afinidade deste fármaco pelos tecidos conjuntivos onde fica armazenado, sendo lentamente eliminado. Assim, este tem a vantagem de permitir um efeito antitrombótico mais prolongado em comparação com o fondaparinux.[31]

Em relação ao uso deste fármaco no tratamento do tromboembolismo venoso e embolia pulmonar, o mesmo não mostrou superioridade na eficácia do tratamento quando comparado com a terapêutica estabelecida (heparina ou derivado, seguido de varfarina ou acenocumarol), sendo mesmo inferior em indivíduos com embolia pulmonar.[32]

No caso de indivíduos com fibrilhação arterial este demonstrou igualmente eficácia em relação aos antivitamínicos K na prevenção de tromboembolismo e AVC, no entanto, na ocorrência de hemorragias, revelou-se superior, com um odd ratio 1.74. [33]

Contudo, um dos principais problemas deste fármaco é a inexistência de qualquer antídoto para ser administrado em situações de overdose, esta preocupação acentuou-se após os resultados anteriormente mencionados. [34]

Assim, a partir desta molécula foi possível sintetizar outra em que foi adicionada uma molécula de biotina, originando o idrabiotaparinux.[34]

A avidina é uma proteína que é rapidamente eliminada através da urina. Como a biotina tem uma grande afinidade pela avidina, estas ligam-se, aumentando a velocidade de eliminação do fármaco. A biotina está colocada numa região em que não há interação com a antitrombina e, portanto, não altera a farmacocinética e farmacodinâmica.[34]

Estudos clínicos demonstraram que existe uma redução da incidência de hemorragias no idrabiotaparinux comparando com o idarparinux, 5.2% e 7.3%, respetivamente. Sendo que, no que respeita à eficácia no tratamento de tromboembolismo revela-se muito semelhante. [35]

Apesar destes resultados promissores o desenvolvimento deste foi interrompido pelo fabricante. Num estudo para verificar a sua eficácia na prevenção de AVC em doentes com fibrilhação auricular foi igualmente interrompido. De momento não está aprovado em nenhum país. [36]

### *AVE5026*

Este fármaco é uma heparina de ultra-baixo peso molecular (HUBPM), administrada por via parentérica, que aumenta a atividade da antitrombina. [37]

Esta tem uma grande atividade inibitória para o fator Xa e atividade residual para a trombina. Isto acontece porque a molécula tem uma cadeia polissacárica mais curta e, por isso, não existe a formação do complexo terciário entre a AT e a trombina. [37]

Esta apresenta um tempo de semi-vida muito superior à heparina de baixo peso molecular (HBPM), com cerca de 16-20 horas. Tem uma biodisponibilidade de cerca de 98% quando administrado por via subcutânea, atingindo o máximo da concentração ao fim de 3 horas. É um fármaco eliminado principalmente por via renal.[38]

Estudos clínicos demonstraram que este pode ser muito eficaz na prevenção de tromboembolismo em indivíduos sujeitos a cirurgias ortopédicas ao joelho. Quando comparado com a enoxaparina para a mesma dose administrada, 40 mg, verifica-se que a incidência de tromboembolismo é menor, sendo de 35.8% para a enoxaparina e 13.6% para o AVE5026. Para uma dose menor administrada, 20 mg, a incidência continua a ser muito inferior em comparação com a enoxaparina. Assim, tal como referido anteriormente, aquando da administração de uma concentração de 20 mg de AVE5026 verifica-se que a ocorrência de qualquer tipo de hemorragia é inferior, quando comparado com a enoxaparina.[39]

Outro estudo comparando a administração de 20 mg de AVE5026 com 40 mg de enoxaparina nas cirurgias ortopédicas veio demonstrar que, apenas havia uma redução significativa da incidência de tromboembolismo venoso nas cirurgias de substituição da anca, sendo que, nas cirurgias realizadas ao joelho e nas fraturas da anca esta redução não era estatisticamente significativa. Assim, conclui-se que, tanto a incidência de tromboembolismo como a ocorrência de hemorragia, apenas foi inferior nas cirurgias de substituição da anca, constatando-se que nas restantes situações a ocorrência deste fenómeno é semelhante. [38]

Está atualmente em investigação para a prevenção de tromboembolismo venoso sendo que já estão concluídos muitos ensaios clínicos de fase III para a prevenção em cirurgias ortopédicas.[40]

## Inibidores da trombina e Xa

---

### *Heparina não fracionada (HNF)*

A heparina assume uma ação anticoagulante. Esta ação exerce-se essencialmente sobre a antitrombina, aumentando a atividade desta em cerca de 1000 vezes. [41] Assim, a inibição de alguns fatores da cascata de coagulação é superior, sendo este efeito inibitório mais acentuado sobre trombina e fator Xa. Para que ocorra inibição da trombina é necessário que a heparina não só se ligue à antitrombina mas, também, à própria trombina. O mesmo não se verifica em relação à inibição do fator Xa, não demonstrando ser necessária a ligação simultânea a estas duas moléculas. Apenas um terço da dose administrada é que exerce efeito anticoagulante.[42]

Como tal não só existe inibição da formação de fibrina como da ativação dos fatores V e VIII induzido pela trombina.[42]

A heparina pode ser administrada por via subcutânea ou intravenosa e leva cerca de 1 a 2 horas até exercer a sua ação. O seu tempo de semi-vida depende da dose administrada podendo variar entre 1 a 5 horas. Esta é eliminada principalmente por via renal e apresenta uma baixa biodisponibilidade quando administrada por via subcutânea. Tal facto explica-se pela grande aderência da molécula a proteínas plasmáticas às células endoteliais, levando a que haja uma variabilidade na resposta anticoagulante e, conseqüentemente, na sua eliminação. [41][43]

Outra das limitações da heparina são os efeitos adversos, como a osteopenia e trombocitopenia induzida pela heparina. A osteopenia resulta da ligação da heparina aos osteoblastos que induz a libertação de fatores que vão ativar os osteoclastos. Já a trombocitopenia é resultado da ligação da heparina com o PF-4, constituindo este complexo um antigénio para os anticorpos heparina-dependentes e, como resultado final, existe ativação da coagulação aumentando as complicações tromboembólicas.[42]

Estudos demonstraram que a administração de uma dose baixa de 5000 U a cada 8 ou 12 horas reduz o risco de tromboembolismo e embolia pulmonar entre 60 a 70%, tendo mesmo reduzido a incidência de embolias fatais de 0.8% para 0.3% em cirurgias, incluindo as ortopédicas, com exceção das cirurgias à anca.[42]

### *Heparina de baixo peso molecular (HBPM)*

A heparina de baixo peso molecular, em comparação com a heparina não fracionada tem menor ação inibitória sobre a trombina e possui, também, uma melhor farmacocinética. A ação específica sobre o fator Xa justifica-se pelo tamanho da molécula, que não permite a ligação simultânea à antitrombina e trombina.[44]

HBPM apresenta um tempo de semi-vida mais longo do que a heparina podendo ir de 2 a 4 horas em administração intravenosa e 3 a 6 subcutânea. Esta liga-se menos às proteínas plasmáticas, células endoteliais e macrófagos, permitindo que haja mais moléculas disponíveis para inibir os fatores, aumentando o efeito anticoagulante e a biodisponibilidade. A menor ligação aos macrófagos explica a razão pela qual a eliminação da HBPM deste ser maior a nível renal do que a nível hepático, levando a

que se dê um aumento do tempo de semi-vida. Por esta razão, indivíduos com insuficiência renal necessitam ser monitorizados.[44]

Uma das vantagens que esta apresenta em relação à heparina é o facto de poder ser administrada por via subcutânea. [45] O risco de trombocitopenia induzida pela heparina é inferior para a HBPM devido à sua menor capacidade de ativar as plaquetas e à menor afinidade pelo PF-4, formando menos complexos. No entanto, deverá ter-se em consideração que a administração deste pode induzir trombocitopenia em indivíduos com histórico clínico de trombocitopenia induzida pela heparina devido à reatividade dos anticorpos com a HBPM. [44]

Outro resultado que se tem verificado é que o risco de osteoporose induzida pela heparina também é inferior quando administrado HBPM.[44]

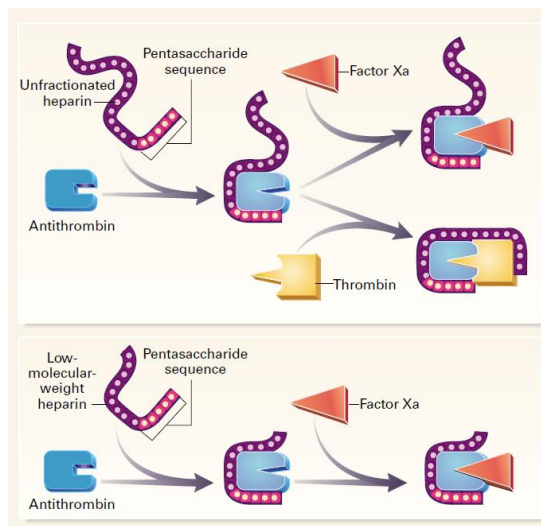
Estudos clínicos realizados para comparar a eficácia e segurança do HBPM e da heparina não fracionada demonstraram que a incidência de tromboembolismo venoso revelava-se inferior quando era administrado HBPM (15.9% e 21.7%, respetivamente, HBPM e heparina). Verificam-se resultados semelhantes quando estes dois fármacos foram comparados na prevenção de tromboembolismo na artroplastia do joelho. [42]

No que diz respeito ao tratamento do tromboembolismo sintomático recorrente aquando comparado com a heparina, a HBPM demonstra uma redução do tamanho do trombo, e uma menor incidência, com uma redução do risco em 76% logo nos primeiros 15 dias. Já no que respeita ao período subsequente com anticoagulação oral continuou-se a constatar uma diminuição da incidência no tratamento com HBPM. A ocorrência de hemorragia, também, se mostrou menor para a HBPM com uma redução do risco em 58%.[45]

Esta redução na ocorrência de hemorragia pode ser explicada pela menor inibição da função plaquetária e por não interferir com a permeabilidade microvascular e com a interação entre plaquetas e o endotélio, devido à menor afinidade com as células endoteliais e plaquetas. [44]

Também se comparou a eficácia e segurança deste com a varfarina conclui-se que a grande vantagem é a menor ocorrência de hemorragia, respetivamente 4% e 13%, sendo a eficácia muito semelhante.[44]

**Figura 4.5 – Esquema representativo do mecanismo de ação da heparina e da Heparina de baixo peso molecular. [44]**



## Inibidores da trombina

A trombina tem dois locais em lados opostos que apresentam carga e aos quais a heparina e a fibrina se podem ligar. Para que ocorra inibição pela heparina, esta precisa ligar-se a estes locais com carga tanto na trombina como na antitrombina. O que poderá ocorrer algumas vezes é que a heparina liga-se ao complexo previamente formado pela trombina e fibrina, originando um outro que torna impossível a aproximação da antitrombina e, conseqüentemente, afetar a inibição. Por esse motivo, foram desenvolvidos os inibidores da trombina para ultrapassar esta incapacidade da ligação do complexo heparina/antitrombina ao complexo trombina/fibrina e, portanto, só inibindo a trombina livre. [46]

Este tipo de moléculas pode apresentar algumas vantagens em relação à heparina. Estas vantagens estão relacionadas com a menor ligação às proteínas plasmáticas, permitindo uma anticoagulação mais previsível. Também, ao contrário da heparina, estas moléculas não têm afinidade para o PF-4 e por isso estas não induzem trombocitopenia.[46]

Os inibidores da trombina ligam-se diretamente à trombina, não necessitando da intervenção da antitrombina, impedindo a interação com os outros fatores.[46]

### *Hirudina*

A hirudina foi inicialmente isolada das glândulas salivares de uma sanguessuga medicinal, *hirudo medicinalis*. [47]

A lepirudina, uma hirudina recombinada, foi o primeiro inibidor direto e irreversível da trombina a ser aprovado para uso clínico, principalmente para o tratamento de trombocitopenia induzida pela heparina. A estas foi removido um grupo de tirosina na posição 63, apesar da afinidade ser 10 vezes inferior, em comparação com a hirudina, este continua a ser muito específico e eficaz na inibição. [47]

A hirudina, ao contrário da heparina, tem a capacidade de se ligar tanto à fração de trombina livre como à ligada, permitindo uma maior inibição. [47]

Pode ser administrada tanto por via intravenosa como subcutânea, sendo o tempo de semi-vida plasmático de 60 e 120 minutos, respetivamente. A biodisponibilidade por via subcutânea é quase 100%, atingindo uma concentração máxima ao fim de 2 a 3 horas. A eliminação deste é feita, essencialmente, por via renal, como tal, deverá ter cuidados especiais em indivíduos com insuficiência renal pois, nestes poderá haver um maior risco de hemorragias. [47]

Estudos sobre a eficácia da hirudina em doentes com trombocitopenia induzida pela heparina demonstraram que a incidência de complicações tromboembólicas é menor do que quando comparado com indivíduos que receberam o melhor tratamento disponível até à descoberta do hirudin, 18.4 e 32.1%, respetivamente. Sendo que, a ocorrência de um efeito adverso relacionado com trombocitopenia induzida pela heparina (TIH) teve uma redução de 72% durante o tratamento com hirudina. Este permitiu, ainda, um aumento rápido e significativo do número de plaquetas, pois a hirudina não reage com os anticorpos formados pelo uso da heparina. Com a descoberta deste fármaco foi possível realizar uma melhor terapêutica anticoagulante em indivíduos com trombocitopenia induzida por heparina.[48]

Tal é igualmente confirmado por um outro estudo que refere que a lepirudina é eficaz na terapêutica anticoagulante em indivíduos com trombocitopenia induzida pela heparina. Com uma redução da ocorrência de novos eventos tromboembólicos, de 40% nos indivíduos controlo para 6.8% para indivíduos tratados com lepirudina, o que reforça a informação anteriormente mencionada.[47] Apesar disto a sua AIM foi revogada tanto em Portugal como na Europa.[48][49]

Foram realizados dois estudos clínicos em que se comparou a eficácia da desirudina, um derivado da hirudina, com a heparina e HBPM em cirurgias ortopédicas.

