

João Pedro Antunes Graça

Anticoagulantes orais diretos, antídotos e possíveis interações

Monografia realizada no âmbito da unidade de Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pelo Professor Doutor Artur Manuel Bordalo Machado Figueirinha e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Julho 2016



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

João Pedro Antunes Graça

Anticoagulantes orais diretos,antídotos e possíveis interações

Monografia realizada no âmbito da unidade de Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas,
orientada pelo Professor Doutor Artur Manuel Bordalo Machado Figueirinha e apresentada à Faculdade de
Farmácia da Universidade de Coimbra

Julho 2016



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, João Pedro Antunes Graça, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº2010142573, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo da Monografia, apresentado à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia desta Monografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 15 de julho de 2016.

O Aluno,

(João Pedro Antunes da Graça)

AGRADECIMENTOS

Nesta fase olho para trás e vejo que tudo o que fiz e todo o esforço não seria nada, não valeria nada e não me faria quem sou se não fosse por toda a ajuda e suporte que tive. Apesar de haver momentos mais fáceis e outros de maior sacrifício a minha família e sobretudo os meus pais, foram sempre o pilar que me segurou e quem me motivou para chegar a esta etapa final. Um agradecimento especial também aos meus irmãos, Catarina, Carlos e Vera que direta ou indiretamente sempre me ajudaram no que foi preciso. Em segundo um agradecimento muito especial à Tânia Cotrim, minha namorada por estar ao meu lado nos momentos bons e menos bons do meu percurso.

Um sincero obrigado a todos os meus amigos e colegas que estiveram presentes no meu percurso, quer de Ferreira do Zêzere, quer de Coimbra por todos os momentos inesquecíveis.

Quero também deixar um agradecimento aos professores que fizeram parte do meu ensino desde o primeiro momento pois são as bases sólidas e os conhecimentos avançados que transmitem dentro e fora de horas que me deram as ferramentas necessárias para agora poder ser eu a fazer parte de uma sociedade em que possa contribuir com todo esse conhecimento adquirido.

Agradeço ao meu orientador, Professor Doutor Artur Figueirinha, pela sua disponibilidade, conselhos e amizade, que me permitiu conseguir ver o caminho a seguir neste trabalho final e concluí-lo.

A todos um muito obrigado!

RESUMO

A terapêutica anticoagulante foi, durante um longo período e até há pouco tempo, baseada em fármacos anticoagulantes orais antagonistas da vitamina K, que permitem tratar e prevenir riscos associados à trombose venosa, com grande expressão mundial e associada a uma elevada morbidade e mortalidade. A varfarina e o acenocumarol são ainda fármacos bastante utilizados, dos quais se conhece a eficácia e precauções a ter para uma terapêutica eficaz. No entanto, a margem terapêutica estreita, variedade e quantidade de interações e a necessidade de monitorização periódica desta terapêutica revelava-se inconveniente e até uma ameaça para a sua plena eficácia. Na sequência destas desvantagens surgiram recentemente opções revolucionárias na terapêutica anticoagulante. As novas moléculas aprovadas e atualmente comercializadas em Portugal são o dabigatrano, rivaroxabano e apixabano. Estes fármacos, denominados de anticoagulantes diretos, vieram beneficiar o doente ao proporcionar uma terapêutica eficaz que não o obriga a monitorizações periódicas. Apresentam um início de ação mais rápido e não estão sujeitos a um número de interações tão grande quanto os antagonistas da vitamina K.

A sua maior desvantagem já está a ser atualmente corrigida uma vez que já se encontra disponível o antídoto para o dabigatrano, o idarucizumab, estando em fase de aprovação o andexanet alfa para o rivaroxabano e apixabano. Para além destes, a aripazina é um antídoto geral de anticoagulantes que está em estudos clínicos. Também os antídotos específicos dos novos anticoagulantes apresentam a vantagem em relação à vitamina K por não terem atividade protrombínica.

Palavras-chave: anticoagulantes orais, antagonistas vitamina K, anticoagulantes diretos, inibidor fator II, inibidor fator Xa, trombose venosa, varfarina, acenocumarol, dabigatrano, rivaroxabano, apixabano, interações, antídotos, idarucizumab, andexanet alfa, aripazina.

ABSTRACT

Anticoagulant therapy was for a long time and until recently, based on vitamin K antagonist oral anticoagulant drugs, which treat and prevent venous thrombosis associated risks, with a great expression in world society and a high morbidity and mortality associated. Warfarin and acenocoumarol were and still are widely used drugs, which are known for its efficacy and precautions to take for an effective therapy. However, the narrow therapeutic window, variety and quantity of interactions and the need for periodic monitoring, reveals inconvenient and even a threat to the full effectiveness of the therapy. In the result of the disadvantages, recently have arisen revolutionary options in the anticoagulant therapy. The new approved and currently marketed molecules in Portugal are dabigatran, rivaroxaban and apixaban. These drugs are direct anticoagulants and are used to benefit the patient by providing an effective therapy that does not require periodic monitoring. They have a faster onset of action and are not subject to a number of interactions as large as the vitamin K antagonists.

The biggest drawback is being corrected since, there is now available the antidote to dabigatran, the idarucizumab and is on the approval stage the andexanet alfa for rivaroxaban and apixabano. In addition to these, the aripazin is a general anticoagulant antidote that is on clinical studies. Also the specific antidotes for the new anticoagulants have the advantage of not showing prothrombotic activity compared to the vitamin K.

Keywords: oral anticoagulants, vitamin K antagonists, direct anticoagulants, factor II inhibitor, factor Xa inhibitor, venous thrombosis, warfarin, acenocoumarol, dabigatran, rivaroxaban, apixabano, interactions, antidotes, idarucizumab, andexanet alpha, aripazina.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Ilustração 1 – Estrutura molecular do dabigatrano etexilato e dabigatrano na sua forma ativa, respetivamente (Eisert *et al.*, 2010)..... 14

Ilustração 2 – Estrutura molecular do rivaroxabano (Fareed, Thethi e Hoppensteadt, 2012)..... 15

Ilustração 3 – Estrutura molecular do apixabano (Fareed, Thethi e Hoppensteadt, 2012) . 16

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Critérios de seleção para anticoagulantes Adaptado de (Ferreira e Wipf, 2016).....	11
Tabela 2 – Características dos fármacos anticoagulantes orais, adaptado de (Ansell <i>et al.</i> , 2008; Arepally e Ortel, 2015; Lohrmann <i>et al.</i> , 2016; Marques da Silva, 2012; Patel, 2016)...	12
Tabela 3 – Produtos naturais que são potenciadores do efeito anticoagulante, adaptado de (Lima, 2008; Tachjian, Maria e Jahangir, 2010; Abo-Gresha, Abel-Aziz e Greish, 2014; Tachjian, Maria e Jahangir, 2010).....	18
Tabela 4 – Interações farmacocinéticas clinicamente significativas com a varfarina, adaptado de (Lima, 2008; Greenblatt e Moltke, von, 2005)	18
Tabela 5 – Interações fármaco - fármaco com o dabigatrano, adaptada de (Azeredo, Costa e Uchôa, 2009; EMA, 2010; UW medicine pharmacy services, 2014)	19
Tabela 6 – Interações com os inibidores diretos do fator Xa, adaptada de (European medicines agency, 2013, 2014; UW medicine pharmacy services, 2014, 2014).....	21
Tabela 7 – Métodos de reversão do efeito dos AVK (Ferreira e Wipf, 2016).....	22
Tabela 8 – Antídotos específicos dos ACOD (Aronis e Hylek, 2016; Lohrmann <i>et al.</i> , 2016).....	24

ABREVIATURAS

- AC - Anticoagulante
- ACOD - Anticoagulantes orais diretos
- ADME - Absorção, distribuição, metabolismo, excreção
- AINE - Anti-inflamatório não esteroide
- AIT - Acidente isquémico transitório
- aPTT - Teste de tromboplastina ativado
- AVK - Antagonista da vitamina K
- ClCr - Clearance da creatinina
- CP - Complexo protrombínico
- EP - Embolismo pulmonar
- IV - Intravenosa
- PFC - Plasma fresco congelado
- P-gp - Glicoproteína P
- RNI - Razão normalizada internacional
- TCE - Tempo de coagulação de Ecarina
- TEV - Tromboembolismo venoso
- TEVAC - Tromboembolismo associado ao cancro
- TP - Tempo de protrombina
- TT - Tempo de trombina
- TVP - Trombose venosa profunda

ÍNDICE

1. Introdução.....	8
2. Aplicações Clínicas dos anticoagulantes.....	9
2.1. Prevenção de derrames em doentes com fibrilhação auricular	9
2.2. Prevenção e tratamento de tromboembolismo venoso	9
3. Escolha da terapêutica anticoagulante	10
4. Anticoagulantes orais antagonistas da vitamina K.....	13
4.1. Farmacologia	13
4.2. Dosagem	13
5. Anticoagulantes orais diretos	14
5.1. Farmacologia	14
5.1.1. Dabigatrano.....	14
5.1.2. Rivaroxabano	15
5.1.3. Apixabano.....	16
5.2. Dosagem	16
5.2.1. Dabigatrano.....	16
5.2.2. Rivaroxabano	17
5.2.3. Apixabano.....	17
6. Interações.....	17
6.1. Varfarina.....	18
6.1.1. Fármaco – fármaco	18
6.1.2. Outras.....	18
6.2. Anticoagulantes orais diretos.....	19
6.2.1. Dabigatrano.....	19
6.2.1.1. Fármaco – fármaco	19
6.2.1.2. Outros	19
6.2.2. Rivaroxabano e apixabano	20
6.2.2.1. Fármaco – fármaco	20
6.2.2.2. Outros	21
7. Antídotos.....	22
7.1. Varfarina.....	22
7.2. Anticoagulantes orais diretos.....	23
7.2.1. Não específicos	23
7.2.1.1. Carvão ativado.....	23
7.2.1.2. Hemodiálise.....	23
7.2.1.3. Complexo protrombínico.....	23

