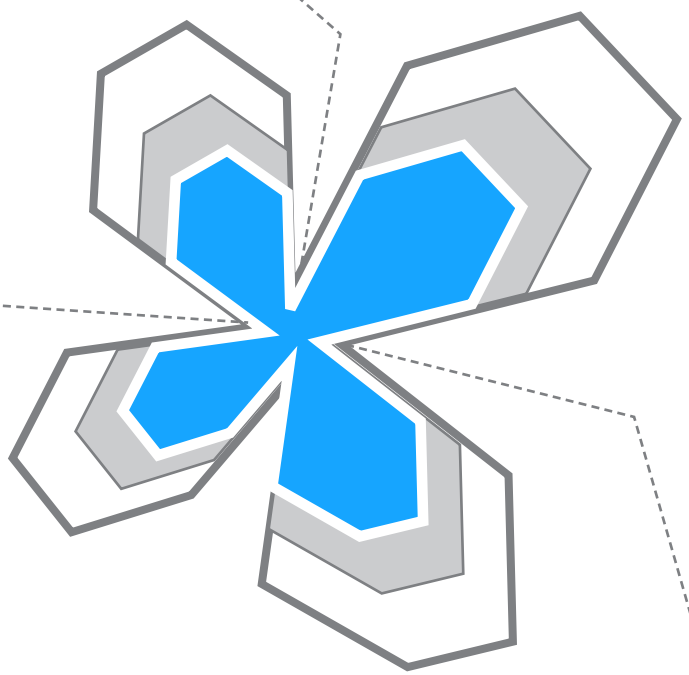
Cuidados Intermédios

em perspectiva

C.I.P. | dezembro 2015 | Volume VII

- ANTICOAGULANTES ORAIS DIRETOS
  Uma Revisão da Literatura
- HIPOCOAGULAÇÃO ORAL PÓS SÍNDROME CORONÁRIO AGUDO
  Há lugar para os anticoagulantes orais não - Antagonistas da vitamina K?
- COAGULOPATIA NA CIRROSE
  A mudança do paradigma



www.acimed.net

INDICE

CUIDADOS INTERMÉDIOS
EM PERSPECTIVA

ACIM

dezembro 2015 | Volume 7 | página 1 - 22

EDITORIAL
Diana Valadares 1

• Anticoagulantes orais diretos: Uma revisão da literatura
Luísa Regadas e Ana Isabel Spínola 3

• Hipocoagulação oral Pós Síndrome Coronário Agudo: Há Lugar para os Anticoagulantes Orais não - Antagonistas da Vitamina K ?
Catarina Gomes 14

• Coagulopatia na cirrose – a mudança do paradigma
Filipe Nery 18

ISSN: 2183 - 1599

Editor-chefe | Diana Valadares

Editores Associados | Pedro Vita, Alexandre Pinto, Arlindo Guimas, Filipe Nery, Graziela Carvalheiras

Arranjo e Design Gráfico | José Oliveira

Conteúdo WEB | Pedro Marcos

Edição ACIM | Associação de Cuidados Intermédios Médicos

Associação de Cuidados Intermédios Médicos

CUIDADOS INTERMÉDIOS
EM PERSPECTIVA

Cuidados Intermédios em Perspectiva sempre foi um local de difusão de conhecimento do doente agudo por parte de especialistas e internos de formação específica através da escrita de casos clínicos e de artigos originais.

Esta novo número da revista "Cuidados Intermédios em Perspectiva VII" muda um pouco a sua trajetória continuando a ser semestral, mas tendo um tema central em cada número, em que peritos das diversas áreas expressam as suas opiniões sob forma de artigos originais de forma transversal.

Esta edição é dedicada à hipocoagulação oral - os novos fármacos e a sua aplicabilidade, no síndrome coronário agudo e na cirrose hepática.

Espero que seja uma nova etapa e era na comunidade cientifica.

Bom ano!

A editora chefe,

Diana Valadares

www.acimed.net

ARTIGO ORIGINAL

CUIDADOS INTERMÉDIOS
EM PERSPECTIVA

Anticoagulantes orais diretos: Uma revisão da literatura

Luísa Regadas[1], Ana Isabel Spínola[2]

[1,2]Serviço de Hematologia Clínica, Centro Hospitalar do Porto, E.P.E

[1] lrf1955@gmail.com

RESUMO

Os anticoagulantes orais diretos (AODs) representam um importante avanço na tromboprofilaxia de doentes com fibrilação auricular não valvular e doentes submetidos a cirurgias ortopédicas e no tratamento agudo e crónico do tromboembolismo venoso.

Com uma semivida curta e dispensando a monitorização regular, os AODs relevaram ser uma alternativa útil aos anticoagulantes dicumarínicos. Contudo, a dependência da eliminação renal, as interações farmacológicas e a ausência de um antídoto continuam a constituir uma limitação relevante.

Os testes de rastreio da coagulação são sensíveis mas pouco específicos em relação aos AODs, não sendo portanto úteis na sua monitorização clínica e laboratorial. Propõe-se o recurso a testes laboratoriais mais específicos, concretamente o tempo de trombina diluída e o Hemoclot aplicados aos inibidores diretos da trombina e a atividade anti-Xa aplicada aos inibidores diretos do factor Xa.

A substituição e suspensão dos AODs baseia-se na sua farmacocinética , de acordo com a qual há recomendações concretas para diferentes cenários cirúrgicos.

As complicações hemorrágicas associadas aos AODs têm sido alvo de debate aceso, sobretudo devido à indisponibilidade de antídotos que garantam a reversão imediata do seu efeito. A utilização de agentes hemostáticos demonstrou-se pouco previsível e com benefício clínico duvidoso, estando em investigação antagonistas diretos que garantam uma maior segurança e rapidez de atuação.

Este artigo propõe-se rever conceitos atuais relativos às indicações, farmacocinética, farmacodinâmica, monitorização laboratorial, gestão em contextos clínicos específicos e potencial de reversão dos AODs.

INTRODUÇÃO

Os antagonistas da vitamina K (AVK), a Varfarina e o Acenocumarol, foram os primeiros anticoagulantes e, até há poucos anos, os únicos disponíveis para administração oral. As suas principais vantagens são a eficácia e tolerabilidade, a existência de antídoto eficaz e a experiência prolongada acumulada; entre as suas limitações contam-se a estreita janela terapêutica, a interferência da dieta e fármacos e a necessidade de controlo terapêutico regular.

Na tentativa de melhorar o perfil dos anticoagulantes orais, nos últimos anos surgiram os anticoagulantes orais diretos (AOD) – inibidores diretos do FXa e inibidores diretos da trombina. Com eficácia comprovada, não requerem controlo terapêutico regular e a sua absorção não é significativamente alterada pela dieta, mas têm limitações decorrentes da interferência da função renal e hepática, das interações farmacológicas múltiplas e da indisponibilidade de antídotos específicos eficazes.

Uma das indicações para o uso dos AOD é a profilaxia da embolia sistémica nos doentes com fibrilação auricular (FA) não valvular (risco de acidente vascular cerebral (AVC) cerca de 5 vezes maior). Com a atualização do índice de $CHADS_2$ para CHA_2DS_2VASc, que seleciona melhor os doentes de verdadeiro baixo risco, o número de casos de FA não valvular com indicação para anticoagulação aumentou, representando atualmente 6 milhões de pessoas nos EUA e 1 a 2% da população geral. [1] Outra indicação para o uso dos AOD é a prevenção de tromboembolismo venoso (TEV) na população com risco aumentado, constituindo cerca de 1 milhão de pessoas nos EUA atualmente e prevendo-se um aumento para o dobro em 2050. [1]

O acima exposto justifica que nos último anos tenham sido publicados estudos de fase 3 incluindo >70.000 doentes com FA não valvular que avaliaram a anticoagulação oral com os quatro AOD disponíveis. Destes, três encontram-se aprovados e são regularmente prescritos em vários países.

Este artigo pretende rever aspetos fundamentais relativos aos AOD disponíveis (Dabigatrano, Rivaroxabano, Apixabano, Edoxabano) e discutir pontos controversos quanto à sua aplicação, monitorização e reversão.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O fundamento subjacente ao aparecimento dos AOD é o de fármacos com uma farmacocinética favorável, capazes de ligação direta à região ativa da trombina (FIIa) e do factor Xa (FXa).

A dependência dos AOD da eliminação renal, em diferentes magnitudes, tem sido uma preocupação desde o seu aparecimento. Todos os estudos demonstraram um aumento do risco hemorrágico associado à insuficiência renal moderada, tal como verificado com a Varfarina. As principais características farmacocinéticas e farmacodinâmicas dos quatro AOD disponíveis estão descritas na Tabela 1, em paralelo com o AVK usado como comparador na maioria dos estudos.

A semivida dos AOD é mais curta do que a dos AVK e, por isso, a reversão do seu efeito é mais rápida. Entre os AOD, o Dabigatrano é o agente com maior dependência da eliminação renal (80%). Os antagonistas diretos do FXa apresentam excreção renal <50% e, como tal, exigem apenas ajuste de dose em situações de insuficiência renal grave.

As interações farmacológicas dos AOD podem estar relacionadas com o citocromo P450 (CYP450) no caso do Rivaroxabano e do Apixabano, e com a glicoproteína P (P-gp) em todos eles, o que implica restrição ou mesmo contraindicação de alguns dos inibidores da P-gp (amiodarona, verapamil, quinidina, cetoconazol, itraconazol, dronedarona, ciclosporina, tacrolímus, claritromicina e ticagrelor), indutores da P-gp (rifampicina, infusão de ***Hypericum perforatum***, carbamazepina e fenitoína) e outros fármacos que interferem com a P-gp (ritonavir).

INDICAÇÕES APROVADAS

Os AOD Dabigatrano, Rivaroxabano e Apixabano estão aprovados para a prevenção primária do AVC na FA não valvular, a tromboprofilaxia de doentes submetidos a artroplastia total da anca e do joelho e o tratamento e prevenção secundária do TEV. Recentemente, o Edoxabano foi aprovado para a prevenção primária do AVC na FA não valvular e no tratamento do TEV.

Dabigatrano

A eficácia e segurança do Dabigatrano em diferentes situações clínicas foram avaliadas em vários estudos de fase 3, resumidos na Tabela 2.

Na prevenção primária do AVC nos doentes com FA não valvular, o RE-LY (Dabigatrano 110mg 2 vezes/dia e 150mg 2 vezes/dia versus Varfarina para razão normalizada internacional (RNI) 2-3) demonstrou uma eficácia equivalente com menor risco de hemorragia major para o Dabigatrano 110mg ***versus*** Varfarina e eficácia superior à Varfarina com igual risco de hemorragia major para o Dabigatrano 150mg. [9]

No tratamento do TEV, o RE-COVER (6 meses de Dabigatrano 150mg 2 vezes/dia versus Varfarina para RNI alvo, após período inicial de heparina de baixo peso molecular (HBPM)) demonstrou não inferioridade do Dabigatrano na prevenção de eventos

	Varfarina (VARFINE®)	Dabigatrano (PRADAXAR®)	Rivaroxabano (XARELTO®	Apixabano (ELIQUIS®)	Edoxabano (LIXIANA®, SAVAYSA®)
Mecanismo de acção	antagonista da vitamina K	inibidor direto do FIIa		inibidor direto do FXa	
Semivida	37-40h	12-17h	5-13h	9-14h	9-11h
Pico de concentração plasmática	2-8h	2-3h	2-4h	3-4h	1-2h
Bio disponibilidade (via oral)	100%	6%	100% se ≤10mg, <100% se >10mg	50%	62%
Eliminação renal	92% (após metabolização hepática)	80%	33%	27%	50%
Ligação às proteínas plasmáticas	99% (sobretudo à albumina)	35%	92-95% (sobretudo à albumina)	87%	55%
Posologia (dependente da indicação e ClCr)	ajustada ao RNI alvo	2x/dia 75, 110, 150mg	1 ou 2x/dia 2.5, 15, 20mg	2x/dia 2.5, 5mg	1x/dia 15, 30, 60mg
Interação com o CYP (inibição, indução ou substrato)	sim	não	sim	sim	não
Interação com a P-gp	não	sim	sim	sim	sim
Relação com os alimentos	interferência na absorção	atraso na absorção se refeição com gorduras (sem diminuição)	alimentos necessários para a absorção de doses >10mg	desconhece-se interferência dos alimentos	sem interferência na absorção

Tabela 1 - Características Farmacológicas dos AVK e AOD. [2-8] FIIa: fator II ativado; FXa: fator X ativado; ClCr: depuração da creatinina; CYP: citocromo P450; P-gp: glicoproteína P.