Em ambos, a desirudina, administrada a 15mg, duas vezes por dia, demonstrou-se mais eficaz na prevenção de eventos tromboembólicos em indivíduos sujeitos a artroplastia total da anca. A incidência de tromboembolismo no grupo de indivíduos ao qual foi administrado desirudina foi de 7% e para o grupo tratado com heparina de 21%, permitindo uma redução do risco em 68%. [50] Quando comparado com a HBPM, a desirudina permitiu uma redução do risco em 36.4%. As complicações hemorrágicas foram semelhantes nos diferentes grupos, em ambos os estudos. [51]

Em relação ao uso deste fármaco para o tratamento de tromboembolismo venoso, um estudo demonstrou que a extensão do trombo é maior quando administrado heparina em detrimento do que hirudina, 10 e 3%, respetivamente. [46] Este ao contrário do anterior encontra-se aprovado em Portugal.[52]

### *Bivalirudina*

A bivalirudina, uma proteína sintética, é um inibidor direto e reversível da trombina. Esta que foi desenvolvida a partir de estudos realizados sobre a interação da hirudina com a trombina. A bivalirudina é uma proteína com 20 aminoácidos, que contém dois domínios que permitem a interação da molécula com a trombina. Um dos domínios é responsável pela ligação ao sítio ativo, enquanto um outro liga-se a um exosite da trombina. Ao contrário do fármaco anterior, esta molécula pode ser clivada na região que se liga ao sítio ativo pela trombina, libertando-o sítio ativo. O domínio responsável pela ligação ao exosite permanece ligado mas, a afinidade para este local é muito inferior há que ocorre quando estão os dois domínios ligados. Este acaba por ser deslocado de uma forma competitiva por outra molécula e, por esta razão, a bivalirudina apenas apresenta uma inibição da trombina transitória.[53]

Esta, tal como a molécula anterior, tem a capacidade de inibir tanto a fração de trombina livre como a fração ligada à fibrina.[53]

Constata-se, também, que após uma injeção subcutânea o pico de concentração plasmática máxima ocorre entre 1 a 2 horas e com uma biodisponibilidade que pode ir dos 40 a 80%. A eliminação do fármaco, ao contrário do anterior, não é feita exclusivamente por via renal mas sim por clivagem proteolítica. Assim, o tempo de semi-vida plasmática deste varia entre 25 e 30 minutos em indivíduos com função renal normal. Apesar da baixa biodisponibilidade, apresenta uma grande vantagem, o tempo

de semi-vida é inferior mesmo quando administrado em indivíduos com disfunção renal severa (57 minutos), quando se compara com os resultados obtidos na administração de hirudinas recombinadas. Por esta razão, este fármaco pode ser uma boa alternativa para a terapêutica anticoagulante em indivíduos com disfunção renal e que apresentem TIH.[53]

Estudos demonstraram que uma dose de 1mg/kg três vezes por dia pode reduzir a ocorrência de trombose venosa em indivíduos sujeitos a cirurgias ortopédicas à anca e ao joelho. Apesar destes resultados promissores não foram realizados mais estudos para avaliar a eficácia na prevenção e tratamento de tromboembolismo venoso.[54]

### *Argatrobano*

O argatrobano é um inibidor direto, reversível e competitivo da trombina, uma molécula de pequenas dimensões que se liga exclusivamente ao sítio ativo. É igualmente eficaz na inibição da trombina livre e ligada. [55]

Em relação à farmacocinética esta tem uma ligação às proteínas plasmáticas de 54% e o tempo de semi-vida de eliminação pode variar entre os 39 a 51 minutos, sendo que, o estado da função renal tem pouca influência na farmacocinética deste fármaco. Este é extensamente metabolizado no fígado, pela CYP 3A4/5, através de hidroxilação e aromatização[56], originando 4 metabolitos inativos.[55] Foi feita uma investigação em que se comparou a administração de argatrobano em indivíduos saudáveis e com problemas hepáticos, e os resultados demonstraram um aumento da concentração plasmática média do fármaco, para o dobro, nos indivíduos com problemas hepáticos. Como este fármaco é eliminado principalmente por via hepática, e tal como seria de esperar, verificou-se uma diminuição da clearance e, conseqüentemente, um prolongamento do tempo de semi-vida. Não se verificou porém nenhuma alteração na farmacocinética quando administrado em indivíduos com disfunções renais, demonstrando-se uma alternativa interessante para estes. [57]

Como esta molécula é diferente da heparina, não reage com os anticorpos responsáveis pela trombocitopenia. Por ser uma molécula de pequenas dimensões e sintética não induz a formação de anticorpos que podem alterar a sua farmacocinética. [56]

Os indivíduos a quem tem sido prescrito este fármaco são tratados concomitantemente com outros fármacos, e como o argatrobano é metabolizado pela enzima CYP 3A4/5, assim como, grande parte de outros fármacos, podem ocorrer interações. Por esta razão foi realizado um estudo com o objetivo de analisar essas interações com outros 3 fármacos (paracetamol, lidocaína e digoxina), igualmente metabolizados pela mesma enzima. Os resultados demonstraram que não há qualquer alteração da farmacocinética quando estes medicamentos são administrados simultaneamente, não sendo necessário ajuste da dose.[56]

Um outro estudo clinico realizado comparou a eficácia do argatrobano, na terapêutica anticoagulante, em indivíduos com trombocitopenia induzida pela heparina com e sem síndrome trombótico associado. Os resultados demonstraram que existe uma redução significativa nas mortes causadas por trombose nos indivíduos que foram tratados com argatrobano quando comparados com indivíduos controlo (descontinuação da heparina e/ou anticoagulação oral). Verificou-se uma mesma redução para a ocorrência de novos casos de tromboembolismo aquando do tratamento com argatrobano. Este, também, possibilitou uma rápida recuperação do número de plaquetas, um fator muito importante nestes indivíduos. A segurança do fármaco foi igualmente estudada não se verificando uma diferença significativa na ocorrência de hemorragia. [58]

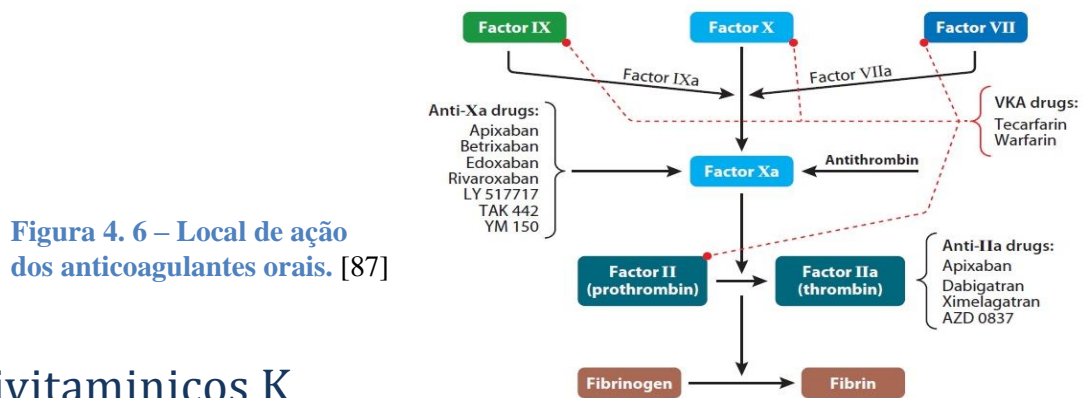
Um outro estudo demonstrou os mesmos resultados que o anterior, sendo o argatrobano mais eficaz tanto na redução de mortes por trombose como na ocorrência de novos casos. [58] Este foi aprovado pela FDA em 2000, porém a sua AIM não está aprovada na Europa.[59]

**Tabela 4.1 – Resumo das características farmacocinéticas dos fármacos por via parenteral.**

	Biodisponibilidade	Ligação às proteínas plasmáticas	Tempo de semi-vida	Pico de concentração máxima (horas)	Via de eliminação
<b>Fondaparinux</b>	100% [27]	97% [27]	17 horas[28]	2 horas[28]	Renal[28]
<b>Idraparinux</b>	≈100%[31]	-	80 a 130 horas[25]	2 a 4 horas[31]	Renal[31]
<b>HNF</b>	Baixa[43]	-	1 a 5 horas[41]	-	Renal[43]
<b>HBPM</b>	-	-	3 a 6 horas [44]	-	Renal[44]
<b>Hirudina</b>	100%[47]	-	1 a 2 horas[47]	2 a 3 horas[47]	Renal[47]
<b>Bivalirudina</b>	40 a 80%[53]	-	25 a 30 min[53]	1 a 2 horas[53]	Renal ou clivagem proteolítica[53]
<b>Argatrobano</b>	-	54%[55]	39 a 51 min[55]	-	Hepática[55]

## Anticoagulação Oral

A terapêutica anticoagulante oral está presente em muitos contextos clínicos pois, é uma terapêutica mais comoda que permite ser administrada em vários contextos e não em contexto hospitalar. Esta é composta pelos antivitaminicos K, pelos inibidores da trombina e do fator Xa.



## Antivitaminicos K

### *Varfarina e acenocumarol*

Os antivitaminicos K ou cumarinas são usados na terapêutica anticoagulante oral há mais de 50 anos. São exemplo deste grupo de fármacos a varfarina e o acenocumarol.[60][61]

A vitamina K é muito importante na ativação de alguns fatores da cascata de coagulação, modificando a gama-carboxilação dos resíduos de glutamato, ao nível do fígado, existentes nos fatores II, VII, IX e X. Esta gama-carboxilação é importante pois permite a alteração da conformação da proteína, na presença de cálcio, tornando-a ativa. As proteínas C e S também são dependentes da gama-carboxilação como tal, estes fármacos também exercem o seu efeito sobre estas ocorrendo assim, um paradoxo entre o efeito anticoagulante destes fármacos sobre os fatores da cascata e procoagulante sobre estas proteínas. [60][61]

Os antivitaminicos K exercem o seu efeito anticoagulante por inibição da epóxido-redutase da vitamina K impedindo a interconversão entre a vitamina K e a sua forma 2,3 epóxido.[60][61]

A utilização clínica destes fármacos tem sido uma tarefa difícil devido à janela terapêutica ser muito pequena. A grande variabilidade genética entre indivíduos leva a

enormes variações na resposta terapêutica a estes fármacos destacando-se os polimorfismos ao nível das enzimas vitamina K oxido-redutase (local de atuação dos fármacos) e CYP2C9 (enzima responsável pela metabolização dos fármacos). Estes podem afetar a dose a administrar entre 6 a 10% e 21 a 25%, respetivamente.[60][61][62]

A dieta também é um fator importante a considerar já que a quantidade de vitamina K ingerida diariamente, através de legumes, por exemplo, pode afetar a resposta aos anticoagulantes.[60][61]

Existem outras dificuldades como a uniformização das análises laboratoriais para monitorização da terapêutica, as inúmeras interações medicamentosas (ácido acetilsalicílico, anti-inflamatórios não esteroides (AINES), antibióticos, sinvastatina, omeprazol) e os erros no comportamento individual na utilização destes fármacos. [60][61]

A varfarina e o acenocumarol são misturas racémicas dos enantiómeros S(-) e R(+) sendo o enantiómero S(-) mais potente do que o R(+).[54] Em termos da biodisponibilidade da varfarina é praticamente total por via oral atingindo o pico de concentração plasmática entre 2 a 8 horas. Esta liga-se quase na totalidade às proteínas plasmáticas (99%), principalmente à albumina o que torna a sua farmacocinética pouco previsível. Apresenta um tempo de semi-vida plasmática que pode variar entre as 25 e as 60 horas enquanto o acenocumarol tem um tempo de semi-vida de 10 a 24 horas. São extensamente metabolizados ao nível do fígado e eliminados pela urina.[60]

A dose habitual de varfarina para um indivíduo adulto é 5 mg/dia durante os primeiros 2-4 dias, sendo seguido de uma alteração da dose de 2-10 mg/dia de acordo com as medições de *International normalized ratio* (INR). Já para o acenocumarol é aconselhado uma dose de 2-4 mg/dia.[62]

Uma das indicações terapêuticas deste fármaco diz respeito à prevenção do AVC isquémico em indivíduos com fibrilhação auricular. Estudos clínicos foram realizados com o objetivo de avaliar a eficácia deste e, os resultados obtidos demonstraram uma redução do risco de AVC em 64%, considerando apenas os AVC isquémicos esta redução do risco chega aos 67%. Quando comparada a eficácia deste com a aspirina verificou-se que o primeiro promove uma redução do risco superior, 39%, em

comparação com os indivíduos tratados com aspirina, demonstrando que a ação deste é superior à da aspirina. [63]

### *Tecarfarina*

A tecarfarina (AT 5923) é um novo fármaco em estudo. Este é um inibidor seletivo da epóxido-redutase da vitamina K, sendo o mecanismo semelhante ao da varfarina. Tal como a varfarina, a monitorização da sua terapêutica pode ser feita através do INR.[64]

Ao contrário da varfarina esta não é metabolizada pelas enzimas do citocromo P450 mas pelas carboxilesterases por isso, as interações medicamentosas serão menores do que as da varfarina, como tal, trata-se de um fármaco mais seguro. [64]

Estudos realizados em coelhos demonstraram que para uma dose mais baixa de tecarfarina em relação à varfarina, obtêm-se um efeito antitrombótico maior nos casos em que é utilizado a tecarfarina (medida através do peso e da radioatividade do trombo). Este, ainda, permitiu verificar que a hemorragia causada pelo procedimento é significativamente inferior no caso da tecarfarina. [64]

Outro estudo mostrou que a tecarfarina apresenta uma interação menor com o itraconazol em comparação com a varfarina. Constatando-se assim, que o tempo de semi-vida da tecarfarina variou de 78,2 e 63,6, sem e com administração de fluconazol, respetivamente, enquanto que, no caso da varfarina aumentou o tempo de semi-vida em 2,2 vezes mais. Estes resultados vêm comprovar que a metabolização da tecarfarina é independente das enzimas do citocromo, e assim, conseqüentemente, terá menos interações medicamentosas.[66]

Tais resultados apresentados anteriormente indicam que esta molécula será mais segura do que a varfarina, no entanto, serão necessários mais estudos.

Devido a todos os problemas associados à utilização dos antivitaminicos K, tais como, a baixa janela terapêutica e as interações medicamentosas, levou a que fosse necessário procurar outras soluções. Como tal, de forma a torna-los mais toleráveis e a que fosse possível evitar alguns problemas anteriormente mencionados, verificou-se o aparecimento dos inibidores orais da trombina e do fator Xa.