7.2.2. Específicos	24
7.2.2.1. Idarucizumab	24
7.2.2.2. Andexanet <i>alfa</i>	25
7.2.2.3. Aripazina:.....	25
8. Conclusão	26
Referências	27

I. INTRODUÇÃO

Durante os últimos 50 anos e até à última década, os antagonistas da vitamina K (AVK) eram os únicos fármacos disponíveis para a terapêutica anticoagulante (AC) e consequentemente a profilaxia e tratamento de doentes com complicações tromboembólicas venosas (Aronis e Hylek, 2016). São exemplos a varfarina (Varfine[®]) e o acenocumarol (Sintrom[®]). Os AC de uso parentérico, como a heparina não fracionada (HNF), a heparina de baixo peso molecular (HBPM) e a fondaparinux (Arixtra[®]), são usadas inicialmente para se obter resultados imediatos e assim fazer a transição para os AC orais. No entanto estes fármacos apresentam muitas e severas limitações: as heparinas apenas podem ser administradas por via parentérica enquanto que os AVK apresentam uma margem terapêutica estreita que deve ser monitorizada sendo afetada por diversos fatores inter e intrapessoais, devido a variações genéticas e a diversas interações com alimentos e outros fármacos comprometendo a sua eficácia e segurança (Bauer, 2013). A descoberta e introdução dos AC orais diretos (ACOD), que inibem diretamente fatores de coagulação, veio trazer uma mais valia ao arsenal terapêutico dos AC orais sendo no mínimo tão eficazes como os AVK no que diz respeito à profilaxia de tromboembolismos em doentes com fibrilação auricular (FA) (Giugliano *et al.*, 2013; Saglio *et al.*, 2010), (exceto em doentes com prótese valvular cardíaca) (Gómez-Outes, *et al.*, 2013), na prevenção e tratamento da doença venosa tromboembólica (DVT) (Patel, 2016) e um perfil de segurança mais favorável. Os ACOD's têm uma farmacocinética e farmacodinâmica mais previsível, menos interações com alimentos e uma margem terapêutica mais alargada quando comparados com os AVK (Marques da Silva, 2012).

A maior margem terapêutica dos ACOD não elimina, no entanto, completamente os riscos podendo estes ainda apresentar diversas interações medicamentosas que podem potenciar a ineficácia ou a sobredosagem do fármaco (Marques da Silva, 2012). Até há pouco tempo, outra desvantagem consistia na inexistência de antídotos, limitação essa que já começa a ser ultrapassada (Aronis e Hylek, 2016).

É neste âmbito que se desenvolve a presente monografia, onde se abordam os recentes antídotos para os ACOD ainda em estudos, fase de aprovação, e os já aprovados, bem como as possíveis interações destes fármacos.

2. APLICAÇÕES CLÍNICAS DOS ANTICOAGULANTES

2.1. PREVENÇÃO DE DERRAMES EM DOENTES COM FIBRILHAÇÃO AURICULAR

A fibrilhação auricular (FA) é uma arritmia supraventricular comum, com uma elevada prevalência em idosos, mas que também pode afetar doentes cardíacos, hipertensos, diabéticos e com hipertiroidismo. É frequentemente assintomática, mas pode por vezes manifestar sintomas como palpitações, desmaios, tonturas, fraqueza e angina de peito (Vaz macedo, Carolina; Vaz Carneiro, 2011). Os derrames associados a FA traduzem-se por uma elevada mortalidade e morbidade (como é o caso dos acidentes vasculares cerebrais – AVC) (January *et al.*, 2014). Para prevenir estas situações faz-se uso da terapêutica AC, baseada em pontuações nas ferramentas de avaliação existentes, e atualmente também na preferência do doente face ao custo do tratamento, independentemente do padrão da FA. A sociedade portuguesa de cardiologia recomenda que os doentes com uma pontuação maior que 1 nas ferramentas de avaliação, CHADS2 ou CHA2DS2VASc, sejam submetidos a uma terapêutica de prevenção com os AVK, devidamente monitorizada (razão normalizada internacional [RNI] entre 2-3 com elevada percentagem de tempo dentro do intervalo terapêutico, de pelo menos 70%), ou com os ACOD (Oliveira, Mário; Fonseca, 2012), em doentes com fibrilhação não valvular, histórico de derrame ou acidente isquémico transitório (AIT). Os ACOD são menos eficazes para a terapêutica com válvulas mecânicas (January *et al.*, 2014).

2.2. PREVENÇÃO E TRATAMENTO DE TROMBOEMBOLISMO VENOSO

Existem três componentes que são responsáveis pela formação de êmbolos na circulação venosa: alterações na composição do sangue, alteração na parede do vaso e quebra no fluxo sanguíneo. A coagulação é uma resposta ao dano vascular para prevenir hemorragias e leva à formação de um trombo que pode aderir à parede do vaso sanguíneo e causar a sua obstrução, originando trombose venosa profunda (TVP) ou embolismo pulmonar (EP) (Gorp, van e Schurgers, 2015). A TVP e EP são a terceira complicação cardiovascular mais prevalente e o seu diagnóstico é feito baseado em algoritmos validados que nos dão a probabilidade de se manifestar no doente. (Hulle, van der *et al.*, 2016). Quando o diagnóstico se confirma positivo, deve ser de imediato iniciada a terapêutica AC. É recomendado tratamento AC durante pelo menos 3 meses para uma TVP secundária e tratamento prolongado e indefinido para doentes com TVP primária ou associada a cancro, caso apresentem um risco baixo a moderado de hemorragia (Kearon *et al.*, 2016).

Os procedimentos cirúrgicos e internamento aumentam significativamente o risco de tromboembolismo venoso (TEV), com risco acrescido para aqueles com histórico de TVP e EP, cancro e cirurgia ortopédica (artroplastia total da anca e artroplastia total do joelho) (Arepally e Ortel, 2015). A ocorrência destes eventos não é limitada ao período da hospitalização sendo maior nos primeiros meses após a obtenção da alta médica.

Na prevenção, após cirurgia ortopédica, é administrado HBPM durante o período cirúrgico e durante os primeiros 10 a 14 dias, podendo ir até aos 35 dias após uma cirurgia ortopédica mais complexa. Estudos mais recentes mostram a igual eficácia do ACOD em comparação com a HBPM, tornando-os atrativos para uma eventual alternativa às heparinas, sendo assim uma opção para os doentes que recusem profilaxia parentérica ou mecânica (Prandoni, Temraz e Taher, 2014). Apesar de estudos demonstrarem o benefício da aplicação da terapêutica profilática de TEV em doentes sujeitos a cirurgias ortopédicas, deve evitar-se a sua aplicação em doentes com elevado risco de hemorragia (Falck-Ytter *et al.*, 2012; Kahn *et al.*, 2012). A indicação e duração da terapêutica AC para a prevenção de TEV em doentes que foram submetidos a outras cirurgias, nomeadamente, cirurgia plástica, geral, cardiovascular, ginecológica, coloretal ou bariátrica, devem ser individualizadas e especificadas de acordo com os riscos relacionados com a pessoa e o procedimento cirúrgico ao qual foi submetido (Muntz e Michota, 2010).

O cancro constitui um fator de risco muito forte para o desenvolvimento e recorrência de tromboembolismo venoso (TEV). Fatores como o tipo de cancro, fase e tratamento podem aumentar ainda mais o risco. A profilaxia é geralmente feita com HBPM por ter demonstrado maior eficácia na prevenção da recorrência do TEV sem o aumento de risco de hemorragia. Os AVK podem ainda ser benéficos e convenientes para a profilaxia em doentes em remissão ou com insuficiência renal. Para os ACOD não existem estudos que demonstrem a sua eficácia neste cenário (Alberio, 2014).

3. ESCOLHA DA TERAPÊUTICA ANTICOAGULANTE

Os ACOD estão indicados para o tratamento da TVP, mostrando-se não inferiores aos AVK. Apresentam ainda a vantagem de causar menos complicações hemorrágicas, com exceção de hemorragias gastrointestinais (Schaefer, McBane e Wysokinski, 2016). O rivaroxabano e apixabano não necessitam de terapia parentérica inicial e podem ser administrados logo de início, o dabigatrano ainda necessita de ser iniciado depois de terapia parentérica com heparinas (Kearon *et al.*, 2016).

Com a aprovação dos ACOD a terapêutica AC sofreu mudanças significativas nas suas *guidelines* de tratamento, estando as indicações representadas na Tabela I.

