



**FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA**

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO  
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO  
INTEGRADO EM MEDICINA**

**[MARIANA ISABEL SIMÃO FERNANDES LUÍS]**

***[MECÂNIISMOS CELULARES E MOLECULARES  
ENVOLVIDOS NA TROMBOSE - IMPLICAÇÕES  
CLÍNICAS E TERAPÊUTICAS]***

**[ARTIGO DE REVISÃO]**

**ÁREA CIENTÍFICA DE HEMATOLOGIA**

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:**

**[PROF.<sup>a</sup> DR.<sup>a</sup> ANA BELA SARMENTO RIBEIRO]**

**[DR. JOSÉ PEDRO NASCIMENTO CARDA]**

**[JANEIRO/2014]**



# ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO.....	1
2. TROMBOSE NOS DIAS DE HOJE.....	3
2.1. Epidemiologia.....	3
2.2. Fatores de risco.....	4
2.3. O problema da recorrência .....	10
3. O QUE SABEMOS ATUALMENTE ACERCA DA SUA FISIOPATOLOGIA.....	12
3.1. Da lesão endotelial ao coágulo de fibrina.....	12
3.2. Mecanismos fisiológicos antitrombóticos.....	15
3.3. O novo Modelo Celular da Anticoagulação – a passagem do “in vitro” para o “in vivo” .....	16
4. O DOENTE COM TROMBOSE .....	20
4.1. Trombose arterial versus trombose venosa.....	20
4.2. Principais quadros clínicos .....	21
4.3. Classificação das trombofilias.....	22

5. RASTREIO DE TROMBOFILIAS .....	25
5.1. Testes atualmente disponíveis.....	25
5.2. Indicações para rastreio.....	27
5.3. O <i>timing</i> ideal.....	28
5.4. Rastreio positivo implica profilaxia?.....	29
6. QUE OPÇÕES PARA ATINGIR O REEQUILÍBRIO HEMOSTÁTICO? .....	31
6.1. Introdução às diversas classes de fármacos.....	31
6.2. O fim do monopólio da Varfarina?.....	32
6.3. Os mais recentes progressos na terapêutica anticoagulante.	34
6.3.1. Inibidores diretos da trombina.....	36
6.3.2. Inibidores diretos do fator Xa.....	38
6.4. Será a substituição da Varfarina viável?.....	41
6.5. A inovação e a crise económica – contextualização socioeconómica.....	42
6.6 Implementação e aplicação dos novos anticoagulantes orais na prática clínica, em Portugal.....	44
7. DISCUSSÃO E CONCLUSÃO.....	46
8. REFERÊNCIAS.....	48

## RESUMO

A trombose apresenta-se como uma importante causa de morbidade e mortalidade, particularmente nos países industrializados o que se deve, em parte, ao envelhecimento global da população e conseqüente aumento da prevalência de muitos dos fatores de risco conhecidos como integrantes na patogenia da trombose. Vários desses fatores de risco têm sido alvo de pesquisas detalhadas no intuito de identificar os principais grupos de risco e proporcionar-lhes tratamento profilático eficaz. Neste sentido, é fundamental, além de manter uma elevada suspeita clínica, saber distinguir uma trombofilia de uma situação causal potencialmente reversível, ou seja, diferenciar quais os doentes em que o risco trombótico pode ser atenuado apenas pela correção dos seus fatores de risco e quais os que, nessa impossibilidade, têm de ser estudados e mantidos sob vigilância regular de forma a evitar uma possível recorrência.

Existe toda uma bateria de testes laboratoriais de coagulação atualmente disponíveis, no entanto, o seu uso deve complementar, e não substituir, a avaliação clínica. Além disso, não existe nenhum exame em particular que forneça uma avaliação global da hemostase. O Novo Modelo Celular da Coagulação veio reforçar esta limitação dos testes laboratoriais em reproduzir *in vitro* os eventos que estão na base do sistema hemostático.