Um estudo clínico de fase II/III não provou a superioridade em relação à varfarina. Este fármaco ainda está em estudos e por isso não está aprovado para uso clínico.[87]

## Inibidores da trombina

---

### *Dabigatrano etexilato*

O dabigatrano etexilato é um pró-fármaco, administrado por via oral ativado através de hidrólise, por esterases, originando o dabigatrano. Este é um inibidor direto, seletivo e reversível da trombina. Estudos demonstraram que a afinidade pela trombina é 700 a 10000 vezes maior do que em relação com os outros fatores da cascata. Este tem a capacidade de ligar-se à trombina, quer a livre quer a associada à fibrina, impedindo a conversão do fibrinogénio em fibrina.[67]

A absorção deste fármaco é rápida (1,25-1,5h para atingir a concentração máxima plasmática) e o tempo de semi-vida deste é de cerca 7 a 9 horas para uma única administração. [68]

Tem baixa biodisponibilidade através de administração oral, 7%. Tem uma baixa ligação às proteínas plasmáticas, cerca de 35%, e não é metabolizado nem é um inibidor das enzimas do citocromo P450 reduzindo muito a probabilidade de ocorrência de interações medicamentosas.[67] No entanto, o dabigatrano liga-se a um transportador de efluxo glicoproteína-P resultando em algumas interações, como por exemplo, com a quinidina, forte inibidor da glicoproteína-P.[69]

Esta é principalmente eliminada pelos rins como tal, deverão existir cuidados em relação à dose a administrar aquando da existência de disfunções renais e em idosos. A Agência Europeia do Medicamento aconselha a que seja feita avaliação da função renal em doentes com mais de 75 anos pelo menos uma vez por ano.[70]

Vários estudos clínicos realizados para avaliar a eficácia do dabigatrano na prevenção de eventos tromboembólicos demonstraram que este não tem uma eficácia inferior quando comparado com a varfarina. Os resultados mostraram que 2,4% dos indivíduos tratados com dabigatrano tinham episódios de tromboembolismo recorrentes enquanto que com a varfarina esse valor era de 2,1%.[71] Um outro estudo veio demonstrar resultados semelhantes, sendo os valores neste caso de 2,4 e 2,2,

respetivamente. Em termos dos efeitos adversos, não houve uma diferença significativa entre os dois na ocorrência de hemorragia apesar de no primeiro estudo terem ocorrido menos 29% de casos totais de hemorragias. [72]

Este fármaco demonstrou resultados muito semelhantes aquando comparado com a varfarina, na prevenção de AVC em indivíduos com fibrilhação auricular, sendo os valores de ocorrência de AVC por ano de 1,69 e 1,53%, respetivamente. A grande vantagem deste em relação à varfarina está relacionada com a menor ocorrência de hemorragias, 2,71 e 3,36% por ano, respetivamente. Esta é resultado de uma menor variabilidade no efeito anticoagulante e de uma farmacocinética mais previsível do dabigatrano.[73]

Outro estudo com este fármaco, realizado em animais, demonstrou uma maior eficácia na prevenção da formação de trombos em próteses mecânicas. Este permitiu uma redução da formação de trombos em 30 vezes, quando comparado com a enoxaparina.[74] Um outro estudo, realizado em pessoas com próteses mecânicas, acabou por ser interrompido prematuramente pois, verificou-se um aumento de eventos tromboembólicos e de hemorragias, quando comparado com a varfarina.[75]

Foi aprovado pela *European Medicines Agency* (EMA) em 2008 para a prevenção de tromboembolismo. [76]

### AZD 0837

AZD 0837 é, também, um pró-fármaco com capacidade de ligar-se à trombina impedindo a formação de fibrina. É igualmente uma molécula específica para a trombina, tendo pouca ou nenhuma afinidade com os outros fatores. [69]

A biodisponibilidade oral deste é muito superior ao dabigatrano, atingindo 22 a 55%. No entanto, esta é metabolizada pelas enzimas do citocromo P450, podendo originar algumas interações. A absorção é mais rápida do que a do dabigatrano, atingindo a concentração máxima plasmática em 0.7-1.5 horas.[69]

Estudos demonstraram que a concentração do AZD 0837 e da sua forma ativa aumenta, 1,5 e 1,9, respetivamente, aquando administrado em conjunto com o cetoconazol, forte inibidor da CYP3A4. Este está atualmente em fase II dos estudo clínicos.[69]

## Inibidores do fator Xa

---

### *Rivaroxabano*

O rivaroxabano é um inibidor direto e seletivo do fator Xa. Este fator é um ponto crucial na cascata de coagulação, sendo responsável pela conversão da protrombina e a partir desta fase ocorre a amplificação da coagulação.[77]

Verifica-se que, ao inibir o fator Xa em vez da trombina, esta fica disponível para manter a coagulação. Vários estudos vêm a demonstrar, que em indivíduos saudáveis, não se verifica diferença significativa dos tempos de hemorragia aquando da administração do rivaroxabano, uma característica benéfica para a utilização deste fármaco.[54][55] Este tem uma alta seletividade para o fator Xa, sendo 10000 vezes mais específico para este do que para qualquer outra protéase serínica. [77]

Estes resultados devem-se ao fato desta molécula apresentar uma característica particular, a falta de grupos básicos na região ligante permite uma grande biodisponibilidade, cerca de 80-100% para uma dose de 10 mg, que está indicada para a prevenção de tromboembolismo em cirurgias ortopédicas.[69][79] Esta apresenta uma rápida absorção atingindo as concentrações máximas entre 2 a 4 horas e uma elevada ligação às proteínas plasmáticas (92 a 95%). [80][81] É capaz de manter o fator Xa inibido por cerca de 12 horas.

Tal como o dabigatrano esta também é eliminada, principalmente, por via renal. Assim, constata-se uma possível diminuição da função renal que pode levar ao aumento das concentrações plasmáticas.

O rivaroxabano não inibe nem induz as enzimas do citocromo P450, porém pode apresentar interações medicamentosas com inibidores fortes do CYP3A4 e da glicoproteína-P, como o cetoconazol e ritonavir. A coadministração de rivaroxabano com aspirina não altera significativamente a farmacocinética do rivaroxabano, mostrando-se seguro. Contudo, como seria de esperar existe um aumento tempo de hemorragia mas, este não é significativo, representando um aumento de apenas 2.28 minutos [82]

Estudos demonstraram que com a inibição de formação de trombina, o coágulo formado é menos denso e por isso mais permeável, o que aumenta a degradação do mesmo.

Quando comparada a eficácia do rivaroxabano com a da enoxaparina em cirurgias à anca, verificou-se que este reduz o risco da ocorrência de eventos tromboembólicos em cerca de 2.6% em relação à enoxaparina, com a existência de apenas 2 casos de tromboembolismo venoso contra os 29 da enoxaparina (em indivíduos que seguiram todo o protocolo). Em contrapartida, entre estes dois fármacos não se verificou uma diferença significativa na ocorrência de hemorragias nos indivíduos em estudo. Contudo, estes concluem que o rivaroxabano poderá ser mais eficaz, prevenindo o aumento dos riscos de efeitos adversos.[83] Também mostrou-se bastante eficaz nas cirurgias ao joelho com uma redução do risco em cerca de 3.2%.[84]

Foi aprovado em 2008 pela EMA para a prevenção do tromboembolismo venoso, especialmente em cirurgias ortopédicas. [85]

### *Apixabano*

O Apixabano é um inibidor direto e seletivo do fator Xa. Este é uma molécula com elevada biodisponibilidade oral, 66%, e com um tempo de semi-vida de 8 a 15 horas. Tal como o rivaroxabano, tem uma extensa ligação às proteínas plasmáticas cerca de 87%. Atinge o pico máximo de concentração entre 1 a 3 horas. Este é metabolizado e transportado pelas CYP3A4 e glicoproteína-P, respetivamente, tal como acontecia com o rivaroxabano e, por isso, as interações poderão ser semelhantes.[69]

Este, ao contrário do rivaroxabano, apresenta várias vias de excreção sendo aproximadamente 25% eliminada através dos rins e 55% através das fezes, podendo-se inferir que este poderá ser uma boa solução para indivíduos com disfunções renais e hepáticas[86]

O apixabano também se mostrou mais eficaz na prevenção de eventos tromboembólicos quando comparado com a enoxaparina nas cirurgias ortopédicas ao joelho.[81]

Em relação a indivíduos com fibrilhação arterial, o apixabano demonstrou-se mais eficaz na prevenção de AVC do que a varfarina, ocorrendo uma redução do risco em

21%, assim como, uma redução na ocorrência de hemorragias. [87] A comparação da eficácia deste fármaco em relação ao ácido acetilsalicílico na prevenção de AVC, também, demonstrou uma redução do risco em mais de 50%. Verificando-se 1.1 e 3 eventos de AVC isquémico por 100 pessoas ao ano, quando administrado apixabano e ácido acetilsalicílico, respetivamente.[88]

Foi aprovado em 2011 pela EMA para a prevenção do tromboembolismo venoso.[89]

### *Edoxabano*

O edoxaban em comparação com os dois fármacos anteriores é absorvido mais rapidamente atingindo concentrações máximas entre 1 a 1.5 horas e com um tempo de semi-vida muito semelhante 9 a 11 horas. [90]

Este possui uma menor ligação às proteínas plasmáticas em comparação com os dois anteriores o que se traduz numa vantagem para a eliminação. Sendo este eliminado principalmente por via renal.[91]

Estudos clínicos de fase II apresentaram resultados promissores para a utilização do edoxabano. Verificou-se que, quando usado o edoxabano para prevenção de tromboembolismo após artroplastia total da anca, a incidência de tromboembolismo é muito inferior, 28.2% para uma dose de 15mg, comparativamente à dalteparina que apresenta 43.8%. Concluindo-se, ainda, que para uma dose maior de edoxabano a incidência de tromboembolismo é menor. [91]

Também foi demonstrado que existe uma redução na incidência de AVC ou acidente isquémico transitório (AIT) aquando da utilização do edoxabano, 0.4-1.1%, quando comparativamente à varfarina, 1.6%.[91]

Este fármaco está apenas aprovado para uso clínico no Japão, tendo já submetido em 2014 o pedido de aprovação à *Foods and Drugs Administration* (FDA) e EMA.[92][93][94]

### *Betrixaban*

O betrixaban é outro inibidor do fator Xa com características que dão alguma vantagem em relação a outros. A afinidade para este fator é muito superior, 86000

vezes, em relação a outras protéases séricas sendo que, a eliminação renal é mínima, revelando-se, assim, uma alternativa para indivíduos com disfunção renal. [69] Está atualmente a ser avaliado num estudo clínico APEX de fase III. [95]

**Tabela 4.2 – Resumo das características farmacocinéticas dos fármacos por via oral.**

	Biodisponibilidade	Ligação às proteínas plasmáticas	Tempo de semi-vida	Pico de concentração máxima (horas)	Via de eliminação
<b>Varfarina</b>	≈100%[60]	≈99%[60]	25 a 60 horas[60]	2 a 8 horas[60]	Renal[60]
<b>Dabigatrano</b>	7%[67]	35%[67]	7 a 9 horas[68]	1,25 a 1,5 horas[68]	Renal[70]
<b>Rivaroxabano</b>	80 a 100%[69]	92 a 95%[78][79]	7 a 11 horas[80][81]	2 a 4 horas[80][81]	Renal[80]
<b>Apixabano</b>	66%[69]	87%[69]	8 a 15 horas[69]	1 a 3 horas[69]	Maioritariamente fecal[86]
<b>Edoxabano</b>	>50%[91]	-	9 a 11 horas[90]	1 a 1,5 horas[90]	Renal[91]

## Outros fármacos anticoagulantes

### *NAPc2*

A NAPc2 é uma proteína que foi descoberta nos *Ancylostoma caninum*, com propriedades anticoagulantes. Esta sofreu recombinações dando origem à rNAPc2, uma proteína com 85 aminoácidos. Esta molécula exerce o seu efeito anticoagulante por inibição do fator Xa e do complexo FVIIa/TF.[96]

A NAPc2 em primeiro lugar liga-se ao fator X por um exosite e, posteriormente, vai ligar-se ao complexo FVIIa/TF. Esta ligação está dependente de uma interação molecular específica entre o ácido glutâmico do FX com as fosfatidilserinas existentes nas membranas celulares. Após a aproximação destes dois complexos, parte da rNAPc2 consegue-se ligar ao sítio ativo do complexo TVIIa/TF, permitindo a formação de um complexo quarternário. Esta é uma interação competitiva e reversível. [96]

NAPc2 é uma molécula com um tempo de semi-vida de eliminação muito longo, 50 horas quando administrado quer por via subcutânea ou intravenosa. Devido à estequiometria da ligação foi sugerido que este seria eliminado por via hepática, por

mecanismos que estão igualmente envolvidos na eliminação das proteínas anticoagulantes.[96]

Devido a estas características pode ser autoadministrado, quando feito por via subcutânea, e a sua longa semi-vida permite que esta administração ocorra apenas de 2 em 2 dias. Apesar de esta semi-vida ser considerada uma vantagem no que toca à comodidade foi, também, considerada uma preocupação pois, em casos de hemorragia excessiva seria necessário reverter o efeito anticoagulante desta. Por esta razão foi testado um agente recombinante do fator VII, NovoSeven®, que demonstrou ser eficaz na reversão do efeito deste fármaco. [96]

Este tipo de inibidores aparenta ser promissor pois, o bloqueio da cascata de coagulação neste local pode levar a uma menor ocorrência de hemorragias, aquando contrastado com a inibição direta da trombina e fator Xa.[97]

Este fármaco foi estudado em doentes sujeitos a cirurgias ortopédicas com o objetivo de investigar a eficácia do mesmo na prevenção de eventos tromboembólicos. Este foi testado em dois regimes diferentes: primeiro, 6 a 12 horas depois da operação e em segundo, uma hora depois da operação. Para o primeiro regime a incidência de tromboembolismo venoso profundo é muito semelhante quando administrado HBPM, já para o segundo regime, para uma dose de 3 microgramas/kg, esta incidência cai para os 12,2%, muito abaixo daquela encontrada nos doentes tratados com HBPM. Concluiu-se assim que, em termos da segurança do fármaco este não parece apresentar um risco acrescido de hemorragia para o indivíduo, quando comparado com a HBPM.[97]

Durante e após a cirurgia existe uma grande libertação de fator VIIa e TF dos tecidos danificados por isso, foi sugerido que o grande aumento da eficácia no segundo regime esteja relacionado com a rápida inibição dos fatores que desencadeiam a cascata de coagulação evitando, assim, a iniciação e propagação da formação de trombina. [97]

Apesar de alguns resultados promissores em alguns estudos de fase II para trombotoprofilaxia, a sua investigação foi interrompida.[36]

### *ART-123*

A trombotomodulina é uma proteína encontrada nas células endoteliais vasculares com capacidade para inibir vários fatores, como o Va e VIIa, através da proteína C,

assim como, a trombina e a ativação do fibrinogénio. O ART-123 é uma molécula baseada na trombosmodulina, à qual foram retiradas as regiões transmembranares e intracelular tornando-a mais solúvel. [98]

Esta pode ser administrada por via intravenosa ou subcutânea, apresentando um tempo de semi-vida de eliminação que pode variar entre os 25-28 horas e 62-74 horas, respetivamente. Quando administrado por via subcutânea esta apresenta uma biodisponibilidade de cerca de 66%, atingindo a concentração plasmática máxima entre as 30 a 52 horas, consoante a dose administrada. Esta é eliminada por via renal.[98]