Tabela I – Critérios de seleção para anticoagulantes Adaptado de (Ferreira e Wipf, 2016)

Indicações	Varfarina	Dagatrano	Rivaroxabano	Apixabano	HBPM
Fibrilhação auricular	X	X	X	X	
Cirurgia ortopédica	X		X	X	X
Tratamento trombose venosa profunda	X	X	X	X	X
Prótese valvular mecânica	X				
Tratamento trombose venosa profunda secundária ao cancro					X
Adesão pobre à terapêutica	X		X		
Insuficiência renal CrCl 30 – 50 ml/min	X		X	X	X
Insuficiência renal CrCl < 30 ml/min	X				
Insuficiência hepática	X				
Gravidez					X

Quando o doente está a fazer terapia AC com varfarina e está estável, com valores de RNI dentro da margem terapêutica, não se deve trocar de fármaco. Até porque quem faz medicação crónica com sucesso já se sente confortável e familiarizado, conhecendo os seus métodos. Apesar de o risco de hemorragia intracraniana ser inferior, o facto de não existir antidoto para os ACOD exceto o dabigatrano (para os outros encontram-se em estudos clínicos) também pesa na decisão face à situação específica do doente. Há que ter em conta também a facilidade de adaptação à farmacoterapia prescrita já que a falha de uma simples toma dos ACOD dabigatrano ou apixabano compromete a eficácia terapêutica, pela sua ação de curta duração e pela sua posologia bi-diária. No caso da varfarina esta situação não é tão problemática devido ao seu tempo de semivida maior (Ferreira e Wipf, 2016; Weitz e Gross, 2012).

Os fatores decisivos da escolha do AC a utilizar são então a eficácia na condição apresentada pelo doente, a presença de insuficiência renal e/ou hepática, a adesão à terapêutica, o custo e preferência do doente (Weitz e Gross, 2012). A contra-indicação de ACOD em insuficiência renal deve-se à sua excreção renal ser de grande extensão para o dabigatrano e rivaroxabano e em extensão moderada para o apixabano e em insuficiência hepática afetar a extensão de metabolização do rivaroxabano, e em menor escala o

apixabano (Schaefer, McBane e Wysokinski, 2016). Na Tabela 2 podemos ver características determinantes na aplicabilidade dos fármacos AC orais.

Tabela 2 – Características dos fármacos anticoagulantes orais, adaptado de (Ansell *et al.*, 2008; Arepally e Ortel, 2015; Lohrmann *et al.*, 2016; Marques da Silva, 2012; Patel, 2016)

	Varfarina	Dabigatrano	Rivaroxabano	Apixabano
Alvo	Epóxido redutase da vitamina K	Trombina	Fator Xa	Fator Xa
Biodisponibilidade	> 95%	± 6%	80 – 100%	50%
Tempo até C_{máx}	4 – 5 dias	0,5 – 2 horas	1 – 4 horas	3 – 4 horas
Tempo de semivida	36 – 42 horas	12 - 14 horas	5 – 13 horas	8 – 11 horas
Via de metabolização /excreção	Hepática	80% renal, 20% hepatobiliar	66% renal (33% inalterado), 33% hepatobiliar	27% renal, 73% hepatobiliar (25% metabolizado)
Interações	CYP 2C9, 3A4 e IA2	Inibidores / indutores da P-gp	Inibidores / indutores da P-gp, CYP3A4 e 2J2	Inibidores / indutores da P-gp, CYP 3A4, 3A5
Antidoto	Vitamina K, PFC e CP	Idarucizumab, Aripazina	Andexanet <i>alfa</i> , Aripazina	Andexanet <i>alfa</i> , Aripazina

Abreviaturas: CP – complexo protrombínico; PFC – plasma fresco congelado; Glicoproteína-P (P-gp); C_{máx} – concentração máxima

No caso de o doente já estar a tomar algum fármaco AC a transição deve ser planeada e monitorizada para manter-se a eficácia do tratamento evitando risco de hemorragia. Para trocar para um ACOD a partir da varfarina, esta deve ser descontinuada e a nova terapêutica iniciada quando a RNI for inferior a 2,5. A partir de HBPM o ACOD deve ser iniciado 0-2 horas antes da próxima dose de HBPM que seria administrada, e a partir de HNF inicia-se 0-2 horas depois da descontinuação da infusão intravenosa. Entre ACOD o novo fármaco deve ser iniciado na que seria a próxima dose do prévio ACOD (Gómez-Outes *et al.*, 2015).

Para trocar de um ACOD para a varfarina, este devem ser tomados em simultâneo até o RNI estar dentro da margem terapêutica. A administração de um AC parentérico deve ser feita na que seria a próxima toma do ACOD (Gómez-Outes *et al.*, 2015).

4. ANTICOAGULANTES ORAIS ANTAGONISTAS DA VITAMINA K

Os AVK são derivados da 4-hidroxicumarina e têm sido a terapêutica AC usada nos últimos 50 anos. A varfarina é a mais conhecida e usada, o acenocumarol é utilizado com menos frequência (Marques da Silva, 2012).

4.1. FARMACOLOGIA

A varfarina é uma mistura racémica muito solúvel em água com uma rápida absorção no trato gastrointestinal e grande biodisponibilidade. O seu pico máximo de concentração dá-se 90 minutos depois da administração. A mistura racémica da varfarina tem uma semivida de 36 a 42 horas. O enantiómero *S* é 2,7 a 3,8 vezes mais potente que o *R* e cada um tem uma via metabólica diferente dentro do sistema enzimático da CYP 450. O enantiómero *S* é metabolizado principalmente pela CYP2C9, já o *R* é metabolizado pelas CYP1A2 e 3A4.

O acenocumarol é também uma mistura racémica com uma semivida de apenas 9 horas.

O efeito AC é exercido pela inibição da enzima epóxido redutase da vitamina K, que diminui assim a quantidade de vitamina K reduzida, interferindo com a γ -carboxilação pós-translacional de fatores de coagulação dependentes da vitamina K, como o fator II, VII, IX e X. As proteínas não carboxiladas não têm a capacidade de se ligarem aos cofatores na membrana fosfolipídica perdendo assim o seu efeito procoagulante. Da mesma maneira a inibição da carboxilação de proteínas naturalmente anticoagulantes C e S leva a um estado inicial de transição com efeito protrombínico, que é atribuído à semivida mais curta da proteína C em comparação com o fator II. Este efeito protrombínico é mais grave em doentes com deficiência de proteína C (Ansell *et al.*, 2008).

Uma das dificuldades no tratamento com varfarina é a variação genética interindividual, que afeta o fator IX, e em que, o metabolismo pelo citocromo P450 está alterado devido a mutações causando um maior tempo de semivida, o que potencia o efeito hemorrágico. Por outro lado, mutações no gene da enzima epóxido redutase da vitamina K pode levar a sensibilidades diferentes à terapêutica com AVK e explicar resistências observadas à anticoagulação (Ansell *et al.*, 2008).

4.2. DOSAGEM

A dosagem inicial e de manutenção dos AVK deve ser individualizada de acordo com diferentes fatores relacionados com o doente e com a indicação terapêutica, e será crucial para obter os resultados pretendidos de efeito antitrombótico e de baixo risco de

hemorragia. Para isso é necessário um plano terapêutico organizado com um seguimento individualizado de tempo de protrombina (TP) e RNI e ainda uma educação do doente face à sua terapia. O efeito AC inicial só vai ser observado no RNI, 2 a 3 dias depois da primeira toma e o efeito antitrombótico completo só ocorre depois, devido ao tempo de semivida do fator II de coagulação (60-72 horas) (Holbrook *et al.*, 2012).

A dose inicial ideal deve ser baseada no perfil do doente, na sua idade, no seu estado de subnutrição, insuficiência hepática grave, insuficiência renal e insuficiência cardíaca (entre 2,5 mg a 5 mg para estas condições e 5 mg por dia numa toma única para adultos saudáveis). Se indicado devem ser feitos testes genéticos e serológicos para excluir hipótese de trombofilia e síndrome antifosfolipídico, pois são condições que exigem maiores doses e tempo de terapêutica (Ferreira e Wipf, 2016).

5. ANTICOAGULANTES ORAIS DIRETOS

Em Portugal neste momento os ACOD autorizados são o dabigatrano (Pradaxa® 75 mg, 110 mg e 150 mg), o rivaroxabano (Xarelto® 2.5 mg, 10 mg, 15 mg e 20 mg), o apixabano (Eliquis® 2.5 mg e 5 mg) e o edoxabano (Lixiana® 15 mg, 30 mg e 60 mg) (Infarmed, 2016), apesar deste último não ser comercializado e por essa razão não irá ser abordado.

5.1. FARMACOLOGIA

5.1.1. DABIGATRANO

É um inibidor direto, reversível e competitivo do fator de coagulação II ativado (trombina), que é a molécula que permite a conversão do fibrinogénio em fibrina, prevenindo assim a formação de trombos. Inibe a trombina livre e a trombina ligada à fibrina, sendo esta uma vantagem em relação à heparina (Marques da Silva, 2012).