As opções de tratamento da trombose também têm sido alvo de muita polêmica e controvérsia, nomeadamente no que diz respeito à anticoagulação oral. Até à relativamente pouco tempo, os inibidores da vitamina K (representados mais popularmente pela varfarina) eram os únicos fármacos disponíveis no mercado. Recentemente, novos anticoagulantes orais de ação mais seletiva e previsível têm vindo a surgir e conquistar popularidade. Mas também eles têm limitações e a ausência de monitorização regular e de antídoto exige uma maior responsabilidade por parte quer do

médico quer do doente, nomeadamente no que diz respeito à adesão à terapêutica. Assim, é necessária mais investigação nesta área com vista ao afastamento da trombose do pódio das patologias mais letais no mundo.

Palavras-chave: Trombose, trombofilia, hemostase, tríade de Virchow, coagulação, Modelo Celular da Coagulação, anticoagulantes orais, varfarina.

## **ABSTRACT**

Thrombosis is known as one of the major causes of morbidity and mortality, particularly in industrialized countries. Population ageing, with a higher prevalence of well-known thrombosis risk factors, is one of the possible reasons. Many detailed researches have been focusing on these risk factors in an attempt to identify the population at risk and to offer them the best prophylactic therapy. For this to succeed, we need, not only a good clinical eye, but also to know how to distinguish between a thrombophilia and a punctual probably reversible situation, in order to correct the risk factors whenever it is possible or, if not possible, to explain the patient the importance of a regular follow up, so the situation will not repeat itself.

There is a huge variety of laboratorial haematological tests available nowadays, however, they should be used to complement, rather to replace, the clinical evaluation. In fact, the haemostatic status can not be represented by none single laboratorial test. The recent Cell-based Model of Coagulation came only to prove this limitation in reproducing *in vitro* some of these *in vivo* reactions.

Thrombosis treatment has been giving scientists and doctors a lot to discuss and to talk about, especially when it comes about oral anticoagulation drugs. Until recently, vitamin K inhibitors (with warfarin being the most famous) were the only option available in the market. Now, newer and completely different drugs have been emerging and gaining popularity. However, the absence of an antidote and the need for regular laboratory monitoring makes medication compliance extremely important and requires more responsibility from both the doctor and the patient. In the end, more research in this area is needed in order to put thrombosis away from the top rated most lethal pathologies in the whole world.

Key words: Thrombosis, thrombophilia, haemostasis, Virchow's triad, coagulation, Cell-based Coagulation Modell, oral anticoagulants, warfarin.



## ABREVIATURAS

<b>AAS</b>	ácido acetilsalicílico
<b>APCr</b>	resistência à proteína C ativada
<b>APOE</b>	apolipoproteína E
<b>aPTT</b>	tempo de tromboplastina parcial ativada
<b>AT</b>	antitrombina
<b>AVC</b>	acidente vascular cerebral
<b>CBS</b>	cistationina beta-sintase
<b>CID</b>	coagulação intravascular disseminada
<b>COX-2</b>	ciclo-oxigenase-2
<b>CYP</b>	citocromo
<b>EAM</b>	enfarte agudo do miocárdio
<b>ESC</b>	<i>European Society of Cardiology</i>
<b>FA</b>	fibrilhação auricular
<b>FDA</b>	<i>Food and Drugs Administration</i>
<b>FT</b>	fator tecidual
<b>FvW</b>	fator de von Willebrand
<b>GP</b>	glicoproteína
<b>HBPM</b>	heparina de baixo peso molecular
<b>HNF</b>	heparina não fracionada
<b>IC</b>	intervalo de confiança
<b>IMC</b>	índice de massa corporal
<b>INR</b>	<i>international normalized ratio</i>
<b>MTHFR</b>	<i>methylenetetrahydrofolate reductase</i>