Foram realizados estudos clínicos a esta molécula para verificar a sua eficácia na prevenção de tromboembolismo, mais especificamente, nas cirurgias ortopédicas. Foram testadas dois regimes diferentes, 0,3 mg/kg (dia 1 2-4h após a cirurgia e dia 6) e 0,45 mg/kg (no primeiro dia). Concluiu-se que a menor incidência, 0,9%, ocorria aquando da administração de 0,45 mg/kg. No regime com uma dose de 0,3 mg/kg, a incidência obtida foi de 3,4%, que é comparável com a obtida em estudos com outros fármacos anticoagulantes. Apesar desta grande diferença entre os dois, verificou-se que a ocorrência de hemorragia é muito superior quando administrado 0,45mg/kg, 8,3% e, por isso, tendo em consideração o benefício-risco, não sendo aconselhado a utilização desde regime. [99]

Outro estudo realizado, em modelos animais, com um análogo da trombosmodulina, demonstrou que este pode ser uma opção para o tratamento do AVC isquémico, pois verifica-se a redução da massa do trombo e facilita a reperfusão do sangue, sem aumentar a ocorrência de hemorragias, principal problema dos outros anticoagulantes. [100]

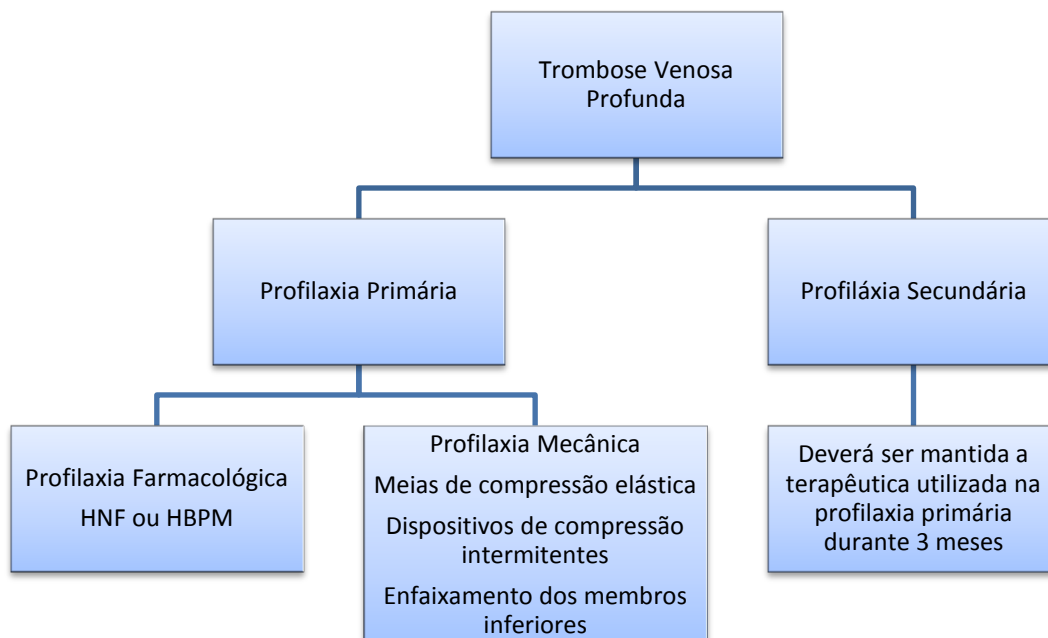
Apesar destes resultados, atualmente está a ser investigado para outra indicação clínica, coagulação disseminada intravascular, no qual está em ensaios clínicos de fase 3. Apesar disto este já foi aprovado em 2008 no Japão para esta mesma indicação terapêutica. [101]

# Capítulo Cinco: Farmacoterapia

## Profilaxia primária do trombo embolismo

A ocorrência do trombo embolismo venoso leva ao aparecimento de dois problemas: trombose venosa profunda (TVP) ou embolia pulmonar (EP).

Na TVP deverá considerar-se a utilização de HNF ou HBPM como forma de profilaxia farmacológica primária, ou seja, em doentes que ainda não tenham TEV documentada mas que apresentam fatores de risco para o desenvolvimento de tromboembolismo. Contudo, no caso da profilaxia farmacológica estar contra-indicada recomenda-se a utilização de medidas profiláticas mecânicas, como meias de compressão elástica, enfaixamento dos membros inferiores ou dispositivos de compressão intermitentes. Em doentes com TVE documentada a terapêutica anterior deve manter-se durante 3 meses e ao fim deste tempo a continuidade da terapêutica deverá ser avaliada. [102]



5. 1 – Algoritmo terapêutico da trombose venosa profunda. [102]

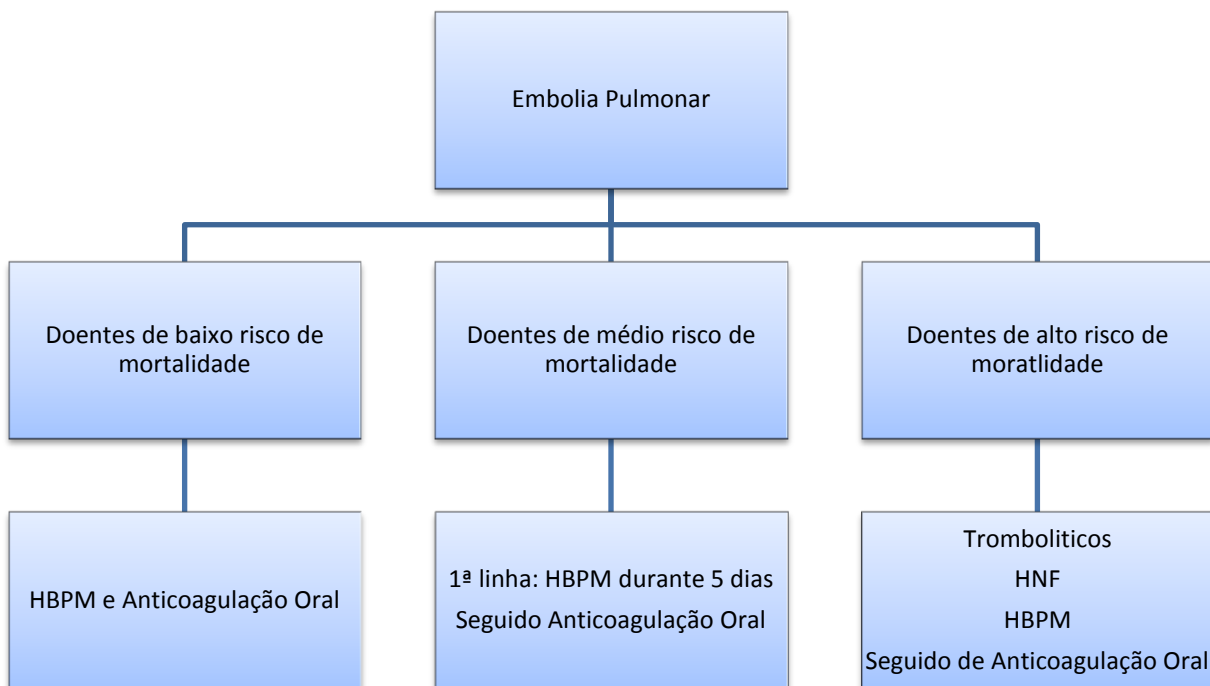
Na embolia pulmonar devem ser considerados diferentes grupos de acordo com o risco de mortalidade. Consoante esse risco assim será a terapêutica a seguir.

Assim, doentes com baixo risco de mortalidade devem seguir uma terapêutica com HBPM e anticoagulante oral, em que o HBPM pode ser suspenso ao fim de 5 dias se o INR estiver entre 2 e 3.

Doentes com médio risco de mortalidade devem utilizar HBPM como primeira linha de profilaxia durante 5 dias e, posteriormente, com um anticoagulante oral se o INR se mantiver estável durante 2 dias.

Doentes com alto risco de mortalidade devem utilizar trombolíticos ou HNF ou HBPM, sendo seguido por um anticoagulante oral.

Os doentes com TEV documentada devem, então, manter a terapêutica durante 3 meses, sendo, posteriormente, avaliada a continuação dessa terapêutica. [102]



**5. 2 – Algoritmo terapêutico da Embolia Pulmonar.** [102]

Segundo *guidelines* publicadas pela *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), a profilaxia primária do trombo embolismo venoso pode ser feita através da administração de fondaparinux, HBPM ou HNF (em caso de insuficiência renal). Em indivíduos com elevado risco de tromboembolismo, tal como, em indivíduos com cancro esta administração recomenda-se que seja iniciada rapidamente após a avaliação do risco ou continuada até o doente não estar sob risco.[103]

Em doentes com historial clínico de AVC, a *guideline* recomenda a administração de uma dose profilática de HBPM (HNF em caso de insuficiência renal) tendo em conta as seguintes condições clínicas:

- AVC hemorrágico deve ser excluído;
- Risco de hemorragia (AVC isquémico transformar-se em hemorrágico ou noutra local) deve ser baixo
- Doentes que possuem:
  - Restrição de mobilidade
  - História clínica prévia de TVP
  - Desidratação
  - Co-morbilidades

Esta profilaxia deve ser continuada até o indivíduo se encontrar estável.[103]

Nesta *guideline* está considerada a profilaxia em doentes em cuidados paliativos. No caso destes doentes que possuem uma patologia aguda potencialmente reversível deve-se recomendar terapêutica anticoagulante com a utilização dos mesmos fármacos que são recomendados para indivíduos com elevado risco de TVP. Não é, então, recomendada esta terapêutica em doentes internados para cuidados terminais.[103]

Quando a profilaxia farmacológica está contraindicada deve optar-se pela profilaxia mecânica utilizando métodos como:

- Meias anti-embolismo
- Aparelhos de movimento de pés
- Aparelhos de compressão pneumática intermitente[103]

## Profilaxia do trombo embolismo venoso em ortopedia

---

Na implementação de profilaxia para o trombo embolismo venoso deve ser tido sempre em consideração o benefício da profilaxia e o risco de hemorragia do doente.[104]

O risco de trombo embolismo venoso é maior em cirurgias ortopédicas major (artroplastia da anca, artroplastia do joelho e cirurgia da fratura proximal do fémur) por isso, nestas é sempre recomendado a implementação de profilaxia desde que, não existam contra-indicações. Nas outras cirurgias ortopédicas a decisão de fazer ou não a profilaxia deve depender (ter em conta) dos benefícios e dos riscos para o doente. [104]

Nos casos de cirurgias em que a profilaxia é recomendada mas, onde se verifica a existência de risco de hemorragia para o doente é sempre preferível utilizar profilaxia mecânica como: meias elásticas, compressão pneumática intermitente e dispositivos de compressão intermitente dos pés.[104] Para além desta, em situações em que a profilaxia farmacológica esteja contra-indicada pode, adicionalmente à profilaxia mecânica, administrar ácido acetilsalicílico (AAS), que não sendo de primeira linha tem demonstrado uma eficácia moderada. [105]

Nos doentes em que o risco de hemorragia está excluído a escolha recai preferencialmente na profilaxia farmacológica, podendo sempre adicionar-se a profilaxia mecânica. Contudo, na cirurgia eletiva da anca e do joelho poderá optar-se por fazer profilaxia com heparina de baixo peso molecular, fondaparinux, dabigatran, rivaroxabano ou apixabano. Já na cirurgia da fratura proximal do fémur deve optar-se por profilaxia mecânica e após a cirurgia, 6 a 12 horas, por profilaxia com HBPM ou fondaparinux, não estando indicado qualquer um dos outros três indicados anteriormente. Porém, sempre que o doente apresente insuficiência renal, a HBPM deverá ser substituída por heparina não fracionada.[105]

Caso se opte pela utilização de HBPM como profilaxia farmacológica nas cirurgias major esta pode ser iniciada antes ou depois da cirurgia, com exceção da cirurgia da fratura proximal do fémur, onde deve ser iniciada na altura do internamento. Contudo, deve ter-se em consideração que a última dose deve ser administrada 12 horas antes da cirurgia e pode ser recomeçada 6 a 12 horas após a cirurgia. Todas as outras opções farmacológicas só devem ser iniciadas após a cirurgia. Esta profilaxia deve ser mantida pelo período mínimo de 10 a 14 dias mas, preferencialmente entre 28 a 35 dias. Nas cirurgias major e nas restantes cirurgias esta deve ser mantida até que o doente deixe de estar acamado, ou seja, até que seja capaz de andar sozinho. [105]

Caso os doentes já utilizem alguma terapêutica anticoagulante antes da cirurgia, como antagonistas da vitamina K, esta deve manter-se para fazer profilaxia. [104]

A *National Institute for Health and Care Excellence* recomenda a utilização de terapêutica anticoagulante em algumas situações de cirurgias ortopédicas.

### *Cirurgia eletiva da artroplastia da anca*

No momento do internamente deve iniciar-se profilaxia mecânica como: meias elásticas, compressão pneumática intermitente e dispositivos de compressão intermitente dos pés. Esta deve ser continuada até o individuo deixar de ter mobilidade reduzida. [104]

A profilaxia farmacológica deve ser iniciada após a cirurgia podendo usar as seguintes opções:

- Dabigatrano – 1 a 4 horas depois da cirurgia
- Fondaparinux – 6 horas após a cirurgia, em que a hemóstase seja estabelecida
- HBPM – 6 a 12 horas após a cirurgia
- Rivaroxabano – 6 a 10 horas após a cirurgia
- HNF (utilização em insuficientes renais) – 6 a 12 horas após a cirurgia

A terapêutica farmacológica neste caso deve ser continuada entre 28 a 35 dias. [104]

### *Cirurgia eletiva da artroplastia do joelho*

No momento do internamento deve iniciar-se a profilaxia mecânica com: meias elásticas, compressão pneumática intermitente e dispositivos de compressão intermitente dos pés. Esta deve ser continuada até o individuo deixar de ter mobilidade reduzida. [104]

A profilaxia farmacológica deve ser iniciada após a cirurgia podendo usar as seguintes opções:

- Dabigatrano – 1 a 4 horas depois da cirurgia
- Fondaparinux – 6 horas após a cirurgia, em que a hemóstase seja estabelecida

- HBPM – 6 a 12 horas após a cirurgia
- Rivaroxabano – 6 a 10 horas após a cirurgia
- HNF (utilização em insuficientes renais) – 6 a 12 horas após a cirurgia

A profilaxia farmacológica deve ser continuada pelo menos 10 a 14 dias.[104]

### *Fratura da anca*

No momento do internamento e antes da cirurgia deve iniciar-se profilaxia mecânica utilizando os mesmos métodos descritos anteriormente. [104]

A esta pode juntar-se a profilaxia farmacológica onde, ainda é possível usar umas das seguintes opções:

- Fondaparinux – 6 horas depois da cirurgia, em que a hemóstase seja estabelecida
- HBPM – deve ser interrompida 12 horas antes da cirurgia e reiniciada 6 a 12 horas depois do fim da cirurgia
- HNF – deverá ser utilizado em insuficientes renais, sendo que deve ser interrompido 12 horas antes da cirurgia e reiniciada 6 a 12 horas depois do fim da cirurgia[104]

### *Outras operações*

Deve haver uma combinação entre a profilaxia mecânica e profilaxia farmacológica, sempre tendo em consideração os riscos que esta possa ter para o indivíduo.