Indicação	DABIGATRANO	RIVAROXABANO	APIXABANO	EDOXABANO
FA não valvular	RE-LY (n=18.113), comparação com Varfarina	ROCKET-AF (n=14.264), comparação com Varfarina	ARISTOTLE (n=18.201), comparação com Varfarina AVERROES (n=5.599), comparação com Aspirina	ENGAGE AF (n=21.105), comparação com Varfarina
Tromboprofilaxia primária em doente ortopédico	RE-MODEL (n=20.176), RE-NOVATE (n=3.494), RE-MOBILIZE (n=2.615), comparação com Enoxaparina	RECORD 1-4 (n=4.541; n=2.509; n=2.531; n=3.148), comparação com Enoxaparina	ADVANCE-1, 2 e 3 (n=3.195; n=1.973; n=5.407), comparação com Enoxaparina	
Tromboprofilaxia primária em doente médico		MAGELLAN (n=8.101), comparação com Enoxaparina	ADOPT (n=6.500), comparação com Enoxaparina	
Tratamento do TEV agudo	RE-COVER (n=2.564), comparação com Varfarina após fase inicial com Enoxaparina	EINSTEIN (n=3.449), EINSTEIN-PE (n=4.832), comparação com AVK após fase inicial com Enoxaparina	AMPLIFY (n=5.395), comparação com Varfarina após fase inicial com Enoxaparina	Hokusai-VTE (n=8.292), comparação com Varfarina após fase inicial com Enoxaparina
Prevenção secundária de TEV	REMEDY, RECOVER II (n=4.500), comparação com placebo (antes de selecionados para estudo todos os doentes foram tratados com anticoagulação por 6 a 18 meses)	EINSTEIN-extension (n=1.196), comparação com placebo (antes de selecionados para estudo todos os doentes foram tratados com anticoagulação por 6 a 12 meses)	AMPLIFY-EXT (n=2.482), comparação com placebo (antes de selecionados para estudo todos os doentes foram tratados com anticoagulação por 6 a 12 meses)	

Tabela 2 - Ensaios clínicos que conduziram à aprovação dos Anticoagulantes Orais Diretos (AOD). FA: fibrilação auricular; TEV: tromboembolismo venoso.

trombóticos recorrentes e menor incidência global de complicações hemorrágicas com o AOD. [10]

Três ensaios clínicos de fase 3 integrados no RE-VOLUTION (RE-MODEL, RE-MOBILIZE e RE-NOVATE) apresentaram dados sobre a eficácia e segurança do Dabigatrano na prevenção primária do TEV após cirurgia ortopédica. Estes estudos de não inferioridade tinham como objetivo primário avaliar a recorrência do TEV assintomático e sintomático e tromboembolismo pulmonar não-fatal. [11]

Nos doentes submetidos a artroplastia do joelho, O RE-MODEL (estudo europeu, Dabigatrano 150mg/dia e 220mg/dia com início 1 a 4 horas após a cirurgia em metade da dose e continuação com dose plena por 6 a 10 dias versus HBPM 40mg/dia com início no dia anterior à cirurgia) [12] e o RE-MOBILIZE (estudo norte-americano, Dabigatrano 150mg/dia e 220mg/dia versus HBPM 2 vezes/dia com início na manhã seguinte à cirurgia e continuação por 13 dias) [13] obtiveram resultados discrepantes. A incidência de eventos trombóticos ou morte foi de 37,7% para a HBPM, 36,4% para o Dabigatrano 220mg/dia e 40,5% para o Dabigatrano 150mg/dia no RE-MODEL e de 25,3% com HBPM, 31,1% com Dabigatrano 220mg/dia e 33,7% com Dabigatrano 150mg/dia no RE-MOBILIZE. A incidência de hemorragia major não diferiu entre o Dabigatrano e a HBPM nos dois estudos.

Na tromboprofilaxia primária da artroplastia total da anca, o europeu RE-NOVATE I e o norte-americano RE-NOVATE II (Dabigatrano 220mg/dia ou 150mg/dia com início em metade da dose 1 a 4 horas após a artroplastia total da anca versus HBPM 40mg/dia com início na tarde antes da cirurgia e continuada por 28 a 35 dias) [12,14] demonstraram a não inferioridade do Dabigatrano em ambas as doses no que diz respeito à incidência de TEV ou morte, com uma incidência de hemorragia major equivalente entre os 3 braços (Dabigatrano 220mg/dia 2.0%, Dabigatrano 150mg/dia 1.3% e HBPM 1.6%).

Rivaroxabano

Na prevenção primária do AVC ou embolia sistémica em doentes com FA não valvular com CHADS2 ≥2, o ROCKET-AF (Rivaroxabano 20mg/dia ou 15mg/dia (se ClCr 30-49mL/min.) e Varfarina para RNI 2-3) [15] demonstrou a não inferioridade do Rivaroxabano na prevenção de eventos trombóticos e a equivalência em termos da taxa global de eventos hemorrágicos e hemorrágicos major entre os dois agentes antitrombóticos, com vantagem para o Rivaroxabano no grupo específico das hemorragias intracranianas e hemorragias fatais.

No tratamento do TEV agudo, o EINSTEIN (Rivaroxabano 15mg 2 vezes/dia durante 3 semanas, seguido de aumento da dose para 20mg/dia, versus HBPM seguida de AVK (Varfarina ou Acenocumarol) durante 3, 6 e 12 meses) [16] demonstrou a não inferioridade do Rivaroxabano neste contexto, com incidência de complicações hemorrágicas semelhantes. Ressalva-se que os doentes sob AVK só apresentaram RNI terapêutico em 57.7% do tempo. O EINSTEIN-extension comparou a extensão de tratamento no TEV (após o tratamento standard para TEV com 6 a 12 meses de Rivaroxabano ou AVK, Rivaroxabano 20mg/dia versus placebo durante 6 a 12 meses adicionais) [16] e demonstrou maior eficácia do Rivaroxabano, sem aumento do risco de hemorragia fatal.

Propondo-se a avaliar doentes com embolia pulmonar com ou sem trombose venosa profunda (TVP), O EINSTEIN-PE [17] demonstrou novamente que o Rivaroxabano não é inferior à HBPM seguida de um AVK em termos de eficácia ou risco hemorrágico.

O papel do Rivaroxabano no cenário da tromboprofilaxia do doente cirúrgico ortopédico foi estudado nos ensaios clínicos RECORD 1 a 4. Os RECORD 1 e 2 (Rivaroxabano 10mg/dia com início 6 a 8 horas após a cirurgia versus HBPM 40mg/dia, em doentes submetidos a artroplastia total da anca) [18] e os RECORD 3 e 4 (Rivaroxabano 10mg/dia com início 6 a 8 horas após a cirurgia versus HBPM 40mg/dia ou 30mg 2 vezes/dia) [19] demonstraram, globalmente, que o Rivaroxabano neste contexto, quando comparado com a HBPM, pode reduzir o risco trombótico sem incremento do risco hemorrágico.

Na tromboprofilaxia prolongada em doentes hospitalizados com doença médica aguda, o MAGELLAN (placebo subcutâneo durante 10 dias com Rivaroxabano 10mg/dia durante 35 dias versus HBPM 40mg/dia durante 10 dias com placebo oral durante 35 dias) [20] demonstrou não inferioridade do Rivaroxabano ao 10.º dia e superioridade do Rivaroxabano ao 35º dia. Embora baixa, a incidência de hemorragia associada ao Rivaroxabano foi superior (ao 10.º dia: 2,8% versus 1,2%, p<0,001; ao 35.º dia: 4,1% versus 1,7%, p<0,001).

Apixabano

O Apixabano foi avaliado na prevenção primária do AVC em doentes com FA não valvular em dois ensaios clínicos, o AVERROES e o ARISTOTLE. O AVERROES (Apixabano 5mg 2 vezes/dia versus Aspirina 81-324 mg/dia em doentes com contraindicação para AVK) [21] e o ARISTOTLE (Apixabano 5mg 2 vezes/dia *versus* Varfarina para RNI 2-3) demonstraram superioridade do Apixabano, com um risco de eventos hemorrágicos superior relativamente à Aspirina (sem significado estatístico) e inferior relativamente à Varfarina.

Na prevenção do TEV agudo e/ou embolia pulmonar, o AMPLIFY (Apixabano 10mg 2 vezes/dia durante 7 dias seguido de redução da dose para 5mg 2 vezes/dia durante 6 meses *versus* estratégia convencional de HBPM seguida de Varfarina) [22] e a sua extensão AMPLIFY-EXT (Apixabano 2,5mg e 5mg 2 vezes/dia durante 12 meses versus placebo no prolongamento

da anticoagulação, em doentes previamente anticoagulados durante 6 a 12 meses por TEV agudo) [23] demonstraram que o Apixabano é pelo menos tão eficaz em ambas as posologias, sem aumento do risco hemorrágico.

Na tromboprofilaxia no doente ortopédico foram realizados 3 ensaios clínicos, os ADVANCE-1 e 2, incluindo doentes submetidos a artroplastia total do joelho, e o ADVANCE-3, incluindo doentes submetidos a artroplastia total da anca. O ADVANCE-1 (Apixabano 2,5mg 2 vezes/dia com início 12-24 horas após a cirurgia versus HBPM 30mg 2 vezes/dia com início na mesma altura que o Apixabano, em ambos os casos durante 10 a 14 dias) [24] e o ADVANCE-2 (a única diferença foi a alteração da dose de HBPM para 40mg/dia com início 12 horas antes da cirurgia) [25] demonstraram que o Apixabano é pelo menos tão eficaz quanto a HBPM, sem incremento na incidência de complicações hemorrágicas. O ADVANCE-3 (Apixabano 2,5mg 2 vezes/dia com início 12-24 horas após a cirurgia versus HBPM 40mg/dia com início 12 horas antes da cirurgia, por um período de tratamento de 35 dias) [26] demonstrou superioridade do Apixabano na tromboprofilaxia pós-operatória, sem diferença significativa na incidência de hemorragia.

Edoxabano

Na prevenção primária do AVC em doentes com FA não valvular com $CHADS_2$ ≥2, o ENGAGE AF (Varfarina para RNI 2-3 *versus* Edoxabano em baixa dose (30mg/dia) ou Edoxabano em alta dose (60mg/dia)) [27] demonstrou a não inferioridade do Edoxabano nos dois regimes terapêuticos, com benefício em termos de risco hemorrágico.

No tratamento da TVP aguda com ou sem tromboembolismo pulmonar, o Hokusai-VTE (HBPM ou Heparina não fraccionada) seguida de Edoxabano *versus* Heparina seguida de Varfarina) [28] demonstrou a não inferioridade do Edoxabano, com menor risco de complicações hemorrágicas.