<b>PAI-1</b>	<i>plasminogen activator inhibitor-1</i>
<b>PC</b>	proteína C
<b>PS</b>	proteína S
<b>PT</b>	protrombina
<b>rtPA</b>	alteplase
<b>SAAF</b>	síndrome dos anticorpos antifosfolipídicos
<b>SSRI</b>	<i>selective serotonin reuptake inhibitor</i>
<b>TAFI</b>	inibidor da fibrinólise mediado pela trombina
<b>TE</b>	tromboembolismo
<b>TEP</b>	tromboembolia pulmonar
<b>TFPI</b>	<i>tissue factor pathway inhibitor</i>
<b>TM</b>	trombomodulina
<b>TVP</b>	trombose venosa profunda
<b>VKORC1</b>	<i>vitamin K epoxide reductase complex subunit 1</i>

# 1. INTRODUÇÃO

Os primeiros estudos acerca do sistema hemostático datam do final do século XIX, incluindo a primeira teoria da coagulação, assinada por Paul Morawitz, que descreveu, na época, quatro fatores da coagulação: fibrinogénio, protrombina, trombocinase e cálcio. Segundo Morawitz, a trombina seria gerada a partir da protrombina hepática por acção da tromboplastina, libertada pelos vasos e plaquetas. Esta teoria manteve-se em vigor durante muitos anos e só foi abandonada após a II Guerra Mundial, quando uma enorme quantidade de trabalhos científicos, dos mais diversos autores e épocas, chegou a público. Em 1956, já praticamente todos os fatores de coagulação eram conhecidos e tornou-se necessário implementar uma nomenclatura universal para os designar, tendo-se optado pelo uso de algarismos romanos [1]. Desde aí, o conhecimento sobre o sistema de coagulação e das suas perturbações disparou, suscitando a curiosidade dos clínicos de uma multiplicidade de áreas da Medicina, desde Cardiologistas, Ortopedistas, Pneumologistas a Hematologistas.

Actualmente, a trombose define-se como a formação e propagação de um coágulo dentro de um vaso, arterial ou venoso, obstruindo o fluxo sanguíneo, em local inapropriado. A trombose constitui o fenómeno por detrás de patologias tão comuns, e ao mesmo tempo tão distintas, quanto a Tromboembolia Pulmonar (TEP), o Enfarte Agudo do Miocárdio (EAM) e o Acidente Vascular Cerebral (AVC). O que as distingue é o local e as condições em que o evento tromboembólico ocorre: a trombose arterial ocorre em vasos previamente lesados, num contexto de aterosclerose, originando um trombo pobre em fibrina (“trombo branco”); a trombose venosa ocorre num ambiente propício à hipercoagulação, designado por tríade de Virchow (fluxo sanguíneo reduzido, lesão da parede vascular e hipergoagulabilidade), resultando na formação de um

“trombo vermelho” (rico em fibrina). Assim, o primeiro surge associado a quadros clínicos de que são exemplo o EAM e o AVC, enquanto o segundo relaciona-se com patologias como a Trombose Venosa Profunda (TVP) e a Tromboembolia Pulmonar (TEP). Estes dois subtipos de trombose têm, em comum, as perturbações do normal funcionamento do sistema de coagulação e/ou da sua interação com a activação plaquetária.

A diferente composição dos trombos, arterial e venoso, condiciona uma diferente actuação terapêutica e profilática. Os antiagregantes plaquetares constituem os fármacos de primeira linha na inibição da trombogénese arterial enquanto que os anticoagulantes são os preferidos na prevenção e tratamento das trombozes venosas. No entanto, em ambas as situações, dada a elevada taxa de recorrência, e apesar de todos os riscos implicados, pode haver necessidade de instituição de anticoagulação crónica.

Grandes avanços têm sido feitos na área da terapêutica anticoagulante nos últimos anos, nomeadamente com o aparecimento dos novos anticoagulantes orais. Ainda assim, a trombose permanece como uma das principais causas de morbidade e mortalidade a nível mundial [2]. Para isto contribuem o atraso no diagnóstico e no início do tratamento, o aumento e variedade de fatores de risco não modificáveis e a falta de evidência científica no que toca às repercussões a longo prazo (na saúde e na economia) dos anticoagulantes orais aprovados mais recentemente.