A profilaxia mecânica é igual à já descrita anteriormente utilizando: meias elásticas, compressão pneumática intermitente e dispositivos de compressão intermitente dos pés. [104]

A profilaxia farmacológica deve ser iniciada 6 a 12 horas após a cirurgia sendo possível utilizar-se HBPM ou, em caso de insuficientes renais, HNF. Esta deve ser continuada até o indivíduo não apresentar mobilidade reduzida. [104]

## Profílatia em doentes com próteses valvulares

---

A terapêutica anticoagulante assume, igualmente, um papel muito importante na substituição valvular, prevenindo a formação de trombos, pois, tal como exposto anteriormente, após a substituição, esta zona, torna-se instável e de estagnação do sangue promovendo a formação de trombos. Assim, constata-se que o tipo e intensidade da anticoagulação depende, principalmente, do tipo de prótese usada e da sua posição. As próteses mecânicas são aquelas que necessitam de maior terapêutica anticoagulante pois, devido às suas superfícies artificiais causam uma maior aderência dos componentes sanguíneos a estas.

Assim *guidelines* feitas pela *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)* sugerem que em doentes com prótese valvular mecânica seja aconselhado terapêutica anticoagulante com antagonistas de vitamina K, como a varfarina, em que o INR varia consoante o tipo de válvula e a sua posição (aórtica ou mitral) podendo ir dos 2,5 a 3,5. Estes devem fazer uma terapêutica anticoagulante a longo prazo mesmo que não apresentem fatores de risco associados ao tromboembolismo. [106][107][113]

Pode ser considerada a combinação de aspirina ou dipiridamol com varfarina em doentes com próteses valvulares mecânicas que sofreram eventos embólicos mesmo com uma dose correta de varfarina.[106]

*Guidelines* feitas pela *European Society of Cardiology (ESC)* e pela *European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)* em 2012 não recomendam a substituição dos antivitamínicos K, em indivíduos com próteses mecânicas, por inibidores dos fatores IIa e Xa pois não existem testes clínicos suficientes que comprovem a eficácia destes para esta indicação clínica em específico. [108] Apesar de um estudo em animais ter demonstrado uma redução significativa na formação de trombos ao nível destas próteses administrando dabigatrano, não existem estudos em humanos que demonstrem esta mesma eficácia. [109]

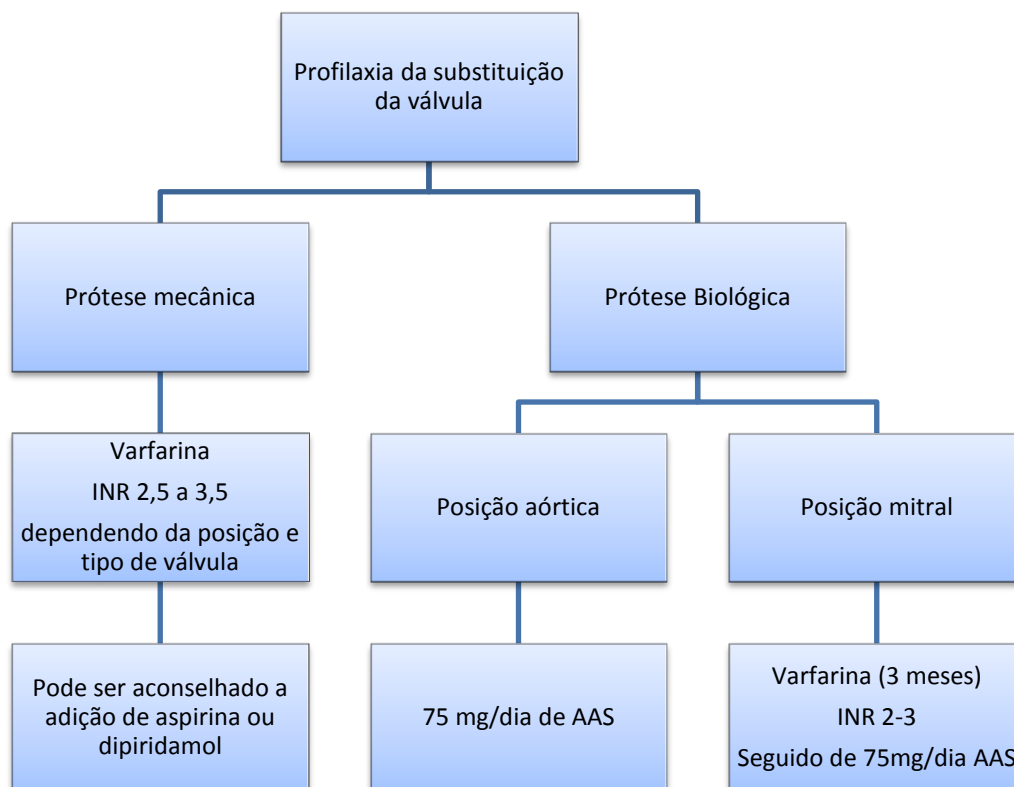
Em doentes com prótese valvular biológica, a terapêutica anticoagulante não será necessária por um longo período. Contudo, no caso de existência de fatores de risco associados ao tromboembolismo, este pode ser visto como uma vantagem para doentes com elevado risco de hemorragia. [106][107][113]

Para doentes com este tipo de válvula em posição aórtica a *British Committee for Standards in Haematology* (BCSH) recomenda que se faça 75mg/dia de AAS sem outra indicação para fazer anticoagulação. Nos doentes com substituição da válvula mitral recomenda-se a administração de varfarina com um INR entre 2 e 3, por um período de 3 meses seguido de 75mg de AAS por dia. [106][107]

Para doentes que tenham história clínica de embolismo sistémico recomenda-se a utilização de varfarina por um período de 3 meses com o mesmo intervalo de INR anteriormente descrito. Porém, noutras *guidelines* é sugerido um aumento do intervalo do INR para doentes de alto risco.[106][107]

Para doentes com válvula biológica e outros fatores considerados de risco, como FA ou com baixa ejeção ventricular, recomenda-se que sigam uma terapêutica com varfarina a longo prazo. [106]

Em doentes que não tenham um elevado risco de ocorrência de hemorragia pode ser benéfico a adição de AAS (100mg/dia) à terapêutica com varfarina pois, a combinação destas leva a uma redução da ocorrência de embolismo sistémico de 8,5% para 1,9%. [106]



### 5.3 – Algoritmo terapêutico da anticoagulação na substituição valvular. [106][107]

## Profílatia secundária do trombo embolismo

---

A *National Institute for Health and Care Excellence* recomenda a administração de HBPM ou fondaparinux em doentes com diagnóstico clínico confirmado de TVP ou EP, devendo considerar-se algumas exceções:

- Lesões renais ou insuficiência renal -> Heparina não fracionada com ajustamento da dose com base no tempo parcial de ativação de tromboplastina ou HBPM com ajustamento da dose com base no ensaio anti-Xa
- Risco elevado de hemorragia -> Heparina não fracionada
- Com EP e instabilidade hemodinâmica -> Heparina não fracionada e terapia trombolítica.[110]

Deve começar-se o HBPM, fondaparinux ou HNF assim que possível pelo menos durante 5 dias ou até o INR  $\geq 2$  durante pelo menos 24 horas. [110]

Em doentes com cancro ativo e confirmação da TVP e EP, deve ser aconselhada a terapêutica com HBPM e esta deve ser continuada durante 6 meses. Depois dos 6 meses deve avaliar-se os benefícios/riscos da continuação da terapêutica. [110]

Em doentes com confirmação de TVP ou EP nas primeiras 24 horas após o diagnóstico deve ser aconselhada a administração de um antagonista da vitamina K e este deve continuar a terapêutica durante 3 meses. Ao fim destes 3 meses deve avaliar-se os benefícios/riscos de continuar a terapêutica. [110]

Doentes sem ocorrência de EP mas que apresentam riscos, deve ser aconselhada terapêutica com antagonista da vitamina K tendo em conta o risco de TVP e o aumento do risco de hemorragia. Poderá manter-se durante 3 meses, isto se o risco de TVP for superior ao risco de hemorragia. [110]

## Prevenção Secundária do AVC isquémico

Na prevenção secundária do AVC isquémico deve considerar-se a existência ou não de fibrilhação auricular.[102]

No caso de não existir fibrilhação auricular recomenda-se a utilização de AAS (75-150mg/dia) ou AAS (38-300mg/dia) com dipiridamol (200mg 2 vezes por dia).[102]

Contudo, se houver contraindicações ao AAS deve ser recomendada a utilização de clopidogrel ou outro antiagregante plaquetar. [102]

### *Prevenção secundária de AVC em doentes com fibrilhação auricular*

Na terapêutica profilática do AVC em doentes com fibrilhação auricular é necessário considerar o risco de ocorrência de um evento tromboembólico. Consoante os fatores de risco presentes pode considerar-se 3 níveis: risco baixo, risco médio e risco elevado. Na escolha do fármaco deve ser considerado o risco de tromboembolismo mas, também, de hemorragia e deve ser o balanço entre estes dois fatores que vai delinear qual a melhor decisão a tomar. [102]

**Tabela 5.1 – Classificação dos indivíduos de acordo com os fatores de risco.** [102]

<b>Risco baixo</b>	<b>Risco moderado</b>	<b>Risco elevado</b>
Idade <65 anos, sem história de embolismo ou outros fatores de risco	Idade ≥65 anos e sem fatores de risco elevado	História prévia de AVC, AIT ou embolia
	Idade <75 anos, com diabetes, doença vascular ou HTA e não incluídos na categoria de elevado risco	Idade ≥75 anos, com diabetes ou doença vascular ou HTA Evidência clínica de doença valvular, insuficiência cardíaca ou disfunção ventricular esquerda Estenose Mitral

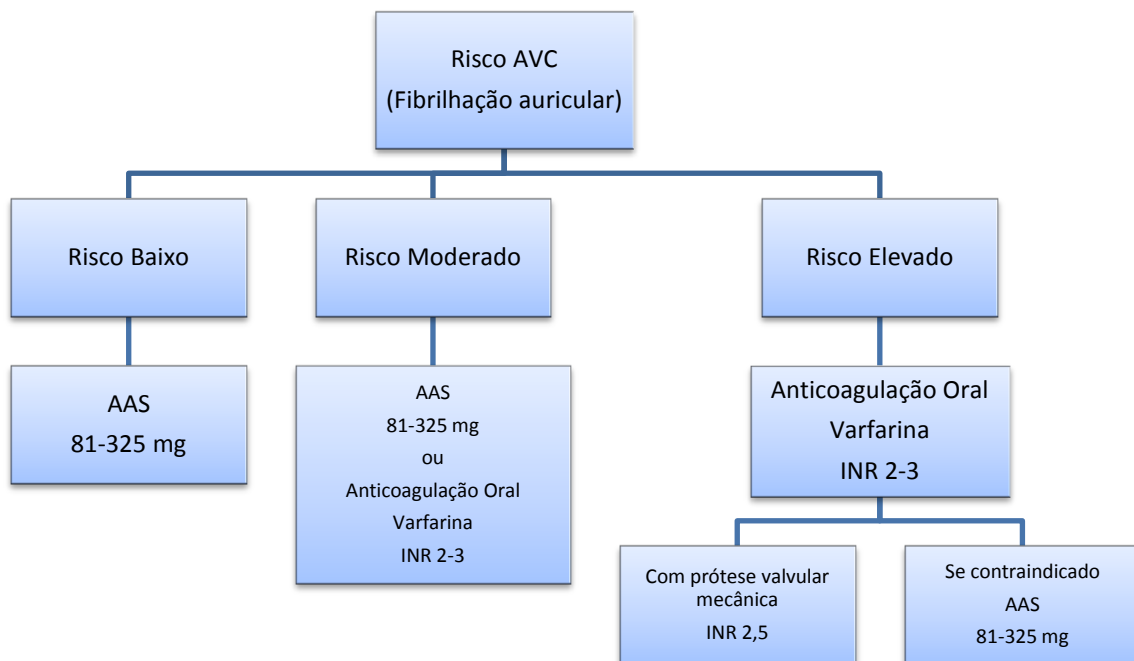
Em caso de risco baixo deve considerar-se uma terapêutica com AAS (81-325 mg) diariamente, em que o risco deve ser reavaliado periodicamente. [102][111]

No risco moderado deve considerar-se a utilização de AAS (81-325 mg) diariamente ou, em caso de contraindicações, recomenda-se a utilização de um

anticoagulante oral com um antagonista da vitamina K (varfarina) de forma a manter o INR dentro do intervalo 2-3.[102][111]

Em doentes que possam ser sujeitos a procedimentos cirúrgicos ou a doentes com diagnósticos que possam causar hemorragia poderá ser aconselhada a interrupção dessa terapêutica até uma semana antes. [102]

Estudos demonstraram que a utilização de anticoagulantes orais reduz o risco da ocorrência de AVC em 64%, e que estes são mais eficazes na redução de incidência de AVC sem que se verifique um grande aumento do risco de hemorragia quando comparados com o AAS (75mg/dia). Por isso, no caso de risco elevado recomenda-se a utilização de um anticoagulante oral, como um antagonista da vitamina K (varfarina), em que o INR tem que ser controlado semanalmente no início da terapêutica e mensalmente aquando da estabilização da anticoagulação, sendo que este deve manter-se dentro do intervalo 2-3. Pode recomendar-se o uso de AAS em caso de contraindicações. Em indivíduos de risco elevado que tenham prótese valvular mecânica deverá manter-se a terapêutica anticoagulante por um período mais longo e com um INR de pelo menos 2,5, devido à maior probabilidade de ocorrência de tromboembolismo com estas próteses. Em doentes com prótese valvular biológica a terapêutica deverá manter-se durante 3 meses e o INR deve manter-se dentro do intervalo 2-3.[102][111]



#### 5. 4 – Algoritmo terapêutico da anticoagulação no AVC. [102]

No caso do doente ter de ser submetido a um procedimento cirúrgico em que seja necessária a interrupção da anticoagulação oral, o fármaco em questão deve ser substituído por HNF ou HBPM.[102]

Tal como as *guidelines* nacionais, também as *guidelines* internacionais sugerem que se deve avaliar os fatores de risco presentes em cada indivíduo de forma a poder ser implementada uma terapêutica adequada a cada situação. Considera-se a existência dos mesmos 3 grupos.