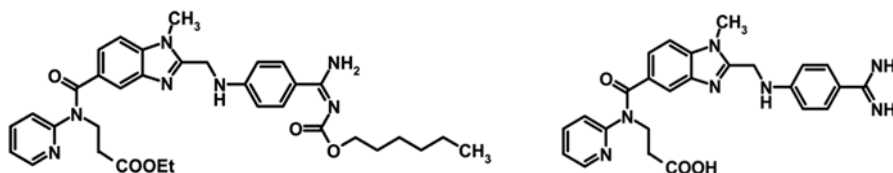


Ilustração 1 – Estrutura molecular do dabigatrano etexilato e dabigatrano na sua forma ativa, respetivamente (Eisert *et al.*, 2010)

O dabigatrano é uma molécula muito polar, muito hidrofílica sendo pouco absorvida por via oral (biodisponibilidade de cerca de 6%). Assim foi formulado como pro-fármaco na forma de dabigatrano etexilato que é melhor absorvido e vai ser rapidamente metabolizado

pelas esterases dos enterócitos. É também melhor absorvido em meio ácido e para evitar inconsistências de absorção gastrointestinal foi desenvolvido em formulação com um núcleo de ácido tartárico que vai permitir a dissolução do fármaco em maior extensão (Eisert *et al.*, 2010). Devido à sua fraca biodisponibilidade, flutuações na sua absorção ainda que pequenas, vão ter um impacto na terapêutica. O pro-fármaco dabigatrano etexilato é substrato da glicoproteína P (P-gp), transportador de efluxo presente no epitélio intestinal, pelo que podem ocorrer interações com inibidores (aumentando a biodisponibilidade) e indutores (diminuindo a biodisponibilidade) (Marques da Silva, 2012).

O dabigatrano atinge uma $C_{máx}$ entre as 0,5 e as 2 horas após administração, e tem uma semivida de 12 - 14 horas. Atinge o estado de equilíbrio ao fim de 3 dias. Tem uma baixa ligação às proteínas plasmáticas ($\pm 35\%$) e não é metabolizado pelo CYP 450. A sua eliminação dá-se principalmente por via renal ($>$ de 80% sob a forma inalterada e uma pequena porção sob a forma de conjugados glucorónicos) (Eisert *et al.*, 2010).

O dabigatrano tem uma cinética de distribuição de 1ª ordem, e por isso, o volume de distribuição a semivida de eliminação e depuração plasmática são não dependentes da dose (Marques da Silva, 2012).

5.1.2. RIVAROXABANO

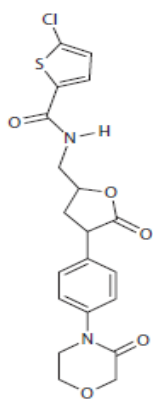


Ilustração 2 –
Estrutura molecular
do rivaroxabano
(Fareed, Thethi e
Hoppensteadt, 2012)

É um inibidor direto, reversível e competitivo do fator de coagulação Xa. O rivaroxabano inibe o fator com uma afinidade 10000 vezes maior que a trombina, e a proteína C (Fareed, Thethi e Hoppensteadt, 2012). Este é um fármaco que apresenta uma elevada biodisponibilidade oral (80 – 100%), com o pico de $C_{máx}$ de 1 a 4 horas após administração por via oral.

Mais de 90% do fármaco liga-se às proteínas plasmáticas com um baixo volume de distribuição. Tem um comportamento bicompartimental, com uma semivida de 5 a 9 horas em adultos, que pode aumentar até à 11-13 horas nos idosos.

Da dose administrada, cerca de 2/3 vai ser metabolizada pelo citocromo P450, mais especificamente pela CYP3A4 e CYP2J2. Metade dos metabolitos são excretados por via biliar e outra metade por via renal. O terço não metabolizado é eliminado na urina (Marques da Silva, 2012). Também é substrato da P-gp (Fareed, Thethi e Hoppensteadt, 2012).

Ao contrário dos inibidores indiretos da trombina (por via parentérica) o rivaroxabano não precisa do cofator antitrombina para exercer a sua função farmacológica e

inativar assim o fator Xa livre e ligado ao complexo protrombinase ou associado a um trombo (Marques da Silva, 2012).

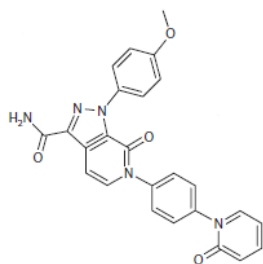


Ilustração 3 – Estrutura molecular do apixabano (Fareed, Thethi e Hoppensteadt, 2012)

5.1.3. APIXABANO

É também um inibidor direto, reversível e competitivo do fator de coagulação Xa com uma farmacodinâmica semelhante à do rivaroxabano, inibindo o fator Xa livre e ligado ao coágulo (Fareed, Thethi e Hoppensteadt, 2012).

É bem absorvido no trato gastrointestinal e alcança a $C_{máx}$ entre 3 a 4 horas após a toma, tendo uma biodisponibilidade próxima de 50%. A absorção não é interferida com a presença de alimentos. Cerca de 87% do fármaco liga-se às proteínas plasmáticas com um volume de distribuição baixo.

O apixabano apresenta uma semivida plasmática de 8 –11 horas. O estado de equilíbrio é atingido ao fim de 3 dias. O metabolismo deste fármaco faz-se via CYP3A4/5 e é excretado por diversas vias, sendo 25% metabolitos, eliminados com a restante porção inalterada nas fezes e 27% por via renal. É também substrato da P-gp (Marques da Silva, 2012).

5.2. DOSAGEM

5.2.1. DABIGATRANO

Para a artroplastia total da anca ou joelho devem ser administradas doses de 110 mg, uma e quatro horas depois da cirurgia e posteriormente 220 mg por dia (duas vezes ao dia) durante 28 – 35 dias para a cirurgia à anca e 10 dias para a cirurgia do joelho.

Para a FA e prevenção de AVC's são recomendados 150 mg duas vezes por dia.

Para o tratamento de TVP e EP é recomendada a dose de 150 mg duas vezes ao dia após terapia AC injetável durante pelo menos cinco dias (European medicines agency, 2015).

Como o dabigatrano é quase na totalidade excretado por via renal, as doses terão de ser ajustadas tendo em atenção este fator de grande relevância, não devendo ser administrado se a clearance da creatinina (CICr) for inferior a 30 ml/min, e ser administrada a dosagem inferior à que seria dada em situações normais se a CICr estiver entre 30 e 50 ml/min (Weitz e Gross, 2012).

5.2.2. RIVAROXABANO

Para a artroplastia total da anca ou joelho deve ser administrada uma dose de 10 mg uma vez ao dia, iniciando-se 6 a 10 horas após a cirurgia e o tratamento deve ter uma duração cinco semanas para a cirurgia à anca e duas para o joelho.

No tratamento e prevenção de TVP e EP a dose inicial é de 15 mg duas vezes ao dia nas três primeiras semanas, seguido de 20 mg uma vez ao dia.

Para a prevenção em FA a dose recomendada para a terapêutica é de 20 mg uma vez ao dia (European medicines agency, 2013).

Devido a grande parte deste fármaco ser metabolizado no fígado, este está contraindicado em doentes com doença hepática e deve ser usado com precaução quando existe compromisso hepático moderado. Da mesma maneira doentes renais com uma disfunção moderada (30 – 50 ml/min de ClCr) necessitam de ajustes na terapêutica (Fareed, Thethi e Hoppensteadt, 2012).

5.2.3. APIXABANO

Para a artroplastia total da anca ou joelho deve ser iniciada uma terapêutica entre 12 a 24 horas após a operação uma dose de 2,5 mg duas vezes ao dia, durante 32 – 38 dias para a cirurgia à anca e 10 – 14 dias para a cirurgia ao joelho.

Para a prevenção em FA a dose recomendada é de 5 mg duas vezes ao dia.

No tratamento da TVP e EP a dose indicada é de 10 mg duas vezes ao dia na primeira semana seguida de 5 mg duas vezes ao dia durante pelo menos 3 meses. Na prevenção da recorrência a dose são 2,5 mg duas vezes ao dia (European medicines agency, 2014).

6. INTERAÇÕES

O potencial de interações farmacodinâmicas fármaco-fármaco ou fármaco-outros é equivalente dentro da terapêutica AC, quando as substâncias atuam como inibidores da coagulação, como é o exemplo dos fármacos antiagregantes, ácido acetilsalicílico, clopidogrel e dipyridamol, e plantas como o *Allium sativum* e *Gingko Biloba*. Os fármacos AINEs que têm como efeito adverso, hemorragia gastrointestinal, vão ter o seu efeito adverso potenciado pelos AC devendo mesmo ser evitada a associação (Tachjian, Maria e Jahangir, 2010; UW medicine pharmacy services, 2014).

Os produtos naturais, representam uma classe com potencial de tornarem a terapêutica ineficaz e insegura devido ao facto de estarem acessíveis a todos e sem controlo, podendo ser adquiridas em lojas ou por cultivo próprio (Lima, 2008). Com a agravante da

variação da composição natural ao longo da maturação, parte utilizada, altura da colheita e tipo de apresentação do produto/extrato. Na tabela 3 estão representados produtos naturais cuja farmacodinâmica potencia o efeito AC.

Tabela 3 – Produtos naturais que são potenciadores do efeito anticoagulante, adaptado de (Lima, 2008; Tachjian, Maria e Jahangir, 2010; Abo-Gresha, Abel-Aziz e Greish, 2014; Tachjian, Maria e Jahangir, 2010).

Potenciadores do efeito anticoagulante
<i>Allium sativum</i> (Alho) bolbo, <i>Salvia miltiorrhiza</i> (Danshen) raiz, <i>Angelica sinensis</i> (Dong Quai) rízoma, <i>Trigonella foenum-graecum</i> (Feno-grego) semente, <i>Ginko biloba</i> (Gingko) folha, <i>Panax ginseng</i> (Ginseng) raiz, <i>Carica papaya</i> (Papaya) látex, <i>Leonurus heterophyllus</i> (Agripalma) partes aéreas floridas, <i>Serenoa repens</i> (Palmeto) fruto, <i>Oenothera biennis</i> (Onagra) semente

6.1. VARFARINA

Como já foi referido os AVK interagem com uma enorme variedade de substâncias, sejam elas alimentos ou outros fármacos, afetando assim a margem terapêutica. A variação pode afetar a eficácia da terapêutica AC ou exacerbar os seus efeitos adversos.