A escolha deste tema foi baseada, não só pelo reconhecimento deste tipo de patologia como um problema de saúde pública em ascensão, mas também pelo desejo de incitar actuais e futuros profissionais de saúde a familiarizarem-se com os novos avanços nesta área da Medicina, de forma a melhorar a qualidade de vida dos seus doentes e, ao mesmo tempo, economizar tempo e recursos valiosos.

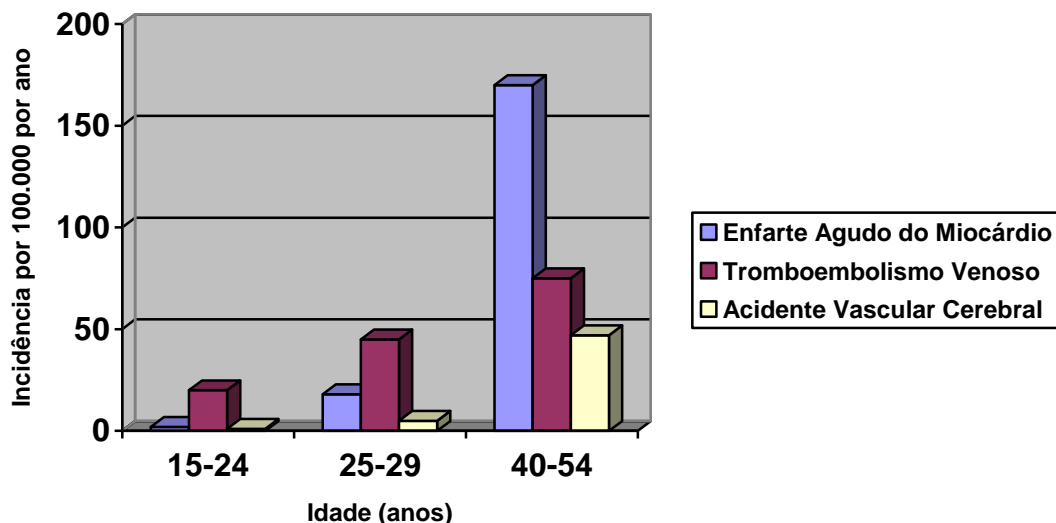
## **2. TROMBOSE NOS DIAS DE HOJE**

### **2.1 Epidemiologia**

A trombose consiste na formação e propagação de um coágulo dentro de um vaso, obstruindo o fluxo sanguíneo.

Desde 1919, tem-se verificado um aumento da incidência de doenças cardiovasculares à escala de uma epidemia, nomeadamente dos casos de Enfarte Agudo do Miocárdio (EAM), de Acidentes Vasculares Cerebrais (AVC) e de Tromboembolismo Pulmonar (TEP), o que sugere um aumento global de tendência para trombose, quer venosa quer arterial [3]. Várias pesquisas têm atribuído esta situação à alteração dos estilos de vida, com aumento do tabagismo, do sedentarismo, da obesidade, dos erros alimentares e da resistência à insulina; e ao aumento da esperança média de vida, com envelhecimento geral da população mundial [4].

A trombose arterial, além de estar frequentemente associada a quadros clínicos mais graves, tem também uma maior incidência relativamente à trombose venosa (Figura 1) [5]. Estima-se que a incidência anual da trombose venosa ronde 1 em cada 1000 adultos, embora seja muito variável com a idade. As taxas de incidência são significativas a partir dos 45 anos, para ambos os sexos, embora o seu crescimento exponencial se registre a partir dos 60 anos de idade, atingindo numa incidência de 5 a 6 em cada 1000 adultos aos 80 anos [6].



**Figura 1 – Incidência de trombose de acordo com a idade.**

(Adaptado de Rosendaal FR, 1997) [6A].

A trombose, particularmente arterial, é mais comum no sexo masculino. Em relação à trombose venosa, isso apenas é válido para idades pós-menopáusicas. Durante a idade fértil, a trombose venosa é mais prevalente no sexo feminino devido à exposição a níveis mais elevados de estrogénios, endógenos ou exógenos (contracetivos orais, por exemplo), e ao próprio estado procoagulante característico da gravidez.