Até à data, não existem estudos publicados que avaliem a eficácia e segurança do Edoxabano na tromboprofilaxia do pós-operatório ortopédico.

AVALIAÇÃO DOS RISCOS HEMORRÁGICO E TROMBÓTICO

A anticoagulação tem um efeito comprovado na redução do risco trombótico em doentes com FA [29], cardiopatias valvulares, determinados contextos pós-cirúrgicos, com patologia oncológica, entre outros cenários. Recomenda-se que a decisão sobre a aplicação de tromboprofilaxia seja baseada em índices de risco trombótico como: $CHADS_2$ e CHA_2-DS_2-VASc para doentes com FA; Modelo de Caprini para doentes cirúrgicos [30]; Avaliação de TEV para doentes com antecedentes de trombose [31-32]; modelo preditivo de Khorana para doentes oncológicos [33-34].

MONITORIZAÇÃO LABORATORIAL

Os AOD podem afetar qualquer teste dependente da atividade do FIIa ou do FXa, incluindo o tempo de protrombina (TP), o tempo de tromboplastina parcial ativado (TTPa), o tempo de trombina (TT) e os parâmetros de tromboelastografia ou tromboelastometria. Porém, estes testes da coagulação são pobres preditores das concentrações plasmáticas das drogas, motivo pelo qual se desenvolveram testes mais específicos.

A Tabela 3 refere sumariamente os testes da coagulação com utilidade na avaliação da anticoagulação pelos diferentes AOD.

	Varfarina (VARFINE®)	Dabigatrano (PRADAXAR®)	Rivaroxabano (XARELTO®	Apixabano (ELIQUIS®)	Edoxabano (LIXIANA®, SAVAYSA®)
Avaliação qualitativa dos níveis de AOD		**TTPa** estimativa dos níveis TP baixa sensibilidade TT excessiva sensibilidade	**TP** estimativa dos níveis TTPa baixa sensibilidade	TP, TTPa baixa sensibilidade, resposta variável	TP, TTPa baixa sensibilidade, resposta variável
Avaliação quantitativa dos níveis de AOD	TP/RNI	TTd, Hemoclot ECA/ECT	atividade anti-FXa TP com o reagente neoplastina Heptest	atividade anti-FXa Heptest	

Tabela 3 - Monitorização laboratorial dos AOD. TP: tempo de protrombina; RNI: razão normalizada internacional; TTPa: tempo de tromboplastina parcial ativada; TTd: tempo de trombina diluída; ECA: *ecarin chromogenic assay*; ECT: *ecarin clotting time*; Hemoclot: ensaio do inibidor da trombina Hemoclot; Heptest: ensaio do inibidor do FX (*heparin clotting assay*).

Dabigatrano

A administração de Dabigatrano resulta no prolongamento de todos os testes de rastreio da coagulação (TTPa, TP e TT) – avaliação qualitativa dos níveis do fármaco.

O TTPa está preconizado para a avaliação do Dabigatrano, com uma sensibilidade intermédia entre o TP, pouco sensível ao seu efeito anticoagulante, e o TT, muito sensível ao seu efeito anticoagulante. O TTPa não apresenta um intervalo terapêutico definido e fica comprometido em circunstâncias que, por si só, o prolongam (anticoagulante lúpico, défices de factores da coagulação da via intrínseca). Para concentrações plasmáticas de Dabigatrano em pico, o TTPa está aumentado 2-3 vezes o normal e em vale (cerca de 12h após a última toma), cerca de 1.3 vezes o normal, mantendo um *plateau* durante o período de concentração terapêutica do Dabigatrano. Assim, o TTPa apenas fornece uma avaliação qualitativa, excluindo níveis terapêuticos de anticoagulação se estiver normal e identificando casos de risco de sobredosagem se elevado em relação ao esperado tendo em conta a última toma.

O TT é excessivamente sensível ao efeito do Dabigatrano e o seu prolongamento é pouco indicativo dos níveis plasmáticos do fármaco (frequentemente excede valores de 200seg em doses terapêuticas do fármaco). [35]

Os testes mais específicos são o tempo de trombina diluída (TTd), o ensaio do inibidor da trombina Hemoclot, o tempo de coagulação da ecarina (ECT) e o ensaio cromogénico da ecarina (ECA) - avaliação quantitativa (correlação linear com os níveis plasmáticos de Dabigatrano em todo o intervalo terapêutico). Disponíveis apenas em laboratórios especializados, estes testes ainda aguardam aprovação como medidores dos níveis de Dabigatrano. [35] O TTd corresponde a uma determinação calibrada do tempo de trombina após diluição do plasma em estudo com plasma normal. Apresenta uma estimativa da concentração plasmática do fármaco (que pode ser comparada com a concentração esperada em função do tempo desde a última toma) e tem a vantagem de não sofrer interferências frequentemente observadas (inibidores de tipo lúpico ou défices de factores da coagulação dependentes da vitamina K). [36] O Hemoclot é um teste de coagulação baseado num princípio semelhante ao da determinação do TT em plasma diluído. A sua elevada sensibilidade e reprodutibilidade, excelente correlação dose-resposta e simplicidade com potencial de automatização, justificam que constitua atualmente o *gold-standard* para doseamento do Dabigatrano. [37] A ecarina converte a protrombina em meizotrombina, um metabolito inibido pelos antagonistas diretos da trombina. O ECT permite a medição direta da atividade dos inibidores diretos da trombina no plasma e parece muito sensível ao efeito do Dabigatrano, podendo ser usado para estimar os seus níveis plasmáticos. [38] O ECA é um teste baseado no mesmo princípio mas com adição de um substrato cromogénico clivado pela meizotrombina.

Rivaroxabano, Apixabano e Edoxabano

Os inibidores diretos do FXa também prolongam os testes de rastreio da coagulação (TTPa e TP) – avaliação qualitativa dos níveis de Rivaroxabano, Apixabano e Edoxabano.

O TP (sem conversão ao RNI) está preconizado para a avaliação do Rivaroxabano, contudo não está definido um intervalo terapêutico, assim como não existem estudos que comprovem a sua correlação com a eficácia e a segurança do fármaco. [35] Para o Apixabano e o Edoxabano não existe um teste da coagulação preferencial e recomendado, e tanto o TP como o TTPa apresentam uma sensibilidade muito baixa e altamente variável ao efeito deste anticoagulante.

A avaliação quantitativa do Rivaroxabano e do Apixabano depende da avaliação da atividade anti-Xa, um teste cromogénico que pode ser calibrado para cada um dos inibidores e com elevada sensibilidade para ambos os anticoagulantes.(35) O TP com o reagente neoplastina é um método semelhante ao TP mas calibrado especificamente para o Rivaroxabano, permitindo estimar a concentração plasmática do inibidor em determinado momento. O Heptest é um teste de coagulação que, aplicado ao Rivaroxabano e ao Apixabano, apresenta uma boa correlação com os ensaios cromogénicos de atividade anti-Xa, estando em desenvolvimento a sua aplicação nesta área. [39]

SUBSTITUIÇÃO DE TRATAMENTOS

Diariamente, os clínicos são confrontados com a necessidade de alterar a anticoagulação. A Tabela 4 resume uma proposta de abordagem nestas circunstâncias.

Gestão do doente no Peri-operatório

A correta gestão dos AOD depende do motivo da anticoagulação, do tipo de cirurgia, do risco hemorrágico associado ao doente e à cirurgia a que será submetido, do risco trombótico associado à suspensão da anticoagulação e da função renal do indivíduo. [32,40-43] A decisão de suspender a anticoagulação deve basear-se na avaliação do risco hemorrágico contra o risco trombótico. [40]

CONVERSÃO	RECOMENDAÇÃO
AVK para AOD:	
Dabigatrano	Suspender o AVK e começar o Dabigatrano quando RNI <2.0.
Rivaroxabano ou Apixabano	Suspender o AVK e começar o Rivaroxabano ou Apixabano quando RNI <3.0 e <2.0, respetivamente.
AOD para AVK:	
Dabigatrano	A transição depende do ClCr: - ClCr ≥50 mL/min/1.73 m2, iniciar AVK 3 dias antes de parar o Dabigatrano; - ClCr≥30 e <50 mL/min/1.73 m2, iniciar AVK 2 dias antes de parar o Dabigatrano; - ClCr 15 a 30 mL/min/1.73 m2, iniciar AVK 1 dia antes de parar o Dabigatrano.
Rivaroxabano	A transição depende do ClCr: - ClCr ≥50 mL/min/1.73 m2, iniciar AVK 4 dias antes de parar o Dabigatrano. ClCr ≥30 e <50 mL/min/1.73 m2, iniciar AVK 3 dias antes de parar o Dabigatrano; - ClCr 15 a 30 mL/min/1.73 m2, iniciar AVK 2 dias antes de parar o Dabigatrano.
pixabano	Deve ser suspenso e iniciado o AVK em associação com anticoagulação parentérica até RNI terapêutico.
AOD para Anticoagulantes parentéricos:	
Dabigatrano	Anticoagulantes parentéricos devem ser iniciados no mínimo 12 horas (ClCr >30mL/min/1.73 m2) ou 24 horas (ClCr ≤30mL/min/1.73 m2) depois da última dose de Dabigatrano.
Rivaroxabano ou Apixabano	Descontinuar o Rivaroxabano ou Apixabano e iniciar o anticoagulante parentérico na altura em que a próxima dose de Rivaroxabano ou Apixabano seria administrada.
Anticoagulantes parentéricos para AOD:	
Dabigatrano, Rivaroxabano ou Apixabano	Iniciar o AOD ≤2 horas antes da próxima dose subcutânea de Anticoagulante. Se HNF contínua, iniciar o AOD na altura da suspensão da perfusão.

Tabela 4 - Propostas para a Conversão da Anticoagulação, adaptado de Gonsalves. [40] AVK: antivitamínicos K; AOD: anticoagulantes orais diretos; ClCr: depuração da creatinina; RNI: razão normalizada internacional; HNF: heparina não fracionada.

A suspensão do AOD é desaconselhada em procedimentos dentários e cirurgias de catarata. [32,44,45] Nestas situações, a omissão de uma toma no dia do procedimento parece ser suficiente, desde que a última toma tenha sido ≥12 horas antes da cirurgia. [41,43]

Para procedimentos com risco hemorrágico baixo, em localização não crítica e facilmente controlável com procedimentos hemostáticos simples, como as cirurgias oftalmológicas ou dermatológicas superficiais, dependendo do AOD está recomendada a descontinuação 24 a 48 horas antes do procedimento, o equivalente a 2-3 vezes a semivida do fármaco [32,40-43,46-48]. [Tabela 5]

Quando o risco hemorrágico é moderado a alto, como nas cirurgias abdominais major, cardiovasculares, torácicas, neurocirúrgicas ou ortopédicas, dependendo do AOD é recomendada a suspensão por 48 a 72 horas antes do procedimento, o equivalente a 5 vezes a semivida do fármaco. [32,42] [Tabela 5]

Importa realçar que a descontinuação dos fármacos pelo período recomendado pode não ser suficiente, devido à presença de variáveis como a insuficiência hepática ou renal, interações medicamentosas e polimorfismos genéticos que podem prolongar significativamente o tempo de eliminação dos AOD. [42]

A reintrodução da anticoagulação depende da natureza da cirurgia, da urgência em iniciar a tromboprofilaxia, do risco hemorrágico pós-operatório e do estado do doente. [40,47] Além disso, deve ser realizada com precaução porque os AOD apresentam um rápido início de ação. [40,45]

Nas situações de risco hemorrágico baixo, alguns autores recomendam a introdução da anticoagulação oral em metade da dose habitual 6 a 8 horas após o procedimento [32,40,47] e outros autores sugerem o início na dose habitual após 24 horas. [41,42] Também para os procedimentos com risco hemorrágico elevado a literatura não é consensual, com o tempo de reintrodução do AOD variando entre 24-48 horas [32] e 48-72 horas [41]. Independentemente do tempo escolhido para reiniciar a anticoagulação, a decisão deve basear-se nas condições hemostáticas do doente.