Em indivíduos com risco elevado, a varfarina é a primeira linha na terapêutica profilática de AVC em doentes com FA, devendo manter-se o INR dentro do intervalo 2 a 3. Este intervalo pode sofrer alterações, sendo inferior em doentes que tenham risco de AVC isquémico mas, também, AVC hemorrágico. Tudo isto permite uma profilaxia eficaz (80% na redução de tromboembolismo) com uma redução no risco de ocorrência de hemorragia. Em doentes com elevado risco de AVC poderá aumentar-se o intervalo para 2,5-3,5, pois nestes doentes devem evitar-se situações subterapêuticas, pois estes necessitam uma prevenção mais eficaz. [112][115]

Em caso de contraindicações para o uso de varfarina, já que este é um medicamento sujeito a inúmeras interações e os indivíduos ao qual é indicado esta profilaxia devido à sua idade pode estar sujeito a polimedicação, deve recomendar-se a utilização de AAS (75 a 300mg/dia).[113][115]

Em indivíduos com risco médio poderá ser recomendada a utilização de um anticoagulante oral como a varfarina ou a utilização de AAS, sendo que se deve ter em conta os benefícios e riscos da utilização de varfarina vs AAS, pois quanto mais graves forem os fatores de risco assim a escolha deve recair para a varfarina.[114][115]

Em indivíduos com baixo risco deverá apenas recomendar-se a utilização de AAS (75 a 300mg/dia).[114][115]

Deve haver uma reavaliação constante dos fatores de risco do doente para que se possa proporcionar uma terapia adequada à situação do paciente, já que com o aumento da idade o aparecimento de situações de hipertensão, diabetes, doenças cardiovasculares são mais prováveis, sendo que, todos estes contribuem para um maior risco de AVC.[114][115]

Como forma de facilitar a avaliação do risco de AVC por parte dos médicos e posteriormente realizar o aconselhamento terapêutico adequado a cada indivíduo, elaborou-se um esquema com base num sistema de pontos em que a cada fator de risco é atribuída uma pontuação. Os fatores de risco podem ser agrupados em dois grupos, fatores de maior importância (idade superior a 75 anos e história clínica prévia de AVC, ATI e embolia sistémica) e os clinicamente relevantes (insuficiência cardíaca, hipertensão, diabetes, sexo, idade e doenças vasculares). [116]

**Tabela 5.2 – Score dos fatores de risco segundo o esquema CHA2DS2-VASc [116]**

Fatores de risco	Score
Insuficiência cardíaca/disfunção ventricular esquerda	1
Hipertensão	1
Idade ≥ 75	2
Diabetes	1
AVC/ATI/tromboembolismo	2
Doença vascular	1
Idade 65-74	1
Sexo	1

Assim consoante o score final obtido para cada doente, o médico aconselhará a realização de uma determinada terapêutica. [116]

**Tabela 5.3 – Esquema CHA2DS2-VASc com a terapêutica a seguir de acordo com o score obtido. [116]**

Um fator de maior importância ou dois clinicamente relevantes	≥2	Anticoagulação Oral (varfarina)
Um fator clinicamente relevante	1	Anticoagulação Oral ou 75-325mg diários de aspirina
Sem fatores de risco	0	75-325mg diários de aspirina

No que às *guidelines* terapêuticas diz respeito esta outra forma de categorizar o risco não alterou em nada as normas a seguir em cada caso, sendo mesmo, estes

diferentes grupos comparáveis com os grupos das tabelas anteriores. Esta veio apenas facilitar a avaliação, simplificando-a e tornando-a mais rápida e fácil de lembrar. [116]

Apesar de ainda não estar contemplados nesta *guideline*, e devido aos recentes resultados dos novos fármacos, como dabigatrano, rivaroxabano e apixabano, para esta indicação terapêutica, estes poderão a vir ser introduzidos numa próxima atualização das *guidelines*. [116]

No decorrer das *guidelines* estabelecidas verificam-se algumas limitações. Muitas vezes, estas não são aplicadas da forma mais correta por um conjunto variado de razões, entre as quais, temos o desconhecimento das *guidelines* por parte dos médicos, tal como, a experiência pessoal dos mesmos, que os leva a seguir uma terapêutica diferente por considerarem que cada caso é um caso. Assim como, a experiência do dia a dia, também, pode levar a uma perceção errada por parte destes profissionais, no que respeita à ocorrência de tromboembolismo pois, devido à falta de informação, grande parte dos casos só ocorrem após a saída do doente do hospital, gerando a ideia de que a profilaxia não será tão necessária. O receio da ocorrência de hemorragia, também, leva a que os cirurgiões assumam uma posição mais conservadora no que respeita à trombopprofilaxia nestas cirurgias. [117]

As evidências nas quais as *guidelines* se baseiam são obtidas em estudos clínicos em que, a população usada nesses estudos é limitada e, por vezes, diferente daquela que existe na prática, pois, por exemplo, são excluídos destes testes indivíduos com problemas renais, cardíacos e com excesso de peso. [117]

Ao longo das pesquisas feitas sobre as *guidelines*, constata-se, frequentemente, que se torna complicada a praticabilidade da terapêutica por inúmeras razões, entre as quais, a dificuldade de muitas pessoas na autoadministrar injeções subcutâneas. Uma outra razão que leva a que não sejam aplicadas as *guidelines* são os custos económicos que se revelam um grande entrave. Estudos realizados apenas comparam a eficácia entre os fármacos, não considerando os custos desses novos fármacos ou de novos regimes, tanto para os Sistemas Nacionais de Saúde, como para o próprio utente. [117]

Como tal, como já mencionado anteriormente, devem ser tidos em consideração vários fatores, para além dos próprios benefícios do novo fármaco para o utente, devem

considerar-se os custos económicos que o novo regime acarreta e, com base nestes parâmetros realizar uma *guideline* que se torne praticável.[117]

Contudo, em alguns hospitais denota-se que os mesmos já possuem protocolos próprios, que consideram ser mais adequados e, por isso, colocam-nos em prática, em vez de utilizarem as normas internacionais recomendadas. [117]

Também são um entrave pois os estudos realizados apenas comparam a eficácia entre fármacos, não olhando aos custos que estes novos fármacos ou novos regimes poderão ter para os sistemas nacionais de saúde ou mesmo para o utente. Assim, quando se faz uma *guideline* deve ter-se em conta os custos económicos que esta pode acarretar para além, do fato deste novo regime ser ou não melhor que o anterior. [117]

Como forma de melhorar a aplicação das *guidelines* poderão ser seguidos alguns conselhos:

- As *guidelines* devem ser flexíveis de forma a abranger todas opções consideradas pelos médicos, não ignorando a variabilidade entre os indivíduos no que se refere ao risco de tromboembolismo e hemorragia. [117]
- As *guidelines* devem ser mais acessíveis a todos. Estas poderiam estar publicadas na internet ou ser enviadas, de forma mais resumida, para o correio eletrónico dos médicos, de forma a alertá-los para a sua existência. [117]
- Todos os técnicos de saúde devem ser advertidos dos riscos que os doentes correm aquando da não utilização da profilaxia, já que a não utilização desta pode levar a uma nova hospitalização e assim aumentar os custos para os sistemas nacionais de saúde, que seriam evitados se a profilaxia fosse feita. [117]
- Os estudos clínicos no desenvolvimento de novos fármacos devem ser estandardizados, para que haja conformidade nas conclusões, conseguindo-se assim, determinar qual o melhor tratamento para uma situação em específico. [117]

# Conclusão

---

Ao longo de vários anos tem vindo a assistir-se à procura da melhoria da terapêutica anticoagulante. Verifica-se que encontram-se disponíveis alguns fármacos que têm vindo a ser utilizados ao longo dos tempos e que têm demonstrado eficácia na prevenção da formação de trombos, tais como, a varfarina, heparina, heparina de baixo peso molecular e os derivados da hirudina. Porém, estes fármacos têm apresentado inconvenientes à sua utilização, tais como, a imprevisibilidade da farmacocinética de alguns pois, por exemplo, a varfarina apresenta diversos comportamentos consoante as variantes genéticas de cada indivíduo dificultando, assim, a uniformização do tratamento. Outro fator é a sua dificuldade de administração, por não serem ativos por via oral, esses assumem maior importância nas populações idosas e acamadas que revelam alguma relutância e apresentam condições deficitárias que dificultam a sua administração por via subcutânea.

No decorrer destes últimos tempos tem ocorrido um grande desenvolvimento na área dos fármacos relacionados com a coagulação e conseqüentemente o aparecimento de algumas alternativas às já existentes. Destas novas investigações surgiram fármacos como, o dabigatrano, o rivaroxabano, apixabano, que apresentam vantagens em relação aos fármacos mencionados anteriormente. Dentro destas vantagens destaca-se a possibilidade de administrar por via oral, tornando-a mais cómoda e melhorando assim a sua administração. A sua farmacocinética é mais previsível facilitando assim a uniformização do tratamento e diminuindo a necessidade de monitorização constante do fármaco. Para além de todas estas vantagens, tem vindo a verificar-se uma melhoria na eficácia e nos efeitos adversos em relação aos fármacos já estabelecidos, como tal, perante todos os benefícios destes fármacos, estes têm vindo a ganhar alguma importância podendo, dentro em breve, passar a ser de primeira linha.

Contudo, apesar de todos estes avanços benéficos ao nível da farmacologia da coagulação continua-se a investir na investigação de novos fármacos e em outras vias de atuação que possam vir a melhorar ainda mais o tratamento. Desse grupo fazem parte o idrabiotaparinux, o AVE5026, a tercafaina, NAPc2 e ART-123.

Para que tente haver o máximo de uniformização possível e para que os médicos tenham diretrizes que possam seguir, ao nível dos fármacos anteriormente mencionados,

existem *guidelines*. Estas, tal como mencionado anteriormente, estão uniformizadas tanto a nível nacional como ao nível internacional, nomeadamente, ao nível da europa, apresentando apenas algumas diferenças.

Em suma, apesar do grande avanço da farmacoterapia da anticoagulação verificamos ainda que há muito a ser investigado e melhorado de forma a reduzir as comorbilidades, os custos associados e, principalmente, garantir a qualidade de vida dos doentes.

# Bibliografia

---

[1] - Ana França, Joaquim Abreu de Sousa, Paulo Felicíssimo, Daniel Ferreira. Avaliação do risco de tromboembolismo venoso racional, objectivos e metodologia Estudo Arte. Acta Med Port, 2011; Volume 24: 575-582

[2] - Carlos Pereira Alves. Prevenção do Tromboembolismo Venoso (TEV) em Cirurgia. Revista Portuguesa de Cirurgia, 2012; Volume 23:11-13

[3] – Organização para a Cooperação e Desenvolvimento. Health status. Health at a Glance: Europe 2010. Organização para a Cooperação e Desenvolvimento, 2010. p. 32-33.

[4] - Furtado, A. C. Análise da Evolução da Utilização dos Anticoagulantes e Antitrombóticos em Portugal Continental entre 1999 e 2003. Infarmed, 2005.

[5] - Seeley RR, Aparelho circulatório: Sangue. In: Stephens TD, Philip T. Anatomia e Fisiologia. McGraw-Hill Higher Education, 2003. p. 662–667

[6] - Jerrold H. Levy, Richard P. Dutton, J. Claude Hemphill III, Aryeh Shander, David Cooper, Michael J. Paidas, Craig M. Kessler, John B. Holcomb, Jeffrey H. Lawson. Multidisciplinary Approach to the Challenge of Hemostasis. Anesthesia & Analgesia, 2010; Volume 110:354-364

[7] - Rendrik F. Franco. Overview of coagulation, anticoagulation and fibrinolysis. Medicina, Ribeirão Preto, 2001; Volume 34:229-237

[8] – Björn Dahlbäck. Blood coagulation and its regulation by anticoagulant pathways: genetic pathogenesis of bleeding and thrombotic diseases. Journal of Internal Medicine 2005; Volume 257: 209–223

[9] – DeLoughery TG. Basics of coagulation. Hemostasis & Thrombosis. Texas: Landes Bioscience, 2004. p. 1-15.

[10] - Laszlo Bajzar. Thrombin Activatable Fibrinolysis Inhibitor and an Antifibrinolytic Pathway. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2000; Volume 20: 2511-2518

[11] - Alexander T. Cohen, Giancarlo Agnelli, Frederick A. Anderson. Venous thromboembolism (VTE) in Europe, 2007; Volume 98: 756–764

[12] – Pinto AM. Fisiopatologia dos sistemas/órgãos e da maturação. In: Todo-Bom A, Rendas AB, Rabaça A, Rabaça C, Cordeiro CR, Silva CB, Lérias C, Regateiro F, Figueira J, Fortunato JS. Fisiopatologia: Fundamentos e aplicações. Lisboa: Lidel, 2007. p. 357-360.

[13] - Anne M. Aquila. Deep Venous Thrombosis. J Cardiovasc Nurs, 2001; Volume 15(4): 25–44

[14] - Wendy Lim. Antiphospholipid antibody syndrome. American Society of Hematology, 2009; p. 233-239

[15] - C. Piper, D. Hering, D. Horstkotte. Prosthetic valve thrombosis: predisposition and diagnosis. Eur Heart J Supplements 2001; Volume 3 (Suppl Q): Q16–Q21.

[16]- Fidel Manuel Cáceres-Lóriga, Horacio Pérez-López, José Santos-Gracia, Karel Morlans-Hernandez. Prosthetic heart valve thrombosis: Pathogenesis, diagnosis and management. International Journal of Cardiology 2006; Volume 110: 1 – 6

[17] - Jack C J Sun, Michael J Davidson, Andre Lamy, John W Eikelboom. Antithrombotic management of patients with prosthetic heart valves: current evidence and future trends. Lancet 2009; Volume 374: 565–76

[18] - Katharine He Xing, Gareth Morrison, Wendy Lim, James Douketis, Adefowope Oduyungbo, Mark Crowther. Has the incidence of deep vein thrombosis in patients undergoing total hip/knee arthroplasty changed over time? A systematic review of randomized controlled trials. Thrombosis Research 2008; Volume 123: 24–34

[19] - Richard F O'Reilly, Ian A Burgess, Bernard Zicat. The prevalence of venous thromboembolism after hip and knee replacement surgery. 2005; 182: 154–159

[20] - J R Lieberman ; W H Geerts. Prevention of venous thromboembolism after total hip and knee arthroplasty. J Bone Joint Surg Am, 1994; Volume 76(8):1239-1250

[21] – Bonita R. Introduction. In: Heuschmann P, Truelsen T. The WHO STEPwise approach to stroke surveillance. World Health Organization, 2005. p. 1-14

[22] – Beaglehole R. Global Health: today's challenges. In: Irwin A, Prentice T. The World Health Report. World Health Organization, 2003. p. 3-22.