## 2.2. Fatores de risco

A presença de fatores de risco extrínsecos, por si só, raramente explica a ocorrência de uma trombose venosa. De facto, até cerca de um terço destes doentes não apresenta qualquer fator de risco identificável. Esses fatores de risco tornam-se clinicamente significativos quando existe uma susceptibilidade de base (seja ela genética ou adquirida), isto é, na presença de uma trombofilia (“trombo-” – trombo; “-filia” – amizade, ou seja, amizade ao trombo), o que significa que a maioria dos quadros

clínicos é fruto de uma conjugação de fatores de risco extrínsecos e fatores genéticos (intrínsecos) [7].

O risco de ocorrência do fenômeno tromboembólico depende não só do número de fatores de risco presentes, mas sobretudo do tipo de fator e da possibilidade de evitá-lo ou eliminá-lo posteriormente. Além disso, tais fatores apresentam diferentes riscos associados. (Tabela 1) [8].

Muitos fatores de risco têm um efeito sinérgico quando associados. Por exemplo, o risco de trombose associado à toma de contraceptivos orais é 4 vezes superior ao da população geral, enquanto na presença do fator V de Leiden (em heterozigotia), esse risco é 7 vezes superior. Mas, quando estes dois fatores surgem associados, o risco de trombose aumenta para 36 vezes o da população geral [9].

**Tabela 1 – Fatores de risco extrínsecos para trombose**

	<b>Risco alto</b>	<b>Risco moderado</b>	<b>Risco baixo</b>
<b>Fatores de risco modificáveis</b>		Níveis elevados de homocisteína	Obesidade* Tabagismo Contraceptivos orais
<b>Fatores de risco transitórios</b>	Politraumatizado Fratura de osso longo Cirurgia ortopédica major	Internamento hospitalar Imobilização prolongada Neoplasia maligna* Cirurgia geral Níveis elevados de anticorpo antifosfolipídico	Gravidez e puerpério Infecção/Sépsis Cirurgia <i>minor</i>
<b>Fatores de risco não modificáveis</b>	Fatores genéticos História familiar	Idade (> 60 anos)* Fatores genéticos História familiar Doença neurológica com paralisia dos membros inferiores*	Idade (40-60 anos) Fatores genéticos História familiar Síndrome Nefrótico

\* Fatores associados a tromboembolismos recorrentes

(Adaptado de Weinmann EE, Salzman EW, 1994) [8].

Os doentes institucionalizados também constituem uma população de risco significativa. Nos EUA, cerca de 50% dos casos diagnosticados com trombose venosa sintomática apresentavam antecedentes de internamento hospitalar nos 90 dias anteriores ao evento tromboembólico [10], o que pode ser explicado pela variedade de fatores de risco apresentados pela grande maioria dos doentes internados em meio hospitalar, desde neoplasias, cirurgias recentes, infecções e a própria imobilização prolongada no leito durante a permanência na enfermaria. Estima-se que o risco de um doente hospitalizado sofrer um episódio de trombose seja de 20% se o internamento for por patologia médica, e ainda maior no contexto de uma patologia cirúrgica [4].

Quando se fala em imobilização prolongada, além dos internamentos hospitalares, não se devem esquecer as viagens longas. Nestes casos, o risco é significativo quando a sua duração é superior a 4-6 horas [11] mas depende muito da presença de outros fatores de risco, como o sexo feminino ou estar sob terapêutica contraceptiva oral, um dos grupos de fármacos mais implicados na etiologia da trombose (Tabela 2) [12].