A literatura não é consensual no que concerne aos tempos de segurança para suspensão e reintrodução da anticoagulação ou à necessidade ou não de *bridging* com HBPM. [32]

Intervenções que não necessitam de suspensão dos AOD	• Procedimentos dentários, incluindo extrações • Cirurgia de catarata • Procedimentos endoscópicos gástricos e colonoscópicos, com ou sem biópsia • Pequena cirurgia dermatológica	Omitir a toma no dia da intervenção cirúrgica. Iniciar AOD 6 a 8 horas após a cirurgia, na metade da dose. Restantes dias, esquema habitual.
Cirurgias com risco hemorrágico baixo	Tipos de cirurgias que permitam hemostase adequada: • Cirurgia plástica periférica • Cirurgia ortopédica minor • Implantação de pacemaker ou CDI • Herniorrafia • Correção cirúrgica de varizes	Suspender o AOD o equivalente a 3 vezes a semivida do fármaco: - ClCr ≥50mL/min. – Rivaroxabano ≥24 horas, 1 toma suspensa; Apixabano ≥36 horas, 3 tomas suspensas; Edoxabano ≥24 horas, 1 toma suspensa; Dabigatrano ≥48 horas, 4 tomas suspensas; - ClCr <50mL/min. – Rivaroxabano ≥36 horas, 2 tomas suspensas; Apixabano ≥48 horas, 4 tomas suspensas; Edoxabano ≥36 horas, 2 tomas suspensas; Dabigatrano ≥60 horas, 5 tomas suspensas). Iniciar AOD 6 a 8 horas após a cirurgia, na metade da dose.
Cirurgia com risco hemorrágico alto	Cirurgias e procedimentos associados a um elevado risco hemorrágico ou em que a hemorragia esteja associada a lesão grave, em doentes medicados com anticoagulantes/ anti-agregantes: • Cirurgia urológica – resseção transuretral prostática, nefrectomia, biópsia renal; • Colonoscopia com polipectomia, principalmente pólipos sésseis com >1-2 cm; • Cirurgia de órgãos muito vascularizados (rim, fígado, baço); • Cirurgia de recessão intestinal com possível local hemorrágico nas anastomoses intestinais; • Cirurgia ortopédica major; • Cirurgia tumoral; • Cirurgia cardíaca; • Neurocirurgia e procedimento medulares; • Cirurgia da câmara posterior do olho; • Anestesia do neuroeixo	Suspender o AOD o equivalente a 5 vezes a semivida do fármaco: - ClCr ≥50mL/min. – Rivaroxabano ≥48 horas, 2 tomas suspensas; Apixabano ≥60 horas, 5 tomas suspensas; Edoxabano ≥48 horas, 2 tomas suspensas; Dabigatrano ≥72 horas, 6 tomas suspensas; - ClCr <50mL/min. – Rivaroxabano ≥60 horas, 3 tomas suspensas; Apixabano >72 horas, 6 tomas suspensas; Edoxabano ≥60 horas, 3 toma suspensa; Dabigatrano ≥96 horas, 8 tomas suspensas. Iniciar AOD 24 a 48 horas após a cirurgia, se condições hemostáticas adequadas. No pós-operatório imediato e no caso de não se iniciar AOD no período referido, tromboprofilaxia com HBPM, retomando o AOD 12 horas após a última toma de HBPM (aplicável quando indicado bridging com HBPM).

Tabela 5 - Tempo de suspensão dos anticoagulantes orais diretos para cirurgias eletivas, adaptado de Fonseca. [32] AOD: anticoagulante oral direto; ClCr: clearance da creatinina; HBPM: heparina de baixo peso molecular.

O *bridging* com HBPM em doentes com FA foi associado a um aumento do risco de hemorragia até aos 30 dias. [44] Devido à farmacocinética dos AOD, com início de ação e eliminação relativamente rápidos, o *bridging* não é rotineiramente aconselhado [32,41,44,45], mas deve ser ponderado quer no pré quer no pós-operatório em doentes com elevado risco trombótico propostos para cirurgias com elevado risco hemorrágico [32,45], ou nas situações em que a toma oral está comprometida. [46,47] A dose da HBPM deve ser ajustada à função renal e ao peso do doente, podendo ser iniciada 12 horas após a última dose do AOS, se administrada 2 vezes/dia, ou 24 horas após, se administrada 1 vez/dia, e descontinuada 24 horas antes da cirurgia [42,49,50]. No pós-operatório, a HBPM pode ser iniciada 6 a 8 horas após a cirurgia [41], se condições hemostáticas adequadas, e os AOD podem ser introduzidos 12 horas após a toma da HBPM [32,42]. Não deve haver sobreposição entre o tratamento com HBPM e o AOD, independentemente da dose e do risco trombótico do doente.

COMPLICAÇÕES HEMORRÁGICAS E ANTÍDOTOS

Apesar da eficácia comprovada dos AOD, a hemorragia continua a ser uma complicação importante. Se por um lado a semivida relativamente curta dos AOD reduz o número de situações com necessidade de reversão ativa, por outro persistem casos de risco de vida que exigem reversão imediata do efeito anticoagulante.

Uma vantagem dos AOD apontada como fundamental, por ser um argumento robusto, é a redução do risco de hemorragia intracraniana em cerca de 50% comparativamente com os AVK. Esta vantagem parece manter-se para todos os quatro AOD e ser independente da indicação da anticoagulação.

As medidas fundamentais para o controlo dos efeitos dos AOD incluem a descontinuação do tratamento, a identificação da fonte da hemorragia, o controlo hemostático local ou cirúrgico e a correção ou reposição de volume sanguíneo. Em doentes com hemorragia potencialmente fatal, os agentes hemostáticos podem ter utilidade clínica, incluindo o plasma fresco congelado (PFC), os concentrados

de complexo protrombínico (CCP) e concentrado de complexo protrombínico ativado (FEIBA) e o factor VII ativado (FVIIa), embora não estejam ainda documentados o seu valor neste contexto.

Ainda não estão definidas estratégias definitivas de reversão dos AOD. O desenvolvimento de antídotos "universais" parece um objetivo inatingível, dada a especificidade da atuação dos vários inibidores diretos. Como tal, são os antídotos seletivos a aposta mais viável e já em fase avançada de desenvolvimento e estudo. [51] [Tabela 6]

ANTICOAGULANTE	ANTAGONISTAS "POTENCIAIS" (e outras medidas)
Varfarina	INDIRETOS: Vitamina K, PFC DIRETOS: CCP
Dabigatrano	INDIRETOS: CCP, FEIBA, FVIIa DIRETOS: Idarucizumab, Trombina modificada, PER977 OUTRAS MEDIDAS: Carvão ativado, Hemodiálise
Rivaroxabano	INDIRETOS: CCP, FEIBA, FVIIa DIRETOS: PER977, PRT06445 OUTRAS MEDIDAS: Carvão ativado
Apixabano	
Edoxabano	

Tabela 6 - Antagonistas dos Anticoagulantes Orais. PFC: plasma fresco congelado; CCP: concentrado de complexo protrombínico; FEIBA: concentrado de complexo protrombínico ativado; FVIIa: fator VII ativado; PER977: aripazina; PRT06445: andexanet alfa.

CENÁRIOS CLÍNICOS COMPLEXOS

Próteses Valvulares Mecânicas

O ensaio de fase II RE-ALIGN tinha como objetivo primário validar a dose de Dabigatrano para tromboprofilaxia em doentes com próteses valvulares mecânicas. Este ensaio foi interrompido precocemente porque o início do Dabigatrano no pós-operatório imediato associou-se a maior número de complicações trombóticas e hemorrágicas comparativamente com a Varfarina. [52] Na sequência desta conclusão, tanto a FDA (U. S. Food and Drug Administration) como a EMA (European Medicines Agency) consideraram os AOD contraindicados em doentes com próteses valvulares mecânicas. [40,46]

Trombocitopenia induzida pela Heparina

Os AOD Dabigatrano e Rivaroxabano não têm qualquer ação sobre o PF4 (*human platelet factor 4*) ou sobre os anticorpos contra o complexo PF4-heparina [40,53,54], tornando-os candidatos ideais para o tratamento da trombocitopenia induzida pela Heparina. Na literatura estão descritos poucos casos de utilização *off-label* do Rivaroxabano no tratamento da trombocitopenia induzida pela Heparina. [70] Teoricamente, os AOD serão uma boa ferramenta terapêutica, mas são necessários ensaios clínicos controlados para comprovarem a sua eficácia e segurança. Até à data conhece-se um único ensaio clínico prospetivo no Canadá que irá avaliar a utilização do Rivaroxabano em doentes com diagnóstico ou suspeita de trombocitopenia induzida pela Heparina, cujos resultados serão apresentados em 2016. [42,53]

Trombose associada ao Cancro

Os resultados preliminares dos estudos que avaliaram os AOD no tratamento a longo-prazo do TEV (RECOVER, EINSTEIN, AMPLIFY e Hokusai-VTE) sugeriram que estes fármacos seriam uma alternativa promissora ao tratamento antitrombótico convencional em doentes com neoplasia ativa. Contudo, são necessários ensaios clínicos que comparem os AOD com a HBPM em doentes com neoplasia ativa, para confirmar esta hipótese teórica.

Síndrome Antifosfolipídico

Até à data não existem dados publicados, sejam estudos in vitro ou em animais, relativos à eficácia e segurança dos AOD no Síndrome Antifosfolipidico (SAF). Contudo, está a decorrer o RAPS (*Rivaroxaban in AntiPhospholipid Syndrome*), um ensaio clínico randomizado prospetivo que compara os AOD com a Varfarina em doentes com evento trombótico no contexto de SAF. [55,56] No ensaio RAPS, após um período inicial de 3 meses sob Varfarina, os doentes são randomizados para continuar sob o AVK para um RNI alvo de 2.5 ou passar a Rivaroxabano 15mg/dia ou 20 mg/dia, de acordo com a função renal. Os resultados deste ensaio darão uma perspetiva da performance do AOD como terapêutica a longo prazo, mas não da sua eficácia como tratamento inicial [55]

CONCLUSÕES

Os AOD representam um avanço significativo na área da anticoagulação oral, na medida em que foram desenhados para um alvo específico e, como tal, produzem efeitos muito previsíveis.

A sua eficácia nas grandes áreas da FA não valvular e do TEV está estabelecida, assim como o baixo risco

de hemorragia major a que se associam. É consensual a necessidade de utilizar índices de risco para definir com rigor as indicações e o risco hemorrágico de cada situação particular.

Permanecem por definir os melhores métodos para monitorização do efeito dos AOD, nas situações que o exijam, e aguarda-se com entusiasmo a aprovação dos antagonistas, alguns dos quais em fase adiantada de desenvolvimento.

Há ainda muitos cenários particulares a explorar no que diz respeito à utilidade dos AOD, prevendo-se uma expansão da sua área de influência.