Na base de dados drugs.com (Drug Information Database, [s.d.]), estão registadas 819 interações medicamentosas com a varfarina sendo 209 graves, 409 moderadas e 201 menores.

6.1.1. FÁRMACO – FÁRMACO

Como exemplos de algumas interações temos os antibióticos, que vão alterar a síntese da vitamina K devido à destruição da flora intestinal, sendo exemplos a amoxicilina, ampicilina, cefalosporinas, metronidazole, claritromicina, norfloxacin, nitrofurantoína e o clotrimazole. O acetaminofeno interage por alteração do metabolismo da vitamina K (Marques da Silva, 2012).

Na tabela 4 indicam-se os fármacos com interações farmacocinéticas significativas na clinica, com a varfarina.

Tabela 4 – Interações farmacocinéticas clinicamente significativas com a varfarina, adaptado de (Lima, 2008; Greenblatt e Moltke, von, 2005).

Aumento do metabolismo da varfarina (diminuição do RNI)	Diminuição do metabolismo da varfarina (aumento do RNI)
Azatioprina, Barbitúricos, Carbamazepina, Ciclosporina, Clorodiazepóxido, Dicloxacilina, Fenitoína, Griseofulvina, Rifampicina,	Amiodarona, Celecoxib, Dissulfiram, Eritromicina, Fluvoxamina, Imidazóis, Isoniazida, Levofloxacina, Propafenona, Tamoxifeno,

6.1.2. OUTRAS

Os alimentos como a *Brassica oleracea* var. *italica* (brócolos) e *Brassica oleracea*, var. *Acephala* (couves) interferem no efeito AC principalmente por serem uma fonte de vitamina K, atenuando o efeito pretendido. Já o álcool aumenta o risco de hemorragia por inibir o

metabolismo dos AVK e aumentar a sua concentração no sangue (Clot Care Online Resource, 2004; Drug Information Database).

Sabemos que por exemplo que as partes aéreas floridas do *Hipericum perforatum* (**hipericão**) possuem na sua constituição a hiperforina, sendo responsável pela indução da CYP2C9, que leva a um aumento da concentração de fármaco (Greenblatt e Moltke, von, 2005), e as folhas da *Camellia sinensis* (**chá-verde**) e partes aéreas da *Medicago sativa* (**alfafa**) contêm vitamina K, o que vai também antagonizar o efeito AC (Tachjian, Maria e Jahangir, 2010).

6.2. ANTICOAGULANTES ORAIS DIRETOS

Ao todo na base de dados drugs.com (Drug Information Database, [s.d.]), existem registadas 358 interações medicamentosas com o dabigatrano sendo 113 graves, 234 moderadas e 11 menores.

6.2.1. DABIGATRANO

Os inibidores da P-gp vão ser responsáveis por um aumento de concentração sanguínea do dabigatrano e aumentar também assim, o risco de hemorragia. Pelo contrário os indutores vão ser responsáveis por um maior efluxo para o lúmen intestinal e diminuir então a concentração, de maneira a tornar a terapêutica ineficaz e potenciar a ocorrência de trombos.

6.2.1.1. Fármaco – fármaco

Tabela 5 – Interações fármaco - fármaco com o dabigatrano, adaptada de (Azeredo, Costa e Uchôa, 2009; EMA, 2010; UW medicine pharmacy services, 2014)

	Inibidores da P-gp	Indutores da P-gp
	Fortes: dronedarona, itraconazole, cetaconazol, tacrolimus e claritromicina. Amiodarona, azitromicina, carvedilol, propranolol, ciclosporina, duloxetina, fenofibrato, quinidina, saquinivir, ticagrelor, verapamil	Carbamazepina, pentobarbital, fenobarbital dexametasona, fenitoína, rifampicina, tipranavir, trazodona
Recomendações	Evitar uso com inibidores fortes Evitar uso de qualquer um se a CrCl < 50 ml/min ou com idade ≥ 80 anos Se não poder evitar, é aconselhado administrar o dabigatrano 2 horas antes do inibidor	Evitar o uso concomitante

6.2.1.2. Outros

Não existem atualmente estudos disponíveis sobre os efeitos da toma concomitante dos ACOD com plantas medicinais (Nutescu, Ittiporn e Hellenbart, 2011). Apenas podemos inferir a possibilidade de interações por vias já conhecidas de ambas as substâncias.

Inibidores da P-gp:

Panax Ginseng (**ginseng**) raiz: demonstrou a sua atividade *in vitro* e *in vivo*, para além do seu efeito antiagregante plaquetário; *Camellia sinensis* (**chá-verde**) folha: contém entre 30 a 42% de catequinas, e estudos *in vitro* demonstraram a sua atividade (Hyun-Jong Cho, 2015); *Glycyrrhiza glabra* (**alcaçuz**) raiz: possui na sua constituição o ácido glicirrízico, responsável pela sua atividade; *Zingiber officinale* (**gingibre**) rizoma: atividade devida aos gengeróis; *Piper nigrum* (**pimenta-preta**) fruto: a atividade deve-se ao principal princípio ativo, a piperina; *Rosmaninus officinalis* (**alecrim**) folha: o extrato de alecrim tem atividade. *Curcuma Longa* (**açafrão-das-Índias**) raiz: estudos com curcumina em ratos, e *in vitro* demonstraram a sua atividade. *Panax Ginseng* (**ginseng**) raiz: o constituinte do ginseng, gonsenósido Rg3 é o responsável pela inibição (Tachjian, Maria e Jahangir, 2010).

Indutores da P-gp:

Hypericum perforatum (**hipericão**) partes aéreas floridas: estudos demonstram que a toma do extrato desta planta induz a expressão da P-gp (Dürr *et al.*, 2000), sendo mesmo aconselhado evitar o seu uso concomitante (Boehringer Ingelheim Ltd., 2013).

A extensão das interações dependerá da intensidade da inibição/indução da P-gp por estas substâncias, sendo necessários estudos objetivos para avaliar a sua relevância clínica.

6.2.2. RIVAROXABANO E APIXABANO

Ao todo na base de dados em drugs.com (Drug Information Database, [s.d.]), há registadas 354 interações medicamentosas com o rivaroxabano sendo 173 graves, 173 moderadas e 8 menores. Para o apixabano tem registadas 365 interações medicamentosas, sendo 179 graves, 178 moderadas e 8 menores.

6.2.2.1. Fármaco – fármaco

Como já foi mencionado o rivaroxabano é metabolizado pelas CYP3A4, CYP2j2 (Fareed, Thethi e Hoppensteadt, 2012) e o apixabano pelas CYP3A4/5 sendo ambos substratos da P-gp (Marques da Silva, 2012). A CYP3A4 é induzida e inibida por diversos fármacos que vão conseqüentemente diminuir ou aumentar, respetivamente, a concentração de rivaroxabano e apixabano. Isto pode ocorrer isoladamente ou em combinação com o efeito da P-gp, o que agrava as interações (UW medicine pharmacy services, 2014, 2014).

Tabela 6 – Interações com os inibidores diretos do fator Xa, adaptada de (European medicines agency, 2013, 2014; UW medicine pharmacy services, 2014)

	Inibidor da P-gp e forte inibidor da CYP3A4	Inibidor da P-gp e moderadamente inibidor da CYP3A4	Indutor da P-gp e forte indutor da CYP3A4	Indutores da P-gp	Fortes indutores da CYP3A4
	Cobicistato, indinavir, itraconazole, cetoconazole, posaconazole, nefazodona, ritonavir, saquinavir, telitromicina	Amiodarona, dronedarona, azitromicina, cloranfenicol, claritromicina, eritromicina, ciclosporina, cimetidina, diltiazem, felodipina, nicardipina, quinidina, tamoxifeno, ticagrelor, verapamil	Carbamazepina, dexametasona, rifampicina	Tipranavir, trazodona	Nevirapina, oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoina, primidona, rifabutina
Efeito	Aumento significativo da C _{máx} do fármaco e dos seus efeitos	Aumento moderado ou significativo da C _{máx} do fármaco e dos seus efeitos em doentes com função renal normal ou insuficiente, respetivamente	Diminuição da C _{máx} do fármaco e dos seus efeitos. A indução pode provocar um efeito persistente mesmo durante as semanas seguintes à descontinuação de fortes indutores		
Recomendações	Evitar o uso concomitante. O risco é maior para insuficientes renais.	Usar com precaução. Evitar o uso em insuficientes renais com ClCr < 30 ml/min	Evitar o uso concomitante.		

6.2.2.2. Outros

Tal como o dabigatrano, o rivaroxabano e apixabano são substratos da P-gp, e por isso os seus inibidores e indutores também interagem com estes fármacos. Em adição, as enzimas do citocromo P450 responsáveis pela metabolização destas moléculas são alvos de potenciais interações por indução e inibição, nomeadamente a CYP3A4.