**Tabela 2 – Trombose induzida por fármacos**

<b>Mecanismo de acção</b>		<b>Exemplos de fármacos</b>
<b>Lesão Endotelial</b>	Lesão mecânica Alteração da expressão de receptores	Quimioterápicos (Fluorouracil, Bleomicina, Cisplastina, Rapamicina, Mitomicina) Produto de contraste Heparina Inibidores da COX-2
<b>Alteração Plaquetar</b>	Aumento da adesão/agregação plaquetar Libertação de substâncias intra-plaquetares	Neurolépticos (SSRIs) Produto de contraste Heparina
<b>Alteração de Fatores Intervenientes na Coagulação</b>	Aumento dos fatores de coagulação Diminuição dos anticoagulantes naturais Aumento dos anticorpos anti-fosfolipídicos Diminuição da fibrinólise Libertação de FT	Contracetivos orais combinados Terapêutica de substituição hormonal rFXVIII Corticosteróides Ciclofosfamida Heparina
<b>Alteração do Fluxo Sanguíneo</b>	Vasoconstrição Estase sanguínea	Antipsicóticos (Clozapina) Corticosteróides Cisplastina Neurolépticos

(Adaptado de Ramot Y, Nyska A, 2007) [12].

Ultimamente, vários trabalhos têm enfatizado a relação do cancro com a trombose. O processo neoplásico é considerado protrombótico por vários motivos: em primeiro lugar pela activação da coagulação pelas próprias células neoplásicas; pelo crescimento tumoral que pode comprimir os vasos venosos favorecendo a estase sanguínea; pelo esquema quimioterápico seleccionado, uma vez que alguns destes fármacos apresentam hematotoxicidade; e, por último, por exigir vários períodos de internamento hospitalar, para cirurgia ou quimioterapia, com imobilizações prolongadas. Este risco é particularmente elevado para neoplasias do pâncreas, fígado, trato gastrointestinal, linfomas e leucemia. A ocorrência de fenómenos trombóticos em doentes oncológicos designa-se por Síndrome de Trousseau. Pesquisas recentes

demonstraram que os doentes mais susceptíveis a esta síndrome são os portadores do fator V de Leiden e da mutação da Protrombina G20210A [6]. A terapêutica anticoagulante nestes casos é controversa porque, se por um lado, evita a ocorrência de eventos tromboembólicos durante e/ou após a doença neoplásica, por outro há um risco acrescido de hemorragia.

Uma das associações mais polémicas é a da trombose/gravidez. O estado hipercoagulante que se verifica durante e após a gravidez (durante a gestação, o risco aumenta cerca de 6 vezes e, no pós-parto, 5 vezes) pode-se dever ao aumento fisiológico do fVIII e à diminuição dos níveis de proteína S livre, associados a estase sanguínea e/ou à expressão de uma trombofilia adquirida, de que é exemplo o Síndrome Antifosfolipídico, ou hereditária, sendo as mais frequentes, uma vez mais, o fator V de Leiden e a Protrombina G20210A (Tabela 3). De facto, cerca de 14 a 43% das mulheres com este tipo de intercorrência durante a gravidez tem antecedentes familiares de trombose [13].

**Tabela 3 – Trombose na grávida**

	<b>Fator de risco</b>
<b>Pré- eclâmpsia</b>	Fator V de Leiden MTHFR C677T em homozigotia Hiperhomocisteinémia Deficiência de PC, PS e/ou AT Síndrome Antifosfolipídico
<b>ACIU*</b>	PT G20210A MTHFR C677T
<b>Abortos de repetição</b>	Síndrome Antifosfolipídico

\*ACIU – Atraso de Crescimento Intra-Uterino

(Adaptado de Fonseca AG, Amaro M, 2008) [23].

No caso particular da trombose arterial, há ainda que considerar condições que predisponham/facilitem a presença de uma vasculite ou outro tipo de disfunção endotelial como diabetes mellitus, sedentarismo, hipertensão arterial, dislipidemia e polimorfismos que afectem as glicoproteínas plaquetares IIB/IIIa, ou seja, alterações que favoreçam a evolução da doença aterosclerótica [14]. Outra patologia também muito associada à trombose arterial é a Fibrilhação Auricular (FA). Dada a sua importância como fator de risco, foi criado um score específico – CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VAS<sub>c</sub> (Tabela 4) – para determinar o risco de ocorrência dum evento tromboembólico num doente com FA. Sempre que o score obtido seja superior ou igual a 2 considera-se benéfica a instituição de anticoagulação profilática.