[23] - Manuel Correia; Mário R. Silva, Ilda Matos, Rui Magalhães, J. Castro Lopes, José M. Ferro, M. Carolina Silva. Incidence and Case Fatality in Rural and Urban Populations. Stroke. 2004; Volume 35:2048-2053

[24] - Janice L. Hinkle, Mary McKenna Guanci. Acute Ischemic Stroke Review. J Neurosci Nurs. 2007; Volume 39(5):285-293, 310

[25] - Jack Hirsh, Martin O'Donnell and Jeffrey I. Weitz. New anticoagulants. Blood, 2005; Volume 105:453-463

[26] - John W. Eikelboom and Jeffrey I. Weitz. New Anticoagulants. Circulation, 2010; Volume 121:1523-1532

[27] - François Donat, Jean Pierre Duret, Alix Santoni, Roger Cariou, José Necciari, Harry Magnani and Rik de Greef. The Pharmacokinetics of Fondaparinux Sodium in Healthy Volunteers. Clin Pharmacokinet, 2002; Volume 41 Suppl. 2: 1-9

[29] - Meyer-Michel Samama, Grigoris T. Gerotziapas. Evaluation of the pharmacological properties and clinical results of the synthetic pentasaccharide (fondaparinux). *Thrombosis Research*, 2003; Volume 109: 1 – 11

[29] – Alexander G G Turpie, Kenneth A Bauer, Bengt I Eriksson, Michael R Lasse. Postoperative fondaparinux versus postoperative enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after elective hipreplacement surgery: a randomised double-blind trial. *Lancet*, 2002; Volume 359: 1721–26

[30] - Michael Rud Lassen, Kenneth A Bauer, Bengt I Eriksson, Alexander G G Turpie. Postoperative fondaparinux versus preoperative enoxaparin for prevention of venous thromboembolism in elective hipreplacement surgery: a randomised double-blind comparison. *Lancet*, 2002; Volume 359: 1715–20

[31] - C. Veyrat-Follet, N. Vivier, M. Trelu, C. Dubruc and G. J. Sanderink. The pharmacokinetics of idraparinux, a long-acting indirect factor Xa inhibitor: population pharmacokinetic analysis from Phase III clinical trials. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2009; Volume 7: 559–565.

[32] - The van Gogh Investigators. Idraparinux versus Standard Therapy for Venous Thromboembolic Disease. *New England Journal of Medicine*, 2007; Volume 357:1094-104.

[33] - The Amadeus Investigators. Comparison of idraparinux with vitamin K antagonists for prevention of thromboembolism in patients with atrial fibrillation: a randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet*, 2008; Volume 371: 315–21

[34] - Job Harenberg. Development of idraparinux and idrabiotaparinux for anticoagulant therapy. *Thrombosis and Haemostasis*, 2009; Volume 102: 811–815

[35] - The Equinox Investigators. Efficacy and safety of once weekly subcutaneous idrabiotaparinux in the treatment of patients with symptomatic deep venous thrombosis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2010; Volume 9: 92–99.

[36] - Nick van Es, Suzanne M. Bleker, Harry R. Büller, Michiel Coppens. New developments in parenteral anticoagulation for arterial and venous thromboembolism. *Best Practice & Research Clinical Haematology*, 2013 Volume 26: 203–213

[37] - C. Viskov, M. Just, V. Laux, P. Mouri ER and M. Lorenz. Description of the chemical and pharmacological characteristics of a new hemisynthetic ultra-low-molecular-weight heparin, AVE5026. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2009; Volume 7: 1143–1151

[38] - M. R. Lassen, W. Fisher, P. Mouret, G. Agnelli, D. George, A. Kakkar, P. Mismetti, and A. G. G. Turpie. Semuloparin for prevention of venous thromboembolism after major orthopedic surgery: results from three randomized clinical trials, SAVE-HIP1, SAVE-HIP2 and SAVE-KNEE. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2012; Volume 10: 822–832.

[39] - M. R. Lassen, O. E. Dahl, P. Mismetti, D. Destrée and A. G. G. Turpi E. AVE5026, a new hemisynthetic ultra-low-molecular-weight heparin for the prevention of venous thromboembolism in patients after total knee replacement surgery – TREK: a dose-ranging study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2009; Volume 7: 566–572.

[40] - Debra A. Hoppensteadt, Angel Gray, Walter P. Jeske, Jeanine M. Walenga and Jawed Fareed. Anticoagulant and Antithrombotic Actions of AVE5026, an Enriched Anti-Xa Hemisynthetic Ultra-Low-Molecular-Weight Heparin. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 2013; pp. 1-8

[41] – Brunton LL. Drugs acting on the blood and the blood-forming organs. In: Parker KL. Goodman & Gilman’s Manual of Pharmacology and Therapeutics. McGraw-Hill Higher Education, 2008. p. 951-968

[42] - Jack Hirsh ; Theodore E. Warkenti; Stephen G. Shaughnessy; Sonia S. Anand; Jonathan L. Halperi; Robert Raschke; Christopher Granger; E. Magnus Ohman; and James E. Dalen. Heparin and Low-Molecular-Weight Heparin. Mechanisms of Action, Pharmacokinetics, Dosing, Monitoring, Efficacy, and Safety. *CHEST*, 2001; Volume 119 Suppl. 64–94.

[43] - Jack Hirsh ; Theodore E. Warkenti; Stephen G. Shaughnessy; Sonia S. Anand; Jonathan L. Halperi; Robert Raschke; Christopher Granger; E. Magnus Ohman; and James E. Dalen. Heparin and Low-Molecular-Weight Heparin. Mechanisms of Action, Pharmacokinetics, Dosing Considerations, Monitoring, Efficacy, and Safety. *CHEST*, 1998; Volume 114 Suppl. 489–510.

[44] – Jeffrey I. Weitz. Low-Molecular-Weight Heparins. *The New England Journal of Medicine*, 1997; Volume 337: 688-698.

[45] - Sergio Siragusa, Benilde Cosmi, Franco Piovella, Jack Hirsh, Jeffrey S. Ginsberg. Low-Molecular Weight Heparins and Unfractionated Heparin in the Treatment of Patients With Acute Venous Thromboembolism: Results of a Meta-Analysis. *The American Journal of Medicine*, 1996; Volume 100: 269-277.

[46] - Jeffrey I. Weitz, Mark Crowther. Direct thrombin inhibitors. *Thrombosis Research*, 2002; Volume 106: 275–284.

[47] - Andreas Greinacher, Theodore E. Warkentin. The direct thrombin inhibitor hirudin. *Thrombosis and Haemostasis*, 2008; Volume 99: 819–829.

[48] - Infomed – Detalhes do medicamento [homepage na internet]. Infarmed; c2014. [Citado 28 de setembro 2014]. Disponível em: [http://www.infarmed.pt/infomed/detalhes.php?med\\_id=30219&dci=bGVwaXJlZGluYQ==&nome\\_comer=&dosagem=&cnpem=&chnm=&forma\\_farmac=&atc=&disp=&estado\\_aim=&pesquisa\\_titular=&cft=&grupo\\_produto=&pagina=1](http://www.infarmed.pt/infomed/detalhes.php?med_id=30219&dci=bGVwaXJlZGluYQ==&nome_comer=&dosagem=&cnpem=&chnm=&forma_farmac=&atc=&disp=&estado_aim=&pesquisa_titular=&cft=&grupo_produto=&pagina=1)

[49] – Refludan [homepage na internet]. European Medicines Agency; c2014, [Citado 28 de setembro 2014]. Disponível em:

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000122/human\\_med\\_001020.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000122/human_med_001020.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)

[50] - Bengt I. Eriksson, Steffan Ekman, Siv Lindbratt, Markus Baur, Doris Bach, Carstentørholm, Peter Kålebo, Philippe Close. Prevention of Thromboembolism with Use of Recombinant Hirudin. Results of a Double-Blind, Multicenter Trial Comparing the Efficacy of Desirudin (Revasc) with That of Unfractionated Heparin in Patients Having a Total Hip Replacement. *J Bone Joint Surg Am*, 1997; Volume 79(3):326-33.

[51] - Bengt I. Eriksson, Peer Wille-Jørgensen, Peter Kålebo, Patrick Mouret, Nadia Rosencher, Peter Bösch, Markus Baur, Steffan Ekman, Doris Bach, Siv Lindbratt, and Philippe Close. A comparison of recombinant hirudin with a low-molecularweight heparin to prevent thromboembolic complications after total hip replacement. *The New England Journal of Medicine*, 1997; Volume 337: 1329-1335.

[52] - Infomed – Detalhes do medicamento [homepage na internet]. Infarmed; c2014. [Citado 28 de setembro 2014]. Disponível em: [http://www.infarmed.pt/infomed/detalhes.php?med\\_id=7534&dci=ZGVzaXJ1ZGluYQ==&nome\\_comer=&dosagem=&cnpem=&chnm=&forma\\_farmac=&atc=&disp=&estado\\_aim=&pesquisa\\_titular=&cft=&grupo\\_produto=&pagina=1](http://www.infarmed.pt/infomed/detalhes.php?med_id=7534&dci=ZGVzaXJ1ZGluYQ==&nome_comer=&dosagem=&cnpem=&chnm=&forma_farmac=&atc=&disp=&estado_aim=&pesquisa_titular=&cft=&grupo_produto=&pagina=1)

[53] - Timothy D. Gladwell, Bivalirudin: A Direct Thrombin Inhibitor. *Clinical Therapeutics*, 2002; Volume. 24: 38-58.

[54] - J S Ginsberg, M T Nurmohamed, M Gent, B MacKinnon, J Sicurella, P Brill-Edwards, M N Levine, A A Panju, P Powers and P Stevens. Use of Hirulog in the prevention of venous thrombosis after major hip or knee surgery. *Circulation*, 1994; Volume 90:2385-2389.

[55] - Kate McKeage and Greg L. Ploske. Argatroban. *Drugs*, 2001; Volume 61 (4): 515-522.

[56] - Anne Marie L. Inglis, Sunita B. Sheth, Marcie J. Hursting, David M. Tenero, Alison M. Graham, and Robert A. Diccico. Investigation of the interaction between argatroban and acetaminophen, lidocaine, or digoxin. *American Society of Health-System Pharmacists*, 2002; Volume 59: 1258-1266.

[57] - Suzanne K. Swan, and Marcie J. Hursting. The Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Argatroban: Effects of Age, Gender, and Hepatic or Renal Dysfunction. *Pharmacotherapy*, 2000; Volume 20(3):318–329.

[58] - Bruce E. Lewis, Diane E. Wallis, Fred Leya, Marcie J. Hursting, John G. Kelton. Argatroban anticoagulation in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Arch Intern Med*, 2003; Volume 163:1849-1856.

[59] - Drug Approval Package Acova (Argatroban) Injection [homepage na internet] Food and Drugs Administration; c2014. [Citado 28 de setembro 2014]. Disponível em: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2000/20-883\\_Acova.cfm](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2000/20-883_Acova.cfm)

[60] - Jack Ansell, Jack Hirsh, Leon Poller, Henry Bussey, Alan Jacobson, and Elaine Hylek. The Pharmacology and Management of the Vitamin K Antagonists. Chest, 2004; Volume 126 Suppl. 204–233.

[61] - Pedro Marques da Silva. Velhos e novos anticoagulantes orais. Perspetiva farmacológica. Revista Portuguesa de Cardiologia, 2012; Volume 31Supl 6-16

[62] - Valentine KA, Hull RD. Therapeutic use of warfarin. UpToDate, 2011. [http://www.uptodate.com/contents/therapeutic-useof-warfarin?source=search\\_result&search=warfarin&selectedTitle=4%7E150](http://www.uptodate.com/contents/therapeutic-useof-warfarin?source=search_result&search=warfarin&selectedTitle=4%7E150).

[63] - European Heart Rhythm Association and European Association for Cardio-Thoracic Surgery. Guidelines for the management of atrial fibrillation. European Heart Journal, 2010; 15.

[64] - David J. Ellis, Mohammed Haris Usman, Peter G. Milner, Daniel M. Canafax and Michael D. Ezekowitz. The First Evaluation of a Novel Vitamin K Antagonist, Tecarfarin (ATI-5923), in Patients With Atrial Fibrillation. Circulation, 2009; Volume 120:1029-1035

[65] - S. Scott Bowersox, Daniel Canafax, Pascal Druzgala, Peter Milner, Jeffrey I. Weitz. Antithrombotic Activity of the Novel Oral Anticoagulant, Tecarfarin [Sodium 3-[4-((1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-methylpropan-2-yloxy) carbonyl) benzyl]-2-oxo-2H-chromen-4-olate] in Animal Models. Thrombosis Research, 2010; Volume 126:383–388

[66] - Linda M. Bavisotto, David J. Ellis, Peter G. Milner, Daniel L. Combs, Ian Irwin, and Daniel M. Canafax. Tecarfarin, a Novel Vitamin K Reductase Antagonist, Is Not Affected by CYP2C9 and CYP3A4 Inhibition Following Concomitant Administration of Fluconazole in Healthy Participants. Journal of Clinical Pharmacology, 2011; Volume 51:561-574

[67] - Mark Sanford and Greg L. Plosker. Dabigatran Etextilate. Drugs, 2008; Volume 68: 1699-1709.

[68] - Joachim Stangier, Karin Rathgen, Hildegard Stähle, Dietmar Gansser and Willy Roth. The pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatran etexilate, a new oral direct thrombin inhibitor, in healthy male subjects British Journal of Clinical Pharmacology, 2007; Volume 64: 292–303

[69] - Bengt L Eriksson, Daniel J. Quinlan and Jeffrey L Weitz. Comparative Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of Oral Direct Thrombin and Factor Xa Inhibitors in Development. Clinical Pharmacokinetics, 2009; Volume 48: 1-22

[70] - European Medicines Agency. European Medicines Agency updates on safety of Pradaxa. 2011.

[71] - Sam Schulman, Clive Kearon, Ajay K. Kakkar, Patrick Mismetti, Sebastian Schellong, Henry Eriksson, David Baanstra, Janet Schnee, and Samuel Z.

Goldhaber. Dabigatran versus Warfarin in the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. *New England Journal of Medicine*, 2009; Volume 361:2342-52

[72] - Adam Lee, Rohan Rajaratnam. The Current and Future Role of the Novel Oral Anticoagulants—Indications Beyond Atrial Fibrillation. *Heart, Lung and Circulation*, 2014; Volume 23: 2–9

[73] - Stuart J. Connolly, Michael D. Ezekowitz, Salim Yusuf, John Eikelboom, Jonas Oldgren, Amit Parekh, Janice Pogue, Paul A. Reilly, Ellison Themeles, Jeanne Varrone, Susan Wang, Marco Alings, Denis Xavier, Jun Zhu, Rafael Diaz, Basil S. Lewis, Harald Darius, Hans-Christoph Diener, Campbell D. Joyner, Lars Wallentin, and the RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*, 2009; Volume 361:1139-51.