Inibidores da CYP3A4:

Hydrastis canadensis (**hidraste**) rizoma: tem como um dos principais constituintes a hidrastina, sendo a principal responsável pela inibição em cerca de 40%; *Cimicifuga racemosa* (**acteia**) raiz: apresenta uma ligeira atividade inibitória (Gurley et al., 2005) e não aparenta ser uma relevante fonte de interações (Foti e Wahlstrom, 2008); *Piper nigrum* (**pimenta-preta**) fruto: contém piperina que demonstrou inibição; *Harpagophytum procumbens* (**harpagófito**) raízes secundárias tuberizadas: em estudos *in vitro* apresentou atividade; *Allium sativum* (**alho**) bolbo: apresenta resultados controversos *in vitro* vs *in vivo*. *Citrus x paradisi* (**toranja**) fruto: é um produto natural bastante estudado, e que mostra uma inibição potente; *Glycyrrhiza glabra* (**alcaçuz**) raiz: o extrato da raiz demonstrou atividade *in vitro*; *Silybum marianum* (**cardo-mariano**) aquénio: o seu constituinte silimarina demonstrou uma forte atividade *in vitro*, mas resultados menos significativos *in vivo*; *Serenoa repens* (**palmeto**) fruto: apresentou uma atividade potente *in vitro* mas não teve nenhum efeito *in vivo*;

Schisandra chinensis fruto: extratos do fruto demonstraram atividade forte *in vitro* (Foti e Wahlstrom, 2008). As plantas sublinhadas apresentam um potencial maior para interagir uma vez que também são inibidoras da P-gp.

Indutores da CYP3A4:

Betacaroteno: é uma forma de vitamina A encontrada na *Daucus carota* (cenoura), *Ipomoea batatas* (batata doce) e outros alimentos, que demonstrou ter atividade *in vitro*; **Luteolina:** é um flavonóide constituinte de vários frutos e vegetais (*Apium graveolens* [aipo], *Brassica oleracea* [brócolos], *Capsicum annuum* [pimento]), em que estudos demonstraram ser indutor; *Hypericum perforatum* (**hipericão**) partes aéreas floridas: vários estudos clínicos demonstraram que o uso prolongado desta planta tem atividade indutora (Foti e Wahlstrom, 2008).

7. ANTÍDOTOS

7.1. VARFARINA

Para reverter o efeito AC dos AVK podem adotar-se vários métodos consoante a gravidade e urgência em parar ou prevenir uma hemorragia. Tem de se ter em conta o risco da severidade da hemorragia em relação ao risco trombótico, bem como à presença de outras comorbilidades na escolha do método para reverter o efeito AC (Keeling *et al.*, 2011). A administração intravenosa de vitamina K é eficaz, mas está associada a efeitos adversos significativos como anafilaxia, dor torácica, hipotensão e dispneia (Marques da Silva, 2012). O plasma fresco congelado (PFC) contém os fatores de coagulação II, V, VII, VIII, IX e XI pelo que está indicado em doentes com hemorragias ativas, respeitando a compatibilidade ABO. O complexo protrombínico (CP) (octaplex® e beriplex®) pertence ao grupo de medicamentos hemostáticos e reverte o efeito dos AVK. É constituído por quatro fatores de coagulação, II, VII, IX e X e ainda pelas proteínas S e C (Barradas e Barra, 2011).

Tabela 7 – Métodos de reversão do efeito dos AVK (Ferreira e Wipf, 2016).

Situação clínica	RNI	Procedimento para reverter o efeito anticoagulante
RNI sobreterapêutico sem hemorragia	4,5 - 10	Sem necessidade de administração de vitamina K
	> 10	Vitamina K oral (1 – 5 mg por dia)
Hemorragia menor	Qualquer	Vitamina K IV (1 – 3 mg por dia)
Hemorragia grave	Qualquer	CP + vitamina K IV (5- 10 mg por dia)
		PFC se não houver CP disponível
Cirurgia - Eletiva - Urgente		- Considerar vitamina K oral - CP + vitamina K IV

Abreviaturas: CP – complexo protrombínico; PFC – plasma fresco congelado; RNI – razão normalizada internacional; IV – intravenoso.

7.2. ANTICOAGULANTES ORAIS DIRETOS

Para a sobredosagem dos ACOD atualmente não existem *guidelines* oficiais para reverter os seus efeitos. A *European Heart Rhythm Association* recomenda o uso de fatores hemostáticos, apesar de apresentarem resultados variados *in vivo* para o dabigatrano e também para o rivaroxabano e apixabano. É ainda importante referir que a administração de fatores hemostáticos pode formar trombos (Aronis e Hylek, 2016). Apesar disso para o dabigatrano já foi aprovado um antídoto (Pollack *et al.*, 2015).

Para os ACOD as oportunidades de intervir para impedir os seus efeitos adversos consistem na redução de absorção intestinal, aumento da clearance e bloquear o local de ligação da molécula (Lohrmann *et al.*, 2016).

7.2.1. NÃO ESPECÍFICOS

7.2.1.1. Carvão ativado: *in vitro* adsorve 99,9% do dabigatrano em suspensão em água ácida (Tummala *et al.*, 2016). Em caso de sobredosagem aguda por ingestão, pode ser útil se for administrado até às 6 horas seguintes. No entanto não existem estudos suficientes e a sua aplicação deve ser melhor analisada como estratégia para reverter os efeitos dos ACOD (Lohrmann *et al.*, 2016).

7.2.1.2. Hemodiálise: mostra-se eficaz para o dabigatrano uma vez que é principalmente excretado pelos rins e tem fraca afinidade pelas proteínas plasmáticas. Apesar de ser eficaz, 4 horas depois de parar a hemodiálise existe ainda o risco da concentração de dabigatrano voltar a aumentar (Chai-Adisaksopha *et al.*, 2015).

Para o rivaroxabano e apixabano esta opção não é válida pois apresentam ligação às proteínas plasmáticas em maior extensão e uma clearance renal mais baixa (Marques da Silva, 2012). A hemodiálise tem uma aplicação limitada devido às dificuldades que advêm das situações hemorrágicas (Tummala *et al.*, 2016).

7.2.1.3. Complexo protrombínico: este complexo de fatores derivado do plasma humano é indicado para reverter efeitos AC dos AVK, e revelou também eficácia na reversão do efeito do dabigatrano em experiências animais em doses de 50 – 100 U/Kg (Tummala *et al.*, 2016). No entanto devido a doses mais elevadas causarem a formação de trombos, é recomendada uma dose ≤ 50 U/Kg para reverter o efeito AC em cirurgias de emergência ou hemorragias fatais (Lohrmann *et al.*, 2016).

7.2.2. ESPECÍFICOS

Devido à falta de métodos específicos para reverter o efeito AC dos ACOD, e sabendo que o risco potencial de hemorragia pode trazer consequências graves, o desenvolvimento de antídotos (tabela 8) para reverter esse efeito mostrou-se sempre uma necessidade prioritária, para colmatar um grande ponto fraco das novas terapêuticas.

Tabela 8 – Antídotos específicos dos ACOD (Aronis e Hylek, 2016; Lohrmann *et al.*, 2016).

Características	Idarucizumab	Andexanet alfa	Aripazina
Estrutura química	Fragmento de anticorpo monoclonal humanizado	Proteína humana recombinante	Molécula sintética, hidrofílica
Alvo	Dabigatrano	Inibidores do Fator Xa	Dabigatrano, inibidores do Fator Xa, HBPM, HNF e fondaparinux
Dosagem	4 g IV	90 – 800 mg IV, seguido de infusão 8 ml/min	100 – 300 mg IV
Fase de estudos	Aprovado	Seguro em estudos fase II, aguarda aprovação	Estudos clínicos de fase I e II
Efeitos no fármaco e nos testes de coagulação	Diminui quantidade de fármaco não ligada; parâmetros totalmente normalizados	Diminui a quantidade de fármaco não ligada, atividade anti-fatorXa parcialmente normalizada	Normaliza o tempo de coagulação

7.2.2.1. Idarucizumab: o idarucizumab (Praxbind®) é um fragmento de anticorpo monoclonal humanizado (Fab) que se liga ao dabigatrano livre e ligado à trombina numa estequiometria de 1:1 com uma afinidade 350 vezes maior que a afinidade do dabigatrano pela trombina. Tem um início de atividade rápida e não demonstra atividade protrombínica (Lohrmann *et al.*, 2016), mesmo quando administrado na ausência de dabigatrano (Aronis e Hylek, 2016).

A administração de idarucizumab reverte o efeito AC dependente da dose e pode ser medido pelo teste de tromboplastina ativado (aPTT), tempo de trombina (TT) e tempo de coagulação de ecarina (TCE) (Aronis e Hylek, 2016). O efeito total deste antídoto dura 30 minutos depois da administração IV de 1g, foi completo e mantido com 2 g em 7 de 9 casos, e mantido em todos quando administrado 4 g (Gomez-Outes *et al.*, 2014). É bem tolerado, sem efeitos adversos, tendo ocorrido eritema e hematoma no local da infusão e apistaxe em 3 indivíduos de um grupo de 35 a receber o idarucizumab (Lohrmann *et al.*, 2016).

O idarucizumab foi aprovado pela FDA para uso humano em Outubro de 2015 (Abo-Salem e Becker, 2016) tendo o estudo RE-VERSE AD mostrado ser eficaz e seguro (Pollack *et al.*, 2015).

7.2.2.2. Andexanet alfa: é uma proteína humana recombinante que neutraliza o efeito dos AC, inibidores do fator Xa. Liga-se aos alvos pela sua estrutura semelhante ao próprio fator Xa numa estequiometria de 1:1 e alta afinidade. Após a ligação vai inativar e atenuar o efeito da terapêutica AC, o que se pode medir pela geração de trombina (Gomez-Outes *et al.*, 2014).