REFERENCES

1. Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, Cha SS, Bailey KR, Abhayaratna WP, et al. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. Circulation. 2006 Jul 11;114(2):119–25.
2. http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=9007&tipo_doc=rcm.
3. http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/FARMACOVIGILANCIA/INFORMACAO_SEGURANCA/MATERIAIS_EDUCACIONAIS/P_T/Guia%20SPAF_digital.pdf.
4. http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/FARMACOVIGILANCIA/INFORMACAO_SEGURANCA/MATERIAIS_EDUCACIONAIS/P_T/Guia%20SPAF_digital.pdf.
5. http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/FARMACOVIGILANCIA/INFORMACAO_SEGURANCA/MATERIAIS_EDUCACIONAIS/P_T/Guia%20DVT_digital.pdf.
6. http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/FARMACOVIGILANCIA/INFORMACAO_SEGURANCA/MATERIAIS_EDUCACIONAIS/U_Z/Xarelto_Rivaroxabano_guia_prescritor_versaofinal_agosto2014.pdf.
7. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002148/WC500107728.pdf.
8. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/206316lbl.pdf.
9. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med. 2009 Sep 17;361(12):1139–51.
10. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, et al. Dabigatran versus Warfarin in the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. N Engl J Med. 2009 Dec 10;361(24):2342–52.
11. Huisman MV. The proof for new oral anticoagulants: clinical trial evidence. Eur Orthop Traumatol. 2011 Jul;2(1-2):7–14.
12. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, van Dijk CN, Frostick SP, et al. Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. J Thromb Haemost JTH. 2007 Nov;5(11):2178–85.
13. RE-MOBILIZE Writing Committee, Ginsberg JS, Davidson BL, Comp PC, Francis CW, Friedman RJ, et al. Oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate vs North American enoxaparin regimen for prevention of venous thromboembolism after knee arthroplasty surgery. J Arthroplasty. 2009 Jan;24(1):1–9.
14. Eriksson BI, Dahl OE, Huo MH, Kurth AA, Hantel S, Hermansson K, et al. Oral dabigatran versus enoxaparin for thromboprophylaxis after primary total hip arthroplasty (RE-NOVATE II*). A randomised, double-blind, non-inferiority trial. Thromb Haemost. 2011 Apr;105(4):721–9.
15. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. N Engl J Med. 2011 Sep 8;365(10):883–91.
16. EINSTEIN Investigators, Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. N Engl J Med. 2010 Dec 23;363(26):2499–510.
17. EINSTEIN–PE Investigators, Büller HR, Prins MH, Lensin AWA, Decousus H, Jacobson BF, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. N Engl J Med. 2012 Apr 5;366(14):1287–97.
18. Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, Haas S, Huisman MV, Kakkar AK, et al. Rivaroxaban versus Enoxaparin for Thromboprophylaxis after Hip Arthroplasty. N Engl J Med. 2008 Jun 26;358(26):2765–75.
19. Lassen MR, Ageno W, Borris LC, Lieberman JR, Rosencher N, Bandel TJ, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. N Engl J Med. 2008 Jun 26;358(26):2776–86.
20. Cohen AT, Spiro TE, Büller HR, Haskell L, Hu D, Hull R, et al. Extended-duration rivaroxaban thromboprophylaxis in acutely ill medical patients: MAGELLAN study protocol. J Thromb Thrombolysis. 2011 May;31(4):407–16.
21. Coppens M, Synhorst D, Eikelboom JW, Yusuf S, Shestakovska O, Connolly SJ. Efficacy and safety of apixaban compared with aspirin in patients who previously tried but failed treatment with vitamin K antagonists: results from the AVERROES trial. Eur Heart J. 2014 Jul 21;35(28):1856–63.
22. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Oral Apixaban for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. N Engl J Med. 2013 Aug 29;369(9):799–808.
23. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. N Engl J Med. 2013 Feb 21;368(8):699–708.
24. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, Pineo G, Chen D, Portman RJ. Apixaban or enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement. N Engl J Med. 2009 Aug 6;361(6):594–604.
25. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, Pineo G, Chen D, Hornick P, et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial. Lancet Lond Engl. 2010 Mar 6;375(9717):807–15.
26. Lassen MR, Gallus A, Raskob GE, Pineo G, Chen D, Ramirez LM, et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement. N Engl J Med. 2010 Dec 23;363(26):2487–98.
27. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al. Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med. 2013 Nov 28;369(22):2093–104.
28. The Hokusai-VTE Investigators. Edoxaban versus Warfarin for the Treatment of Symptomatic Venous Thromboembolism. N Engl J Med. 2013 Oct 10;369(15):1406–15.
29. Roldán V, Marín F, Manzano-Fernández S, Gallego P, Vílchez JA, Valdés M, et al. The HAS-BLED Score Has Better Prediction Accuracy for Major Bleeding Than CHADS2 or CHA2DS2-VASc Scores in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation. J Am Coll Cardiol. 2013 Dec;62(23):2199–204.

30. Caprini JA. Risk assessment as a guide to thrombosis prophylaxis: Curr Opin Pulm Med. 2010 Sep;16(5):448–52.

31. Sié P, Samama CM, Godier A, Rosencher N, Steib A, Llau JV, et al. Surgery and invasive procedures in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants: Thrombin or factor-Xa inhibitors. Recommendations of the Working Group on perioperative haemostasis and the French Study Group on thrombosis and haemostasis. Arch Cardiovasc Dis. 2011 Dec;104(12):669–76.

32. Cristiana Fonseca, Joana Alves, Fernando Araújo. Manuseio Peri-operatório dos doentes medicados com Anticoagulantes e Antiagregantes Plaquetários: Resultado da 3a Reunião de Consenso Sociedade Portuguesa de Anestesiologia. Rev Soc Port Anestesiol. 2014;23(3):76–93.

33. GUIDELINES, RECOMENDAÇÕES PORTUGUESAS PARA A PROFILAXIA EGRUPO DE ESTUDOS DE CANCRO E TROMBOSE. GUIDELINES RECOMENDAÇÕES PORTUGUESAS PARA A PROFILAXIA E TRATAMENTO DO TROMBOEMBOLISMO VENOSO NO DOENTE ONCOLÓGICO.

34. Mandala M, Falanga A, Roila F, On behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Management of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol. 2011 Sep 1;22(Supplement 6):vi85–92.

35. Gehrie E, Tormey C. Novel Oral Anticoagulants: Efficacy, Laboratory Measurement, and Approaches to Emergent Reversal. Arch Pathol Lab Med. 2015 May;139(5):687–92.

36. Avecilla ST, Ferrell C, Chandler WL, Reyes M. Plasma-diluted thrombin time to measure dabigatran concentrations during dabigatran etexilate therapy. Am J Clin Pathol. 2012 Apr;137(4):572–4.

37. Douxfils J, Mullier F, Robert S, Chatelain C, Chatelain B, Dogné J-M. Impact of dabigatran on a large panel of routine or specific coagulation assays. Laboratory recommendations for monitoring of dabigatran etexilate. Thromb Haemost. 2012 May;107(5):985–97.

38. Ganetsky M, Babu KM, Salhanick SD, Brown RS, Boyer EW. Dabigatran: review of pharmacology and management of bleeding complications of this novel oral anticoagulant. J Med Toxicol Off J Am Coll Med Toxicol. 2011 Dec;7(4):281–7.

39. Du S, Harenberg J, Krämer S, Krämer R, Wehling M, Weiss C. Measurement of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patient Plasma Using Heptest-STAT Coagulation Method. Ther Drug Monit. 2015 Jun;37(3):375–80.

40. Gonsalves WI, Pruthi RK, Patnaik MM. The New Oral Anticoagulants in Clinical Practice. Mayo Clin Proc. 2013 May;88(5):495–511.

41. Lai A, Davidson N, Galloway SW, Thachil J. Perioperative management of patients on new oral anticoagulants: Perioperative management of patients on new oral anticoagulants. Br J Surg. 2014 Jun;101(7):742–9.

42. Miesbach W, Seifried E. New direct oral anticoagulants – current therapeutic options and treatment recommendations for bleeding complications: Thromb Haemost. 2012 Jul 10;108(4):625–32.

43. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Hacke W, Oldgren J, et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. Europace. 2013 May 1;15(5):625–51.

44. Steinberg BA, Peterson ED, Kim S, Thomas L, Gersh BJ, Fonarow GC, et al. Use and outcomes associated with bridging during anticoagulation interruptions in patients with atrial fibrillation: findings from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). Circulation. 2015 Feb 3;131(5):488–94.

45. Kozek-Langenecker SA, Afshari A, Albaladejo P, Santullano CAA, De Robertis E, Filipescu DC, et al. Management of severe perioperative bleeding: Guidelines from the European Society of Anaesthesiology. Eur J Anaesthesiol. 2013 Jun;30(6):270–382.

46. Schulman S. New oral anticoagulant agents - general features and outcomes in subsets of patients. Thromb Haemost. 2014 Apr 1;111(4):575–82.

47. Schulman S, Crowther MA. How I treat with anticoagulants in 2012: new and old anticoagulants, and when and how to switch. Blood. 2012 Mar 29;119(13):3016–23.

48. Van Ryn J, Stangier J, Haertter S, Liesenfeld K-H, Wienen W, Feuring M, et al. Dabigatran etexilate--a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. Thromb Haemost. 2010 Jun;103(6):1116–27.

49. Marcucci M, Lip GYH, Nieuwlaat R, Pisters R, Crijns HJGM, Iorio A. Stroke and Bleeding Risk Co-distribution in Real-world Patients with Atrial Fibrillation: The Euro Heart Survey. Am J Med. 2014 Oct;127(10):979–86.e2.

50. Undas A, Pasierski T, Windyga J, Crowther M. Practical aspects of new oral anticoagulant use in atrial fibrillation. Pol Arch Med Wewnętrznej. 2014;124(3):124–35.

51. Hobl E-L, Jilma B. Towards the development of specific antidotes: Idarucizumab for reversal of dabigatran effects: Thromb Haemost [Internet]. 2015 Apr 30 [cited 2015 May 20];113(20150430). Available from: http://www.schattauer.de/index.php?id=1214&doi=10.1160/TH15-04-0324

52. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, Granger CB, Kappetein AP, Mack MJ, et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Mechanical Heart Valves. N Engl J Med. 2013 Sep 26;369(13):1206–14.

53. Linkins L-A, Warkentin TE, Pai M, Shivakumar S, Manji RA, Wells PS, et al. Design of the rivaroxaban for heparin-induced thrombocytopenia study. J Thromb Thrombolysis. 2014 Nov;38(4):485–92.

54. Krauel K, Hackbarth C, Furll B, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia: in vitro studies on the interaction of dabigatran, rivaroxaban, and low-sulfated heparin, with platelet factor 4 and anti-PF4/heparin antibodies. Blood. 2012 Feb 2;119(5):1248–55.

55. Alberio L. The New Direct Oral Anticoagulants in Special Indications: Rationale and Preliminary Data in Cancer, Mechanical Heart Valves, Anti-phospholipid Syndrome, and Heparin-Induced Thrombocytopenia and Beyond. Semin Hematol. 2014 Apr;51(2):152–6.

56. Arachchillage DJ, Cohen H. Use of New Oral Anticoagulants in Antiphospholipid Syndrome. Curr Rheumatol Rep [Internet]. 2013 Jun [cited 2015 May 21];15(6). Available from: http://link.springer.com/10.1007/s11926-013-0331-5

ARTIGO ORIGINAL

CUIDADOS INTERMÉDIOS
EM PERSPECTIVA

Hipocoagulação oral Pós Síndrome Coronário Agudo: Há Lugar para os Anticoagulantes Orais não - Antagonistas da Vitamina K ?