[74] - Stephen H. McKellar, Stuart Abel, Christopher L. Camp, Rakesh M. Suri, Mark H. Erath, and Hartzell V. Schaff. Effectiveness of dabigatran etexilate for thromboprophylaxis of mechanical heart valves. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2011; Volume 141:1410-6.

[75] - John W. Eikelboom, Stuart J. Connolly, Martina Brueckmann, Christopher B. Granger, Arie P. Kappetein, Michael J. Mack, Jon Blatchford, Kevin Devenny, Jeffrey Friedman, Kelly Guiver, Ruth Harper, Yasser Khder, Maximilian T. Lobmeyer, Hugo Maas, Jens-Uwe Voigt, Maarten L. Simoons, and Frans Van de Werf, for the REALIGN Investigators. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Mechanical Heart Valves. *New England Journal of Medicine*, 2013; Volume 369:1206-14.

[76] - Pradaxa [homepage na internet]. European Medicines Agency; c2014, [Citado 28 de setembro 2014]. Disponível em: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000829/human\\_med\\_000981.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000829/human_med_000981.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)

[77] - E. Perzborn, J. Strassburger, A. Wilmen, J. Pohlmann, S. Roehrig, K - H. Schlemmer and A. Straub. In vitro and in vivo studies of the novel antithrombotic agent BAY 59-7939—an oral, direct Factor Xa inhibitor. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2005; Volume 3: 514–521.

[78] - Dagmar Kubitzka, Michael Becka, Georg Wensing, Barbara Voith, Michael Zuehlsdorf. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of BAY 59-7939—an oral, direct Factor Xa inhibitor—after multiple dosing in healthy male subjects. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 2005; Volume 61: 873–880

[79] - Xarelto®: Summary of Product Characteristics. Bayer; c2013, [Citado 28 de setembro 2014] Disponível em: <http://www.xarelto.com/en/information-on-xarelto/summary-of-product-characteristics/>

[80] - Wolfgang Mueck, Stephan Schwerts and Jan Stampfuss. Rivaroxaban and other novel oral anticoagulants: pharmacokinetics in healthy subjects, specific patient populations and relevance of coagulation monitoring. *Thrombosis Journal*, 2013; Volume 11.

[81] - Meyer Michel Samama. The mechanism of action of rivaroxaban – an oral, direct Factor Xa inhibitor – compared with other anticoagulants. *Thrombosis Research*, 2011; Volume 127:497–504

[82] - Dagmar Kubitzka, Michael Becka, Wolfgang Mueck, and Michael Zuehlsdorf. Safety, Tolerability, Pharmacodynamics, and Pharmacokinetics of Rivaroxaban—an Oral, Direct Factor Xa Inhibitor—Are Not Affected by Aspirin. *Journal of Clinical Pharmacology*, 2006; Volume 46:981-990

[83] - Bengt I. Eriksson, Lars C. Borris, Richard J. Friedman, Sylvia Haas, Menno V. Huisman, Ajay K. Kakkar, Tiemo J. Bandel, Horst Beckmann, Eva Muehlhofer, Frank Misselwitz, and William Geerts. Rivaroxaban versus Enoxaparin for Thromboprophylaxis after Hip Arthroplasty. *The New England Journal of Medicine*, 2008; Volume 358:2765-75

[84] - Alexander G G Turpie, Michael R Lassen, Bruce L Davidson, Kenneth A Bauer, Michael Gent, Louis M Kwong, Fred D Cushner, Paul A Lotke, Scott D Berkowitz, Tiemo J Bandel, Alice Benson, Frank Misselwitz, William D Fisher. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4): a randomised trial. *Lancet*, 2009; Volume 373: 1673–80

[85] - Xarelto [homepage na internet]. European Medicines Agency; c2014, [Citado 28 de setembro 2014]. Disponível em: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000944/human\\_med\\_001155.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000944/human_med_001155.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)

[86] - Nirmala Raghavan, Charles E. Frost, Zhigang Yu, Kan He, Haiying Zhang, W. Griffith Humphreys, Donald Pinto, Shiangyuan Chen, Samuel Bonacorsi, Pancras C. Wong, and Donglu Zhang. Apixaban Metabolism and Pharmacokinetics after Oral Administration to Humans. *Drug Metabolism and Disposition*, 2008; Vol. 37: 74-81.

[87] - Christopher B. Granger, John H. Alexander, John J.V. McMurray, Renato D. Lopes, Elaine M. Hylek, Michael Hanna, Hussein R. Al-Khalidi, Jack Ansell, Dan Atar, Alvaro Avezum, M. Cecilia Bahit, Rafael Diaz, J. Donald Easton, Justin A. Ezekowitz, Greg Flaker, David Garcia, Margarida Geraldes, Bernard J. Gersh, Sergey Golitsyn, Shinya Goto, Antonio G. Hermosillo, Stefan H. Hohnloser, John Horowitz, Puneet Mohan, Petr Jansky, Basil S. Lewis, Jose Luis Lopez-Sendon, Prem Pais, Alexander Parkhomenko, Freek W.A. Verheugt, Jun Zhu, and Lars Wallentin. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *The New England Journal of Medicine*, 2011; Volume 365:981-92

[88] - Stuart J. Connolly, John Eikelboom, Campbell Joyner, Hans-Christoph Diener, Robert Hart, Sergey Golitsyn, Greg Flaker, Alvaro Avezum, Stefan H. Hohnloser, Rafael Diaz, Mario Talajic, Jun Zhu, Prem Pais, Andrzej Budaj, Alexander Parkhomenko, Petr Jansky, Patrick Commerford, Ru San Tan, Kui-Hian Sim, Basil S. Lewis, Walter Van Mieghem, Gregory Y.H. Lip, Jae Hyung Kim, Fernando Lanas-Zanetti, Antonio Gonzalez-Hermosillo, Antonio L. Dans, Muhammad Munawar, Martin O'Donnell, John Lawrence, Gayle Lewis, Rizwan Afzal, and Salim Yusuf. Apixaban in

Patients with Atrial Fibrillation. The new england journal of medicine, 2011; Volume 364:806-17

[89] - Eliquis [homepage na internet]. European Medicines Agency; c2014, [Citado 28 de setembro 2014]. Disponível em: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002148/human\\_med\\_001449.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002148/human_med_001449.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)

[90] - Jawed Fareed, Indermohan Thethi and Debra Hoppensteadt. Old Versus New Oral Anticoagulants: Focus on Pharmacology. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol., 2012; Volume 52:79–99

[91] - A John Camm, Henri Bounameaux. Edoxaban: a new oral direct factor xa inhibitor. Drugs, 2011; Volume 71:1503-26

[92] – First market approval in Japan for LIXIANA(®) (Edoxaban). [Página na internet] Daiichi Sankyo; c2014 [Atualizado 10 de Janeiro de 2014; Citado 28 de setembro de 2014]. Disponível em: <http://www.daiichi-sankyo.eu/media/european-news/news-detail/article/first-market-approval-in-japan-for-lixianaR-edoxaban.html>

[93] – Daiichi Sankyo Submits SAVAYSA(TM) (edoxaban) Tablets New Drug Application to the U.S. FDA for Once-Daily Use for Stroke Risk Reduction in Atrial Fibrillation and for the Treatment and Prevention of Recurrence of Venous Thromboembolism. [Página na internet] Daiichi Sankyo; c2014. [Atualizado 10 de Janeiro de 2014; Citado 28 de setembro de 2014]. Disponível em: [http://www.daiichisankyo.com/media\\_investors/media\\_relations/press\\_releases/detail/006065.html](http://www.daiichisankyo.com/media_investors/media_relations/press_releases/detail/006065.html)

[94] – Daiichi Sankyo Submits Edoxaban Marketing Authorization Application to the EMA for Once-Daily Use for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation and for the Treatment and Prevention of Recurrence of Venous Thromboembolism. Daiichi Sankyo; c2014 [Atualizado 10 de Janeiro de 2014; Citado 28 de setembro de 2014]. Disponível em: [http://www.daiichisankyo.com/media\\_investors/media\\_relations/press\\_releases/detail/006062.html](http://www.daiichisankyo.com/media_investors/media_relations/press_releases/detail/006062.html)

[95] - Betrixaban: FXa Inhibitor. Portola Pharmaceuticals; c2014 [Citado 28 de setembro de 2014]. Disponível em: <http://www.portola.com/clinical-development/betrixaban-fxa-inhibitor/>

[96] - A. Y. Y. Lee and G. P. Vlasuk. Recombinant nematode anticoagulant protein c2 and other inhibitors targeting blood coagulation factor VIIa/tissue factor. Journal of Internal Medicine, 2003; Volume 254:313–321

[97] - Agnes Lee, Giancarlo Agnelli, Harry Büller, Jeffrey Ginsberg, John Heit, William Rote, George Vlasuk Lorrie Costantini, Jim Julian, Philip Comp, Jan van der Meer, Franco Piovella, Gary Raskob and Michael Gent. Dose-Response Study of Recombinant Factor VIIa/Tissue Factor Inhibitor Recombinant Nematode Anticoagulant Protein c2 in Prevention of Postoperative Venous Thromboembolism in Patients Undergoing Total Knee Replacement. Circulation, 2001; Volume 104:74-78

[98] - S . Moll, C. Lindley, S . Pescatore, D. Morrison, K. Tsuruta, M. Mohri, M. Serada, M. Sata, H. Shimizu, K. Yamada and G. C. White II. Phase I study of a novel recombinant human soluble thrombomodulin, ART-123. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2004; Volume 2: 1745–1751

[99] - C. Kearon, P. Comp, J . Douketis, R. Royds, K. Yamada and M. Gent. Dose–response study of recombinant human soluble thrombomodulin (ART-123) in the prevention of venous thromboembolism after total hip replacement. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2005; Volume 3: 962–968

[100] - E . J . Su, M. Geyer, M. Wahl, K. Mann, D. Ginsburg, H. Brohmann, K. U. Petersen and D. A. Lawrence. The thrombomodulin analog Solulin promotes reperfusion and reduces infarct volume in a thrombotic stroke model. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2011; Volume 9: 1174–1182

[101] – In drug development, you must know more than science. Asahi Kasei Pharma America. [Citado 28 de setembro de 2014]. Disponível em: <http://www.akpamerica.com/products.htm>

[102] – Caramona, M. Normas de Orientação Terapêutica. In: Vitória I, Teixeira M, Alcobia A, Almeida P, Horta R, Reis L. *Ordem dos farmacêuticos*, 2011. p. 50-57;

[103] - Venous thromboembolism: reducing the risk: Reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in patients admitted to hospital. [Página na internet]. National Institute for Health and Care Excellence, c2014. [Citado a 12 de Março de 2014]. Disponível em: <http://publications.nice.org.uk/venous-thromboembolism-reducing-the-risk-cg92/guidance#medical-patients>

[104] - Profilaxia do Trombo Embolismo Venoso em Ortopedia Norma nº 026/2012. [Página na internet]. Direcção-Geral da Saúde, c2014. [Citado 15 de Março de 2014]. Disponível em: <http://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0262012-de-27122012-png.aspx>

[105] - Cristina Amaral, Lina Miranda, Cristiana Fonseca, Jorge Reis. *Recomendações para Profilaxia do Tromboembolismo Venoso em Anestesia e Cirurgia no Doente Adulto: Recomendações Peri - operatórias para Profilaxia do Tromboembolismo Venoso*. Sociedade Portuguesa de Anestesiologia, 2014

[106] - Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Other cardiac causes of systemic embolism. Antithrombotics: indications and management. Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2013. p. 28-29.

[107] - D. Keeling, T. Baglin, C. Tait, H. Watson, D. Perry, C. Baglin, S. Kitchen, M. Makris. *Guidelines on oral anticoagulation with warfarin - fourth edition*. 2013; Volume 154: 312-313.

[108] - European Society of Cardiology e European Association for Cardio-Thoracic Surgery. *Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012)*. *European Heart Journal*, 2012; Volume 33: 2451–2496

[109] - John W. Eikelboom, Stuart J. Connolly, Martina Brueckmann, Christopher B. Granger, Arie P. Kappetein, Michael J. Mack, Jon Blatchford, Kevin Devenny, Jeffrey Friedman, Kelly Guiver, Ruth Harper, Yasser Khder, Maximilian T. Lobmeyer, Hugo Maas, Jens-Uwe Voigt, Maarten L. Simoons, and Frans Van de Werf, for the RE-ALIGN Investigators. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Mechanical Heart Valves. *New England Journal of Medicine*, 2013; Volume 369:1206-14.

[110] - Venous thromboembolic diseases: the management of venous thromboembolic diseases and the role of thrombophilia testing. [Homepage na internet]. National Institute for Health and Care Excellence, c2014. [Citado 12 de março de 2014]. Disponível em: <http://publications.nice.org.uk/venous-thromboembolic-diseases-the-management-of-venous-thromboembolic-diseases-and-the-role-of-cg144/guidance#treatment-2>

[111] - Carlos Aguiar, Mário Espiga de Macedo, João de Sousa, José Ferro, Isabel Lestro Henriques, Vanessa Rodrigues, Rui César das Neves. *Terapêutica Antitrombótica da Fibrilhação Auricular*. Coordenação Nacional para as Doenças Cardiovasculares, 2009.

[112] - Stroke: Diagnosis and initial management of acute stroke and transient ischaemic attack (TIA). [Homepage na internet]. National Institute for Health and Care Excellence, c2014. [Citado 12 de março 2014] Disponível em: <http://publications.nice.org.uk/stroke-cg68/guidance#pharmacological-treatments-for-people-with-acute-stroke>

[113] - J. Guimar, A. Jos. *Anticoagulação Ambulatorial*. 2007; Volume 27(1): 7-8.

[114] - The National Collaborating Centre for Chronic Conditions, Atrial Fibrillation National clinical guideline for management in primary and secondary care. 2006; 91-104.

[115] - Stanley G. Rockson, Gregory W. Albers. Comparing the Guidelines: Anticoagulation Therapy to Optimize Stroke Prevention in Patients With Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*, 2004; Volume 43:929-935

[116] - European Society of Cardiology e European Association for Cardio-Thoracic Surgery. Guidelines for the management of atrial fibrillation. *European Heart Journal*, 2010.

[117] - D. Warwick, O. E. Dahl, W. D. Fisher. Orthopaedic thromboprophylaxis, limitations of current guidelines. *The Journal of Bone and Joint Surgery*, 2008; Volume 90:127-132.