Este antídoto diminui a atividade dos inibidores do fator Xa com uma intensidade dependente da dose, em que é administrada uma carga inicial (90 a 800 mg) seguida de uma infusão contínua de 1 – 2 horas (8 mg/min), e a eficácia máxima dá-se a partir dos 2 -5 minutos. Depois da cessação da infusão, os valores da terapêutica AC voltam a níveis normais entre 1 a 3 horas. Não houve casos de reações adversas nem de anticorpos contra o andexanet alfa (Aronis e Hylek, 2016; Tummala *et al.*, 2016).

Revelou-se seguro e eficaz no estudo de fase III ANEXA, e espera atualmente aprovação pela FDA (Portola Pharmaceuticals Inc, 2016).

7.2.2.3. Aripazina: é uma pequena molécula sintética, catiónica com a capacidade de se ligar a HNF, HBPM, fondaparinux, dabigatran, rivaroxabano e apixabano através de ligações não covalentes, impedindo-as assim de se ligarem aos seus alvos. Não se liga a proteínas plasmáticas nem a fármacos comumente usados em terapias cardiovasculares, antiepiléticas e anestésicas (Gomez-Outes *et al.*, 2014) e não sofre metabolismo hepático (Lu *et al.*, 2014).

Em modelos animais mostrou reduzir tanto hemorragias internas como externas. Em coelhos tratados com rivaroxabano e ratos com edoxabano, reduziu significativamente a hemorragia causada por uma laceração hepática. Hemorragias em caudas de rato tiveram uma redução do sangramento em mais de 90% com a aripazina a reverter a ação de todos os ACOD (Aronis e Hylek, 2016). Tal como outros antídotos específicos a aripazina também não apresenta a capacidade de alterar a coagulação sanguínea mesmo sem a presença de alvos quando é administrada em doses mais elevadas, no entanto em pequenas doses foi observada atividade protrombínica (Lu *et al.*, 2014).

Uma dose simples IV de aripazina de 100 – 300 mg é o suficiente para reverter o efeito AC por, quase 24 horas e tem efeito em 10 – 30 minutos (Gomez-Outes *et al.*, 2014).

Atualmente a aripazina encontra-se em estudos clínicos de fase I e II (Aronis e Hylek, 2016).

8. CONCLUSÃO

Os ACOD surgiram como uma alternativa conveniente, eficaz e mais segura para o tratamento e profilaxia da trombose venosa, que tem grande expressão e uma elevada morbidade e mortalidade associada.

Apesar de todas as aparentes vantagens, doentes com menos capacidades monetárias, ou com dificuldades de introduzir a terapêutica adequadamente devido à posologia bi-diária do dabigatrano e apixabano, e ao maior impacto aquando do esquecimento de uma toma, podem ainda beneficiar de uma farmacoterapia mais económica em que existem testes sanguíneos padronizados para monitorização.

As interações para as novas moléculas são menos e em menor extensão que para os antigos AC, ainda assim, estas existem. Como em outras situações terapêuticas, produtos naturais que por regra apresentam poucos estudos, são potenciais fontes de interações que são de diagnóstico mais difícil devido à falta de informação dos utilizadores. O seu controle também se torna mais difícil devido às misturas de variadas substâncias no produto natural que ao longo da sua maturação e dependendo da parte utilizada, altura da colheita e tipo de apresentação do produto/extrato variam em concentração.

A maior lacuna destas moléculas, a falta de antídotos, está em vias de ser preenchida com boas alternativas e até com um perfil de segurança mais elevado que os antídotos das terapêuticas AC mais antigas, pelo fato de não mostrarem atividade protrombínica.

REFERÊNCIAS

- ABO-GRESHA, Noha M.; ABEL-AZIZ, Eman Z.; GREISH, Sahar M. - Evening primrose oil ameliorates platelet aggregation and improves cardiac recovery in myocardial-infarct hypercholesterolemic rats. **International Journal of Physiology, Pathophysiology and Pharmacology**. . ISSN 19448171. 6:1 (2014) 23–36.
- ABO-SALEM, Elsayed; BECKER, Richard C. - Reversal of novel oral anticoagulants. **Current Opinion in Pharmacology**. . ISSN 14714973. 27:2016) 86–91. doi: 10.1016/j.coph.2016.02.008.
- ALBERIO, Lorenzo - 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. **Seminars in Hematology**. . ISSN 15328686. 51:2 (2014) 152–156. doi: 10.1053/j.seminhematol.2014.03.002.
- ANSELL, Jack *et al.* - Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). **American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines**. . ISSN 00123692. 133 (2008) 160S – 198S. doi: 10.1378/chest.08-0670.
- AREPALLY, G. M.; ORTEL, T. L. - Changing practice of anticoagulation: will target-specific anticoagulants replace warfarin? **Annu Rev Med**. . ISSN 0066-4219. 66:2015) 241–253. doi: 10.1146/annurev-med-051113-024633.
- ARONIS, Konstantinos N.; HYLEK, Elaine M. - Who, when, and how to reverse non-vitamin K oral anticoagulants. **Journal of Thrombosis and Thrombolysis**. . ISSN 1573742X. 41:2016) 253–272. doi: 10.1007/s11239-015-1297-0.
- AZEREDO, Francine J.; COSTA, Teresa Dalla; UCHÔA, Flávia De Toni - Papel da Glicoproteína-P na Farmacocinética P-glycoprotein role on drug pharmacokinetics and interactions. **Revista brasileira de farmácia**. 90:4 (2009) 321–326.
- BARRADAS, Anabela; BARRA, António - **Serviço de Sangue** [Em linha], atual. 2011. [Consult. 11 jun. 2016]. Disponível em WWW:<URL:http://repositorio.hff.min-saude.pt/bitstream/10400.10/481/1/Imuno.pdf>.
- BAUER, Kenneth A - Pros and cons of new oral anticoagulants. **American society of hematology**. . ISSN 1520-4383. 2013) 464–70. doi: 10.1182/asheducation-2013.1.464.
- BOEHRINGER INGELHEIM LTD. - **Pradaxa, summary of product characteristics** [Em linha], atual. 2013. [Consult. 7 jan. 2016]. Disponível em WWW:<URL:https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/20760>.
- CHAI-ADISAKSOPHA, C. *et al.* - Hemodialysis for the treatment of dabigatran-associated bleeding: A case report and systematic review. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**. . ISSN 15387836. 13:2015) 1790–1798. doi: 10.1111/jth.13117.
- CLOT CARE ONLINE RESOURCE - **Vitamin K Content of Selected Foods** [Em linha], atual. 2004. [Consult. 13 jul. 2016]. Disponível em WWW:<URL:http://www.clotcare.com/include/vitaminkcontent.pdf>.
- DRUG INFORMATION DATABASE - **drugs.com** [Em linha] [Consult. 11 jul. 2016]. Disponível em WWW:<URL:www.drugs.com>.
- DRUG INFORMATION DATABASE - **Warfarin and alcohol/food interactions** [Em linha] [Consult. 11 jun. 2016]. Disponível em WWW:<URL:http://www.drugs.com/food-interactions/warfarin.html?professional=1>.
- DÜRR, Donat *et al.* - St John's Wort induces intestinal P-glycoprotein/MDR1 and intestinal and hepatic CYP3A4. **Clinical Pharmacology and Therapeutics**. . ISSN 00099236. 68:2000) 598–604. doi: 10.1067/mcp.2000.112240.

EISERT, Wolfgang G. *et al.* - Dabigatran: An oral novel potent reversible nonpeptide inhibitor of thrombin. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**. . ISSN 10795642. 30:10 (2010) 1885–1889. doi: 10.1161/ATVBAHA.110.203604.

EMA - **Anexo I - Resumo das Características do Medicamento - dabigatrano** [Em linha], atual. 2010. [Consult. 16 jun. 2016]. Disponível em WWW:<URL:http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf>.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY - Xarelto, rivaroxaban. **Resumo do EPAR destinado ao público**. 44:2013).

EUROPEAN MEDICINES AGENCY - Eliquis, apixabano. **Resumo do EPAR destinado ao público**. 2014).

EUROPEAN MEDICINES AGENCY - Pradaxa, dabigatran etexilate. **Resumo do EPAR destinado ao público**. 2015).

FALCK-YTTER, Yngve *et al.* - Prevention of VTE in orthopedic surgery patients. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. **American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines**. . ISSN 00123692. 141:2 (2012) 278S – 325S. doi: 10.1378/chest.11-2404.

FAREED, J.; THETHI, I.; HOPPENSTEADT, D. - Old versus new oral anticoagulants: focus on pharmacology. **Annual Review of Pharmacology and Toxicology**. . ISSN 2212-3962. 52:2012) 79–99. doi: 10.1146/annurev-pharmtox-010611-134633.

FERREIRA, Joana Lima; WIPF, Joyce E. - Pharmacologic Therapies in Anticoagulation. **The Medical clinics of North America**. . ISSN 1557-9859. 100:2016) 695–718. doi: 10.1016/j.mcna.2016.03.007.

FOTI, Robert S.; WAHLSTROM, Jan L. - The role of dietary supplements in cytochrome P450-mediated drug interactions. **Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromaticas**. . ISSN 07177917. 7:2 (2008) 66–84.