Catarina Gomes [1]

[1]Assistente Hospitalar, Serviço de Cardiologia, Centro Hospitalar do Porto – Hospital de Santo António
catarinagomes79@gmail.com

Resumo

Apesar dos avanços significativos na gestão do síndrome coronário agudo, nomeadamente uma estratégia invasiva precoce e a utilização de dupla antiagregação plaquetária, os doentes continuam em risco de novos eventos cardiovasculares. Há evidência de que eventos isquémicos recorrentes são pelo menos parcialmente atribuídos à ativação persistente do sistema de coagulação. Estudos prévios com antagonistas da vitamina K demostraram benefício na prevenção desses eventos, mas pelo risco hemorrágico elevado e a complexidade do tratamento com estes fármacos, não são utilizados com esta indicação na prática clínica. O aparecimento dos anticoagulantes orais não antagonistas da vitamina K, com a sua maior facilidade de uso, levou a um recrudescimento do tema e à realização de vários estudos sobre a sua utilização na prevenção secundária do síndrome coronário agudo. Contudo, apesar de alguns resultados promissores, mais estudos são necessários para clarificar o tema.

Palavras Chave

Síndrome coronário agudo, anticoagulantes orais, terapêutica antiplaquetária

INTRODUÇÃO

A doença cardiovascular é a principal causa de morte nos países industrializados e, até 2020, é expectável que o seja nos restantes países. [1] A doença cardíaca isquémica, com as suas múltiplas apresentações clínicas, é a manifestação mais prevalente, encontrando-se associada a elevada mortalidade e morbilidade. [2]

Apesar dos grandes avanços nas estratégias terapêuticas, nomeadamente a revascularização coronária e os antiagregantes plaquetários mais potentes, após um síndrome coronário agudo (SCA) os doentes mantêm-se em risco de eventos isquémicos recorrentes. Este risco encontra-se parcialmente relacionado com a ativação persistente do sistema da coagulação [3] . Por isso, tem havido cada vez mais interesse em avaliar o papel dos anticoagulantes orais após um SCA.

Os antagonistas da vitamina K (AVK) mostraram prevenir eventos isquémicos recorrentes após SCA, tanto em monoterapia como em combinação com a aspirina, mas com aumento substancial de hemorragias. [4,5] A evidência em relação à eficácia e segurança da combinação de dupla antiagregação plaquetária e hipocoagulação oral com AVK é limitada, mas registos indicam um elevado risco de hemorragias major. [6] Para além disso, estes fármacos apresentam limitações importantes, nomeadamente uma janela terapêutica estreita, interações com a dieta e necessidade de controlo terapêutico regular.

Nos últimos anos surgiram novos anticoagulantes orais não AVK, sendo que alguns foram investigados para a prevenção secundária do SCA.

OS ANTICOAGULANTES ORAIS NÃO AVK

Os anticoagulantes orais não AVK são inibidores diretos do FXa e inibidores diretos da trombina e apresentam várias vantagens em relação aos AVK, nomeadamente um perfil farmacocinético e farmacodinâmico previsível, não requerendo controlo terapêutico regular.

Alguns destes fármacos encontram-se já aprovados para uso clínico em múltiplas indicações tromboembólicas, nomeadamente para prevenção dos acidentes vasculares cerebrais (AVC) na fibrilação auricular (FA). [7,8,9,10]

O ximelagatrano foi o primeiro inibidor direto da trombina estudado na prevenção secundária do SCA. O estudo ESTEEM [11] mostrou uma redução do risco combinado de morte, enfarte agudo do miocárdio e AVC na associação de ximelagatrano com aspirina, contudo este fármaco foi retirado do mercado por hepatotoxicidade.

ESTUDOS CLÍNICOS

Dabigatrano

O estudo RE-DEEM [12] foi um estudo randomizado de fase II, com 1861 doentes. O objetivo primário do estudo era avaliar a segurança do fármaco - eventos hemorrágicos major ou não major mas clinicamente significativos. Os doentes receberam dabigatrano na dose de 50 a 150mg bid ou placebo, para além de dupla antiagregação com aspirina e clopidogrel, durante 6 meses após o SCA.

O dabigatrano demonstrou um aumento dependente da dose no risco de hemorragias, sem um efeito nos endpoints isquémicos cardiovasculares (morte de causa cardiovascular, enfarte agudo do miocárdio não fatal e AVC), pelo que não foi iniciado um estudo de fase III.

Apixabano

O APPRAISE [13] foi um estudo de fase II para exploração de doses, em que 1715 doentes foram randomizados para doses de 2.5mg bid, 10mg od, 10mg bid, 20mg od ou placebo, durante 6 meses após o SCA. Os doentes encontravam-se sob dupla antiagregação com aspirina e clopidogrel ou apenas com aspirina. As duas doses mais elevadas foram suspensas prematuramente devido a um aumento excessivo de hemorragias. O estudo demonstrou um aumento relacionado com a dose de hemorragias mas também sugeriu uma diminuição dos eventos isquémicos. Perante estes resultados, a dose de 10mg/dia foi selecionada para o estudo de fase III (APPRAISE 2).

No APPRAISE 2 [14], 7392 doentes foram randomizados para apixabano 5mg bid ou placebo (para além de dupla antiagregação com aspirina e clopidogrel ou apenas aspirina). Não se verificou benefício no endpoint primário de eficácia (morte de causa cardiovascular, enfarte agudo do miocárdio ou AVC) e houve um aumento de hemorragias major (especialmente intracranianas) significativo, pelo que o estudo foi terminado precocemente.

Rivaroxabano

O estudo de fase II ATLAS ACS TIMI 46 [15], avaliou quatro doses de rivaroxabano (dose diária total de 5, 10, 15 e 20mg, divididas em uma ou duas tomas) numa população de 3491 doentes após SCA. Durante um período de 6 meses, o rivaroxabano em combinação com um antiagregante (aspirina) ou dupla antiagregação plaquetária (aspirina e clopidogrel), reduziu o endpoint primário de eficácia (morte, enfarte agudo do miocárdio ou AVC), apesar

de um aumento dependente da dose no número de hemorragias. Desta forma, baseado num perfil risco/benefício favorável, as duas doses mais baixas foram selecionadas para um estudo de fase III (ATLAS ACS 2 TIMI 51).

No ATLAS ACS 2 TIMI 51 [16], 15526 doentes após SCA foram randomizados 1:1:1 para placebo, rivaroxabano 2.5mg bid ou 5mg bid. Doentes com hemorragia gastrointestinal prévia, AVC isquémico prévio e disfunção renal grave, foram excluídos do grupo com dose de rivaroxabano mais elevada. A duração média de tratamento foi de 13.1 meses. O rivaroxabano (dados combinados das duas doses), comparado com o placebo, reduziu significativamente o endpoint de eficácia primário combinado: morte de causa cardiovascular, enfarte agudo do miocárdio ou AVC (8.9% versus 10.7%; HR:0.84; p = 0.08). Apenas a dose de 2.5mg mostrou benefício na sobrevida, com reduções significativas na morte de causas cardiovasculares (2.7% versus 4.1%; p = 0.002) e morte de todas as causas (2.9% versus 4.5%; p = 0.002). As duas doses combinadas aumentaram as hemorragias major (2.1% versus 0.6%; HR:3.96; p < 0.001), sem um aumento significativo de hemorragias fatais (0.3% versus 0.2%; HR:1.19; p = 0.66). A dose de 2.5mg bid apresentou numericamente menos eventos hemorrágicos major (1.8% versus 2.4%), o que pode parcialmente explicar a redução da mortalidade observada com esta dose, mas não com a dose de 5mg.

Os estudos na prática clínica

O apixabano e o rivaroxabano são inibidores diretos do FXa portanto, a inconsistência de resultados do APPRAISE 2 e do ATLAS ACS 2 TIMI 51, pode estar relacionada com diferenças no desenho dos estudos e nas doses dos fármacos utilizados. [17] Efetivamente, o APPRAISE 2 incluía doentes com risco hemorrágico bastante elevado, nomeadamente doentes com doença cerebrovascular ou disfunção renal grave, sendo essa população excluída no ATLAS ACS 2 TIMI 51. Por outro lado, a dose de rivaroxabano utilizada no ATLAS ACS 2 TIMI 51 foi inferior à dose utilizada na prevenção do AVC na FA, enquanto que, no APPRAISE 2 a dose utilizada foi a mesma da prevenção do AVC na FA.

Atualmente, o rivaroxabano 2.5mg bid encontra-se aprovado na Europa (mas não nos Estados Unidos da América) para a prevenção de eventos aterotrombóticos em doentes com SCA, em combinação com a aspirina ou com aspirina e clopidogrel. [18]

Contudo, de acordo com as guidelines europeias de SCA actuais2, o prasugrel ou o ticagrelor são os antiagregantes plaquetários de eleição, em combinação com a aspirina. Ainda não está estudado se baixas doses dos anticoagulantes orais não AVK aumentam o benefício e/ou são toleráveis juntamente com esta terapêutica antiagregante. Como tal, os resultados dos estudos atrás descritos podem não levar a grandes alterações na prática clínica.

CONCLUSÃO

Os anticoagulantes orais não AVK têm já o seu papel comprovado em múltiplas indicações clínicas. Na prevenção secundária de eventos isquémicos recorrentes após SCA, e considerando os novos antiagregantes plaquetários utilizados, estudos complementares são necessários para identificar a combinação de agentes antitrombóticos que providenciem a maior redução dos eventos trombóticos com o menor risco hemorrágico.

REFERENCES

1. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: Global Burden of Disease Study. Lancet 1997;349: 1498–1504.
2. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, et al; ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines for the management of acute coronary syn¬dromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2011;32(23):2999–3054.
3. Merlini PA, Bauer KA, Oltrona L, et al. Persistent activation of coagula¬tion mechanism in unstable angina and myocardial infarction. Circula¬tion. 1994;90(1):61–68.
4. Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P, Erikssen J, Arnesen H. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. N Engl J Med 2002;347:969–974.
5. van Es RF, Jonker JJ, Verheugt FW, Deckers JW, Grobbee DE. Aspirin and coumadin after acute coronary syndromes (the ASPECT-2 study): a randomised controlled trial. Lancet 2002;360:109–113.
6. Sorensen R, Hansen ML, Abildstrom SZ, Hvelplund A, Andersson C, Jorgensen C, Madsen JK, Hansen PR, Kober L, Torp-Pedersen C, Gislason GH. Risk of bleeding in patients with acute myocardial infarction treated with different combinations of aspirin, clopidogrel, and vitamin K antagonists in Denmark: a retrospective analysis of nationwide registry data. Lancet 2009;374:1967–1974.
7. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med 2009; 361(12):1139–51.
8. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. N Engl J Med 2011; 365(10):883–91.
9. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Avezum A, Bahit MC, Diaz R, Easton JD, Ezekowitz JA, Flaker G, Garcia D, Geraldes M, Gersh BJ, Golitsyn S, Goto S, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Horowitz J, Mohan P, Jansky P, Lewis BS, Lopez-Sendon JL, Pais P, Parkhomenko A, Verheugt FW, Zhu J,Wallentin L. Apixaban

versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2011;365: 981–992.

10. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al. Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med. 2013;369:2093–104.
11. Wallentin L, Wilcox RG, Weaver WD, Emanuelsson H, Goodvin A, Nystrom P, Bylock A. Oral ximelagatran for secondary prophylaxis after myocardial infarction:the ESTEEM randomised controlled trial. Lancet 2003;362:789–797.
12. Oldgren J, Budaj A, Granger CB, Khder Y, Roberts J, Siegbahn A, Tijssen JG, Van de Werf F, Wallentin L. Dabigatran vs. placebo in patients with acute coronary syndromes on dual antiplatelet therapy: a randomized, double-blind, phase II trial. Eur Heart J 2011;32:2781–2789.
13. Alexander JH, Becker RC, Bhatt DL, Cools F, Crea F, Dellborg M, Fox KA, Goodman SG, Harrington RA, Huber K, Husted S, Lewis BS, Lopez-Sendon J, Mohan P, Montalescot G, Ruda M, Ruzyllo W, Verheugt F, Wallentin L. Apixaban,an oral, direct, selective factor Xa inhibitor, in combination with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: results of the Apixaban for Prevention of Acute Ischemic and Safety Events (APPRAISE) trial. Circulation 2009;119:2877–2885.
14. Alexander JH, Lopes RD, James S, Kilaru R, He Y, Mohan P, Bhatt DL, Goodman S, Verheugt FW, Flather M, Huber K, Liaw D, Husted SE, Lopez-Sendon J, De Caterina R, Jansky P, Darius H, Vinereanu D, Cornel JH, Cools F, Atar D, Leiva-Pons JL, Keltai M, Ogawa H, Pais P, Parkhomenko A, Ruzyllo W, Diaz R, White H, Ruda M, Geraldes M, Lawrence J, Harrington RA,Wallentin L. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. N Engl J Med 2011;365: 699–708.
15. Mega JL, Braunwald E, Mohanavelu S, Burton P, Poulter R, Misselwitz F, Hricak V, Barnathan ES, Bordes P, Witkowski A, Markov V, Oppenheimer L, Gibson CM. Rivaroxaban versus placebo in patients with acute coronary syndromes (ATLAS ACS-TIMI 46): a randomised, double-blind, phase II trial. Lancet 2009;374:29–38.
16. Gibson CM, Mega JL, Burton P, Goto S, Verheugt F, Bode C, Plotnikov A, Sun X, Cook-Bruns N, Braunwald E. Rationale and design of the Anti-Xa therapy to lower cardiovascular events in addition to standard therapy in subjects with acute coronary syndrome-thrombolysis in myocardial infarction 51 (ATLAS-ACS 2 TIMI 51) trial: a randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of rivaroxaban in subjects with acute coronary syndrome. Am Heart J 2011;161:815–821.
17. Shivu G, Ossei-Gerning N. Rivaroxaban in patients with a recente acute coronary syndrome event: integration of trial findings into clinical practice. Vascular Health and Risk Management 2014;10:291-302.
18. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Sum¬mary of Opinion (Post Authorisation): Xarelto, rivaroxaban. London, UK: European Medicines Agency; 2013. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/enGB/ document_library / Summary_of_opinion/human/000944/WC500140679.pdf.

Coagulopatia na cirrose – a mudança do paradigma

Filipe Nery [1]

[1]Serviço de Cuidados Intensivos - Unidade Intermédia Médico Cirúrgica do CHP
Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar - UP
Instituto de Saúde Pública da Universidade do Porto

filipegaionery@gmail.com

RESUMO

A doença hepática crónica em evolução cirrogénica tem vindo a ser conotada com um maior potencial hemorrágico, explicada por alterações dos tempos de sangramento, plaquetas mais baixas e maiores complicações hemorrágicas cirúrgicas, com necessidade de transfusão de hemoderivados e fatores das coagulação mais frequente do que nos procedimentos realizados em doentes sem cirrose.

Nos últimos anos tem-se assistido à verdadeira revolução na compreensão da hemostase na cirrose, no que ao papel das plaquetas, coagulação e fibrinólise diz respeito. Verifica-se, atualmente, que as plaquetas, apesar de em número mais baixo são qualitativamente funcionais e que os níveis de fatores pró-trombóticos (FVIII) se encontram mais elevados do que de fatores anticoagulantes (nomeadamente Proteína C). Estas alterações favorecem um ambiente "pró-trombótico", mais do que "pró-sangrante" como anteriormente se julgava. O facto é que os doentes com cirrose não se encontram protegidos de eventos trombóticos, seja do eixo esplâncnico, seja do eixo extra-esplâncnico, e quando têm complicações hemorrágicas, estas são relacionadas com a gravidade da hipertensão portal como seja o sangramento por varizes esofágicas.

INTRODUÇÃO

A coagulopatia adquirida característica da cirrose, caracterizada por tempos de sangramento mais prolongados, trombocitopenia e fibrinólise ativa fez com que, sob o ponto de vista histórico, a doença hepática crónica em evolução cirrogénica tenha sido sempre considerada como uma condição "pró-sangrante", ao que se associava uma maior tendência para sangrar durante os procedimentos cirúrgicos e de varizes esofágicas. [1-5] Esta coagulopatia adquirida que é tão mais evidente quanto mais grave a condição clínica do doente com cirrose, promoveu historicamente a instituição de medidas terapêuticas baseadas numa maior necessidade de transfusão de plasma fresco congelado, plaquetas, fibrinogénio ou unidades de glóbulos rubros. [1,2]

Contudo, hoje em dia, o sangramento com ponto de partida em varizes esofágicas é atribuído a alterações hemodinâmicas e à gravidade da hipertensão portal nos doentes com doença hepática avançada (sendo esse risco aumentado quando o gradiente de pressão hepática é maior do que 10-12mmHg) [6], assim como a alterações vasculares locais, mais do que à coagulopatia adquirida. [7] De igual forma, o avanço e melhoria das técnicas cirúrgicas, nomeadamente da transplantação, faz com que o sangramento no decorrer das mesmas seja muito menor e a necessidade de transfusão de hemoderivados também. A par disto, o melhor controlo e balanço do volume intravascular, nomeadamente ao manter a pressão venosa central normal/ baixa está provado diminuir o risco de sangramento no curso das cirurgias em doentes com cirrose. [8,9]

Na realidade, além desta menor tendência atual para o sangramento, a evidência mostra que os doentes com cirrose não estão protegidos contra eventos trombóticos tendo, inclusive, maior tendência a fazê-los por comparação com a população geral, seja a nível do leito esplâncnico, com incidências de trombose da veia porta (TVP) em doentes em lista para transplante hepático (TH) que atingem os 15,9%/ ano (e mais grave em doentes mais severos), seja a nível do leito extra-esplâncnico, com incidências de tromboembolismo venoso (TEP) em doentes com cirrose internados que atingem os 6,3%. [10]

Passamos, assim, na cirrose, de uma perspetiva histórica "pró-sangrante" para uma visão atual "pró-coagulante". É intuito desta revisão mostrar os alicerces científicos para esta mudança atual de paradigma. A sua compreensão é de extrema importância para entender as circunstâncias para iniciar hipocoagulação neste conjunto de doentes com cirrose nas mais variadas doenças vasculares, recentemente revistas nas recomendações da Associação Europeia de Estudos do Fígado (EASL). [11]

HEMOSTASE NA DOENÇA HEPÁTICA AVANÇADA

Os doentes com cirrose têm normalmente o seu estudo analítico alterado, nomeadamente no que se refere ao tempo de protrombina/INR, aPTT e plaquetas. Contrariamente ao que historicamente se supunha, a alteração dos seus valores não se mostra eficaz em prever o risco de sangramento. [12]

A hemostase traduz um processo sequencial, e que depende da interação entre as plaquetas, a parede vascular e os fatores da coagulação. A hemostase primária refere-se ao processo no qual o coágulo inicial "laxo" é formado por plaquetas sobre o endotélio vascular lesado, sendo a hemostase secundária todo o processo/ cascata que vai permitir a estabilização do coágulo com a conversão do fibrinogénio em fibrina. [13]

Papel das plaquetas na hemostase primária na cirrose

Uma das alterações mais frequentes no hemograma de doentes com cirrose (até 75% dos casos) é a trombocitopenia (<150.000/μL). Trata-se de um achado analítico relativamente precoce, sendo a maior parte das vezes moderada. [14, 15] Em cerca de 1% dos doentes, valores de plaquetas <40.000/μL podem surgir, sendo necessário excluir outra causas, como infeção, consumo ativo de álcool, alterações imunológicas ou outros. [14, 16]

Na cirrose, a trombocitopenia é multifactorial, podendo ser explicada pelo hiperesplenismo secundário à hipertensão portal, o qual conduz ao sequestro de plaquetas da circulação e consequente destruição; [17-19] por níveis de trombopoietina mais baixos, os quais são inversamente proporcionais à gravidade da doença hepática e insuficiência hepatocelular; [19, 20] e a presença de anticorpos anti-plaquetários [21, 22], pese o facto de que a sua presença nem sempre se correlaciona com trombocitopenia na cirrose. [23]

Apesar destes defeitos quantitativos que poderiam favorecer a hemorragia ou induzir maior tendência para o sangramento, existem mecanismos de compensação no que à qualidade das plaquetas diz respeito. O Factor de Von Willebrand (FVW) é uma proteína multimérica muito importante na hemostase primária. O FVW contribui para a adesão plaquetária e formação de coágulo quando se liga às fibras de colagénio do subendotélio exposto de uma parede vascular lesada e, na cirrose, o FVW está aumentado e eleva-se de forma proporcional à gravidade da doença hepática. [24, 25] Os níveis mais elevados de FVW neste contexto podem ser explicados pela lesão endotelial, endotoxemia, sobre-expressão no fígado, maior superfície endotelial total (explicada pela formação de colaterais/ shunts porto-sistémicos), níveis de vasoconstritores endógenos e uma depuração do FVW diminuída. [24, 25] Além destes

fatores, também a ADAMTS13, uma proteína que cliva o FVW, se encontra diminuída de forma inversamente proporcional à gravidade da doença hepática, possivelmente contribuindo, desta forma, para níveis de FVW mais elevados. [26, 27]

Assim, os níveis elevados de FVW em circulação podem compensar os defeitos plaquetários quantitativos e outros qualitativos. [25] As plaquetas são de igual forma importantes para a formação de trombina, e esta função não se encontra prejudicada desde que o valor absoluto das mesmas seja superior a 60.000/μL, o que é a situação mais comum. [28] Em suma, a trombocitopenia severa na cirrose é rara (e aparentemente não mais frequente do que na população com doença hepática crónica sem evolução cirrogénica) [14] e existem mecanismos que permitem compensar este défice quantitativo, tais como níveis mais elevados de FVW e de preservação da capacidade de formação de trombina, por forma a que a adesividade e agregação plaquetárias não estejam comprometidas neste grupo de doentes.

Coagulação

O fígado é responsável pela produção de inúmeras proteínas, nomeadamente de fatores da coagulação, pró- e anticoagulantes. Seria previsível que à medida que num doente com cirrose a função hepatocelular fosse agravando, também a capacidade de produção destes mesmos fatores pró- e anticoagulantes diminuísse, o que explicaria os testes de coagulação habitualmente alterados, como sejam o prolongamento do tempo de protrombina (TP/ INR) ou de tromboplastina parcial ativada (aPTT). [29] Contudo, na cirrose, estes testes não se demonstram eficazes em demonstrar o balanço da coagulação dado que não expressam a quantidade total de trombina gerada na ausência de ativadores da proteína C. [30] E, como supramencionado, desde que haja um número suficiente de plaquetas, a formação de trombina está preservada. Sabe-se, também, que a quantidade de trombina formada em doentes com cirrose é pelo menos a mesma que nos indivíduos saudáveis, desde que as condições in vitro se assemelhem àquelas in vivo, usando métodos que reflitam a ação dos agentes pró- e anticoagulantes, fazendo uso, por exemplo, de trombomodulina ou Protac – um extrato de veneno de cobra que ativa igualmente a Proteína C *in vitro*.[31, 32]

Já foi demonstrado que, no curso da evolução da doença do fígado e relacionando-se com a gravidade da função hepatocelular, a variação dos fatores pró- e anticoagulantes não se faz de forma linear e proporcional, originando um "desequilíbrio" da coagulação ou, como reconhecido na literatura anglo-saxónica, "imbalance" da coagulação, com favorecimento de fatores pró-coagulantes.

Desta forma, foi demonstrado que a redução dos níveis de proteína C (PC), S e antitrombina não se fazem acompanhar na mesma proporção dos níveis de Fator VIII (importante para a formação de trombina), os quais se encontram, inclusive, aumentados, podendo a razão entre FVIII:PC atingir valores de 5 nos doentes mais graves. [31, 32] Se os níveis mais baixos de PC são explicados por um défice de síntese, os níveis elevados de FVIII são devidos a uma diminuição da sua depuração mediada pelo FVW e proteína relacionada com o receptor de lipoproteína de baixa densidade. [33]

Fibrinólise

Uma vez ativada a cascata da coagulação e a formação do coágulo, a forma de prevenir a sua extensão e aumentar o risco de trombose é que ocorra a degradação da fibrina, num processo designado de fibrinólise. Tal, é conseguido com a conversão de plasminogénio a plasmina por fatores pró-fibrinolíticos, os quais são contrapostos por anti-ativadores que evitam a hiperfibrinólise que, se ocorresse, iria potenciar o sangramento. A maioria das proteínas e enzimas envolvidas neste processo são produzidas no fígado. [34] Na cirrose, estados de hiper- e hipofibrinólise já foram descritos. As alterações laboratoriais presentes comummente na cirrose expressam provavelmente um balanço restaurado entre fatores pró- e antifibrinolíticos, tal como o documentado por níveis já descritos de ativador de plasminogénio tecidular e de atividade de plasmina aumentados e de inibidor de plasmina α-2, plasminogénio e TAFI (inibidor da fibrinólise ativador de trombinha) diminuídos. [35-38]

CONCLUSÃO

A mudança do paradigma no que à hemostase no doente com cirrose diz respeito, passando de uma situação de ambiente "pró-sangrante" para "pró-coagulante" faz com que estes doentes não estejam protegidos contra eventos trombóticos e que eles devam ser pensados, diagnosticados e tratados. A profilaxia e o tratamento de eventos trombóticos passa pela instituição de hipocoagulação profilática/ medidas mecânicas versus hipocoagulação terapêutica, desde que excluídas e tratadas as complicações relacionadas com a hipertensão portal, nomeadamente as varizes esofágicas. Fluxogramas de atuação para profilaxia de tromboembolismo venoso e tratamento do mesmo em doentes com cirrose já foram publicados [10], assim como para tratamento de eventos trombóticos do eixo esplâncnico [11].

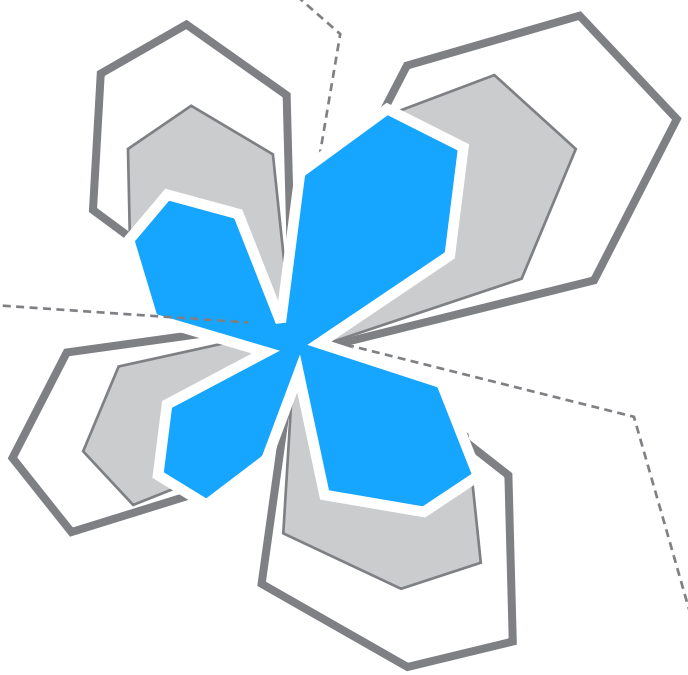
REFERENCES

1. Sherlock S, Alpert L. Bleeding in Surgery in Relation to Liver Disease. Proceedings of the Royal Society of Medicine. 1965;58:257-9.
2. Giannini EG, Greco A, Marenco S, Andorno E, Valente U, Savarino V. Incidence of bleeding following invasive procedures in patients with thrombocytopenia and advanced liver disease. Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association. 2010;8(10):899-902; quiz e109.
3. Blake JC, Sprengers D, Grech P, McCormick PA, McIntyre N, Burroughs AK. Bleeding time in patients with hepatic cirrhosis. Bmj. 1990;301(6742):12-5.
4. Rousselot LM, Grossi CE, Panke WF. [Alterations of the coagulation factors and fibrinolysis in cirrhotics during portocaval anastomoses]. La Presse medicale. 1962;70:1975-8.
5. Sherlock S. Haematemesis in Portal Hypertension. The British journal of surgery. 1964;51:746-9.
6. Abraldes JG, Sarlieve P, Tandon P. Measurement of portal pressure. Clinics in liver disease. 2014;18(4):779-92.
7. Garcia-Tsao G, Bosch J. Management of varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. The New England journal of medicine. 2010;362(9):823-32.
8. Smyrniotis V, Kostopanagiotou G, Theodoraki K, Tsantoulas D, Contis JC. The role of central venous pressure and type of vascular control in blood loss during major liver resections. American journal of surgery. 2004;187(3):398-402.
9. Massicotte L, Lenis S, Thibeault L, Sassine MP, Seal RF, Roy A. Effect of low central venous pressure and phlebotomy on blood product transfusion requirements during liver transplantations. Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society. 2006;12(1):117-23.
10. Nery F, Valla D. Splanchnic and extrasplanchnic thrombosis in cirrhosis: prophylaxis vs treatment. Curr Hepatology Rep 2014;13:224-34.
11. European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee. EASL Clinical Practice Guidelines: Vascular diseases of the liver. Journal of hepatology. 2015.
12. Weeder PD, Porte RJ, Lisman T. Hemostasis in liver disease: implications of new concepts for perioperative management. Transfusion medicine reviews. 2014;28(3):107-13.
13. Hugenholtz GG, Porte RJ, Lisman T. The platelet and platelet function testing in liver disease. Clinics in liver disease. 2009;13(1):11-20.
14. Bashour FN, Teran JC, Mullen KD. Prevalence of peripheral blood cytopenias (hypersplenism) in patients with nonalcoholic chronic liver disease. The American journal of gastroenterology. 2000;95(10):2936-9.
15. Qamar AA, Grace ND, Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, Burroughs AK, et al. Incidence, prevalence, and clinical significance of abnormal hematologic indices in compensated cirrhosis. Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association. 2009;7(6):689-95.
16. Afdhal N, McHutchison J, Brown R, Jacobson I, Manns M, Poordad F, et al. Thrombocytopenia associated with chronic liver disease. Journal of hepatology. 2008;48(6):1000-7.
17. Hypersplenism. California medicine. 1973;118(1):24-9.
18. Yanaga K, Tzakis AG, Shimada M, Campbell WE, Marsh JW, Stieber AC, et al. Reversal of hypersplenism following orthotopic liver transplantation. Annals of surgery. 1989;210(2):180-3.
19. Latorre R, Vaquero J, Rincon D, Puerto M, Ponce MD, Sarnago F, et al. Determinants of platelet count are different in patients with compensated and decompensated cirrhosis. Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver. 2015.
20. Koruk M, Onuk MD, Akcay F, Savas MC. Serum thrombopoietin levels in patients with chronic hepatitis and liver cirrhosis, and its relationship with circulating thrombocyte counts. Hepato-gastroenterology. 2002;49(48):1645-8.
21. Panasiuk A, Prokopowicz D. Platelet autoantibodies in liver cirrhosis and thrombocytopenia. Roczniki Akademii Medycznej w Bialymstoku. 2000;45:54-62.
22. Pradella P, Bonetto S, Turchetto S, Uxa L, Comar C, Zorat F, et al. Platelet production and destruction in liver cirrhosis. Journal of hepatology. 2011;54(5):894-900.
23. Christodoulou D, Katsanos K, Zervou E, Theopistos V, Papathanasopoulos A, Christou L, et al. Platelet IgG antibodies are significantly increased in chronic liver disease. Annals of gastroenterology : quarterly publication of the Hellenic Society of Gastroenterology. 2011;24(1):47-52.
24. Ferro D, Quintarelli C, Lattuada A, Leo R, Alessandroni M, Mannucci PM, et al. High plasma levels of von Willebrand factor as a marker of endothelial perturbation in cirrhosis: relationship to endotoxemia. Hepatology. 1996;23(6):1377-83.
25. Lisman T, Bongers TN, Adelmeijer J, Janssen HL, de Maat MP, de Groot PG, et al. Elevated levels of von Willebrand Factor in cirrhosis support platelet adhesion despite reduced functional capacity. Hepatology. 2006;44(1):53-61.
26. Mannucci PM, Canciani MT, Forza I, Lussana F, Lattuada A, Rossi E. Changes in health and disease of the metalloprotease that cleaves von Willebrand factor. Blood. 2001;98(9):2730-5.
27. 27. Tornai I, Papp M, Udvardy ML, Orosz P, Harsfalvi J. The alterations on Von Willebrand Factor and its cleaving protease, ADAMTS-13 show an opposite change of direction in patients with liver cirrhosis. Journal of hepatology. 2008;48(Supplement 2):S106.
28. Tripodi A, Primignani M, Chantarangkul V, Clerici M, Dell'Era A, Fabris F, et al. Thrombin generation in patients with cirrhosis: the role of platelets. Hepatology. 2006;44(2):440-5.
29. Dooley JS, Lok ASF, Burroughs AK, Heathcote EJ. Sherlock's diseases of the liver and biliary system. 12th ed: Wiley-Blackwell; 2011.
30. Tripodi A, Chantarangkul V, Mannucci PM. Acquired coagulation disorders: revisited using global coagulation/anticoagulation testing. British journal of haematology. 2009;147(1):77-82.
31. Tripodi A, Primignani M, Chantarangkul V, Dell'Era A, Clerici M, de Franchis R, et al. An imbalance of pro- vs anti-coagulation factors in plasma from patients with cirrhosis. Gastroenterology. 2009;137(6):2105-11.
32. Tripodi A, Primignani M, Lemma L, Chantarangkul V, Dell'Era A, Iannuzzi F, et al. Detection of the imbalance of procoagulant versus anticoagulant factors in cirrhosis by a simple laboratory method. Hepatology. 2010;52(1):249-55.
33. Hollestelle MJ, Geertzen HG, Straatsburg IH, van Gulik TM, van Mourik JA. Factor VIII expression in liver disease. Thrombosis and haemostasis. 2004;91(2):267-75.
34. Tripodi A, Mannucci PM. The coagulopathy of chronic liver disease. The New England journal of medicine. 2011;365(2):147-56.
35. Lisman T, Leebeek FW, Mosnier LO, Bouma BN, Meijers JC, Janssen HL, et al. Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor deficiency in cirrhosis is not associated with increased plasma fibrinolysis. Gastroenterology. 2001;121(1):131-9.

36. Caldwell SH, Hoffman M, Lisman T, Macik BG, Northup PG, Reddy KR, et al. Coagulation disorders and hemostasis in liver disease: pathophysiology and critical assessment of current management. Hepatology. 2006;44(4):1039-46.

37. 37. Rijken DC, Kock EL, Guimaraes AH, Talens S, Darwish Murad S, Janssen HL, et al. Evidence for an enhanced fibrinolytic capacity in cirrhosis as measured with two different global fibrinolysis tests. Journal of thrombosis and haemostasis : JTH. 2012;10(10):2116-22.

38. 38. Colucci M, Binetti BM, Branca MG, Clerici C, Morelli A, Semeraro N, et al. Deficiency of thrombin activatable fibrinolysis inhibitor in cirrhosis is associated with increased plasma fibrinolysis. Hepatology. 2003;38(1):230-7.



ISSN: 2183 - 1599

ACIM
associação de cuidados intermédios médicos