GIUGLIANO, Robert P. *et al.* - Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. **New england journal of medicine**. . ISSN 1533-4406. 369:22 (2013) 2093–2104. doi: 10.1056/NEJMoa1310907.

GOMEZ-OUTES, Antonio *et al.* - Specific antidotes in development for reversal of novel anticoagulants: a review. **Recent patents on cardiovascular drug discovery**. . ISSN 2212-3962. 9:2014) 2–10.

GÓMEZ-OUTES, Antonio *et al.* - Dabigatran, Rivaroxaban, or Apixaban versus Warfarin in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Subgroups. **Thrombosis**. . ISSN 2090-1488. 1:2013) 18. doi: 10.1155/2013/640723.

GÓMEZ-OUTES, Antonio *et al.* - Direct-acting oral anticoagulants: Pharmacology, indications, management, and future perspectives. **European Journal of Haematology**. . ISSN 16000609. 95:5 (2015) 389–404. doi: 10.1111/ejh.12610.

GORP, Rick H. VAN; SCHURGERS, Leon J. - New insights into the pros and cons of the clinical use of vitamin K antagonists (VKAs) versus direct oral anticoagulants (DOACs). **Nutrients**. . ISSN 20726643. 7:2015) 9538–9557. doi: 10.3390/nu7115479.

GREENBLATT, David J.; MOLTKE, Lisa L. VON - Interaction of warfarin with drugs, natural substances, and foods. **Journal of clinical pharmacology**. . ISSN 0091-2700. 45:2005) 127–132. doi: 10.1177/0091270004271404.

GURLEY, Bill J. *et al.* - In vivo effects of goldenseal, kava kava, black cohosh, and valerian on human cytochrome P450 1A2, 2D6, 2E1, and 3A4/5 phenotypes. **Clinical Pharmacology and Therapeutics**. . ISSN 00099236. 77:5 (2005) 415–426. doi: 10.1016/j.clpt.2005.01.009.

HOLBROOK, Anne *et al.* - Evidence-based management of anticoagulant therapy. Antithrombotic

therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. **American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines**. . ISSN 00123692. 141:2 (2012) e152S – e184S. doi: 10.1378/chest.11-2295.

HULLE, T. VAN DER *et al.* - Current standings in diagnostic management of acute venous thromboembolism: Still rough around the edges. **Blood Reviews**. . ISSN 15321681. 30:1 (2016) 21–26. doi: 10.1016/j.blre.2015.07.002.

HYUN-JONG CHO, In-Soo Yoon - Pharmacokinetic Interactions of Herbs with Cytochrome P450 and P-Glycoprotein. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**. 2015:2015) 1–10. doi: 10.1155/2015/736431.

INFARMED - Infomed - base de dados de medicamentos de uso humano [Em linha], atual. 2016. [Consult. 8 jul. 2016]. Disponível em WWW:<URL:https://www.infarmed.pt/infomed/inicio.php>.

JANUARY, Craig T. *et al.* - 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: Executive summary: A report of the American college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines and the heart rhythm society. **Journal of the American College of Cardiology**. . ISSN 15583597. 64:21 (2014) 2245–2280. doi: 10.1016/j.jacc.2014.03.021.

KAHN, Susan R. *et al.* - Prevention of VTE in nonsurgical patients. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. **American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines**. . ISSN 00123692. 141:2 (2012) e195S – e226S. doi: 10.1378/chest.11-2296.

KEARON, Clive *et al.* - Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. **Chest**. . ISSN 19313543. 149:2 (2016) 315–352. doi: 10.1016/j.chest.2015.11.026.

KEELING, David M. *et al.* - Guidelines on oral anticoagulation with warfarin - fourth edition. **British Journal of Haematology**. . ISSN 00071048. 154:2011) 311–324. doi: 10.1111/j.1365-2141.2011.08753.x.

LIMA, Nuno - Varfarina: uma revisão baseada na evidência das interações alimentares e medicamentosas. **Revista Portuguesa de Clínica Geral**. 24 (2008) 475–482.

LOHRMANN, Graham M. *et al.* - Reversal Agents for the New Generation of Oral Anticoagulants - Implications for the Perioperative Physician. **Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia**. . ISSN 10530770. 2016) 1–8. doi: 10.1053/j.jvca.2016.01.005.

LU, Genmin *et al.* - **In Vitro Characterization of Andexanet alfa (PRT064445), a Specific fXa Inhibitor Antidote versus Aripazine (PER977), a Non-specific Reversal Agent** [Em linha]. [S.l.] : Lippincott Williams & Wilkins, 2014, atual. 2014. [Consult. 27 jun. 2016]. Disponível em WWW:<URL:http://circ.ahajournals.org/content/130/Suppl_2/A18218.abstract>.

MARQUES DA SILVA, Pedro - Velhos e novos anticoagulantes orais. Perspetiva farmacológica. **Revista portuguesa de Cardiologia**. . ISSN 08702551. 31:1 (2012) 6–16. doi: 10.1016/S0870-2551(12)70034-3.

MUNTZ, James E.; MICHOTA, Franklin A - Prevention and management of venous thromboembolism in the surgical patient: options by surgery type and individual patient risk factors. **American journal of surgery**. . ISSN 1879-1883. 199:1 (2010) S11–S20. doi: 10.1016/j.amjsurg.2009.10.007.

NUTESCU, Edith; ITTIPORN, Chuatrison; HELLENBART, Erika - Drug and dietary interactions of warfarin and novel oral anticoagulants: an update. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**. 31:2011) 326–343. doi: 10.1007/s11239-011-0561-1.

OLIVEIRA, MÁRIO; FONSECA, Cândida - Recomendações para o tratamento de doentes com fibrilhação auricular. **Sociedade Portuguesa de Cardiologia**. 2012) 52.

- PATEL, Raj - Effective management of venous thromboembolism in the community: non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. **International Journal of General Medicine**. . ISSN 1178-7074. 9:2016) 107–115. doi: 10.2147/IJGM.S100299.
- POLLACK, Charles V *et al.* - Idarucizumab for Dabigatran Reversal. **The New England journal of medicine**. . ISSN 1533-4406. 2015) 511 – 520. doi: 10.1056/NEJMoa1502000.
- PORTOLA PHARMACEUTICALS INC - **Portola Pharmaceuticals Announces Biologics License Application for Andexanet alfa Accepted for Review by FDA** [Em linha], atual. 2016. [Consult. 8 jul. 2016]. Disponível em WWW:<URL:http://investors.portola.com/phoenix.zhtml?c=198136&p=irol-newsArticle&ID=2140255>.
- PRANDONI, Paolo; TEMRAZ, Sally; TAHER, Ali - Direct Oral Anticoagulants in the Prevention of Venous Thromboembolism: Evidence From Major Clinical Trials. **Seminars in Hematology**. . ISSN 15328686. 51:2 (2014) 121–130. doi: 10.1053/j.seminhematol.2014.03.006.
- SAGLIO, Giuseppe *et al.* - Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. **The New England journal of medicine**. 362:10 (2010) 883 – 891. doi: 10.1056/NEJMoa1304048.
- SCHAEFER, Jordan K.; MCBANE, Robert D.; WYSOKINSKI, Waldemar E. - How to choose appropriate direct oral anticoagulant for patient with nonvalvular atrial fibrillation. **Annals of Hematology**. . ISSN 14320584. 95:2016) 437–449. doi: 10.1007/s00277-015-2566-x.
- TACHJIAN, Ara; MARIA, Viqar; JAHANGIR, Arshad - Use of Herbal Products and Potential Interactions in Patients With Cardiovascular Diseases. **Journal of the American College of Cardiology**. . ISSN 07351097. 55:6 (2010) 515–525. doi: 10.1016/j.jacc.2009.07.074.
- TUMMALA, Ramyashree *et al.* - Specific antidotes against direct oral anticoagulants: A comprehensive review of clinical trials data. **International Journal of Cardiology**. . ISSN 18741754. 214:2016) 292–298. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.03.056.
- UW MEDICINE PHARMACY SERVICES - **Rivaroxaban Drug Interaction Potential** [Em linha], atual. 2014. [Consult. 31 mai. 2016]. Disponível em WWW:<URL:https://depts.washington.edu/anticoag/home/content/rivaroxaban-drug-interaction-potential>.
- UW MEDICINE PHARMACY SERVICES - **Dabigatran Drug Interaction Potential | Anticoagulation Services** [Em linha], atual. 2014. [Consult. 31 mai. 2016]. Disponível em WWW:<URL:http://depts.washington.edu/anticoag/home/content/dabigatran-drug-interaction-potential>.
- UW MEDICINE PHARMACY SERVICES - **Apixaban Drug Interaction Potential** [Em linha], atual. 2014. [Consult. 31 mai. 2016]. Disponível em WWW:<URL:https://depts.washington.edu/anticoag/home/content/apixaban-drug-interaction-potential>.
- VAZ MACEDO, CAROLINA; VAZ CARNEIRO, António - **O Que É a Fibrilhação auricular?** [Em linha], atual. 2011. [Consult. 7 jun. 2016]. Disponível em WWW:<URL:https://hmsportugal.wordpress.com/2011/08/17/o-que-e-a-fibrilhacao-auricular/>.
- WEITZ, Jeffrey I.; GROSS, Peter L. - New oral anticoagulants: which one should my patient use? **American society of hematology**. . ISSN 1520-4383. 2012) 536–540. doi: 10.1182/asheducation-2012.1.536.