**Tabela 4 – Score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VAS<sub>c</sub>**

<b>Fator de risco</b>	<b>Score</b>
ICC/ Disfunção ventricular esquerda	1
Hipertensão arterial	1
Idade ≥ 75 anos	2
Diabetes mellitus	1
AVC/AIT/Tromboembolismo	2
Doença vascular	1
Idade 65-74 anos	1
Sexo feminino	1

(Adaptado de Camm AJ, Kirchhof P, et al, 2010) [14A].

Na ausência de antecedentes (pessoais e familiares), o uso de testes hematólogicos para o diagnóstico de trombofilia hereditária, apesar da sua estreita correlação, não é aconselhada, mesmo em situações de elevado risco (gravidez, cirurgia, ...), com excepção, segundo alguns estudos recentes, de mulheres que desejem iniciar

terapêutica de substituição hormonal [3]. Estudos recentes têm averiguado a possibilidade de integrar os D-dímeros no cálculo do risco trombótico (arterial e venoso), independentemente da existência de antecedentes pessoais de trombose, como biomarcadores de valor prognóstico. Os níveis de D-dímeros (produtos de degradação do fibrinogénio resultantes da fibrinólise) são altamente sensíveis para a trombogénese (arterial e venosa) mas pecam pela sua baixa especificidade, pois existem muitas outras situações que cursam com aumento da produção de trombina ou activação da fibrinólise, como acontece nos casos de neoplasia maligna e de terapêuticas com trombolíticos e antiagregantes plaquetares. Pelo contrário, a anticoagulação pode induzir a erro por causar diminuição dos níveis de D-dímeros. A persistência de valores elevados 6 meses após o evento tromboembólico agudo é fator de risco independente para recidiva e morte relacionada com a trombose [15].

### **2.3. O problema da recorrência**

A trombose constitui, actualmente, um grave problema de saúde pública, não só pela gravidade do evento agudo, mas também pelos riscos de sequelas e de recorrência, principalmente quando existem, por detrás, fatores de risco não transitórios e/ou não modificáveis.

O tratamento anticoagulante do episódio agudo tem, por objectivo, limitar a extensão/embolização do coágulo e, segundo as recomendações actuais, deve ter uma duração de cerca de 3 a 6 meses. Findo esse período de tempo, o doente deve ser reavaliado no sentido de ponderar o risco-benefício da instituição de anticoagulação *ad eternum*. Mas em que consiste essa reavaliação?

Em primeiro lugar é preciso rever os fatores de risco presentes. Os fatores de risco para um primeiro evento e para uma recidiva nem sempre coincidem, por exemplo,

a hipertensão é um importante fator de risco para um primeiro evento (aumenta o risco em 4 vezes) mas tem pouco peso como fator de recidiva (aumenta o risco de 0,9 a 1,6 vezes). O mesmo acontece com a idade: apesar de ser o fator de risco mais importante para um primeiro evento, não tem qualquer valor na previsão do risco de recorrência, embora permaneça como causa importante. Assim, esta reavaliação, deve também incluir marcadores de risco, ou seja, alterações que, não sendo causas de trombose, frequentemente surgem associadas a ela, de que são exemplo os níveis de D-dímeros, a velocidade de formação de trombina, a presença de trombose residual e a localização proximal ou distal do primeiro evento. A presença de trombose residual pode ser avaliada recorrendo a um ultrassonografia com Doppler dos membros inferiores, no caso da TVP, ou a uma angio-TAC, no caso da TEP.

Existem já vários *scores* de previsão de recorrência. Para a trombose arterial, e num contexto de Fibrilhação Auricular (FA), o mais utilizado é o  $CHA_2DS_2VAS_c$  *score*, como mencionado. Para a trombose venosa, existem 3 *scores* diferentes (HERDOO2 Rule, Modelo de Vienna e DASH *score*) e incluem variáveis como sexo, idade, níveis de D-dímeros, localização do primeiro evento, índice de massa corporal (IMC), síndrome pós-trombótica e terapêutica hormonal durante o primeiro evento [16].

### **3. O QUE SABEMOS ACTUALMENTE ACERCA DA FISIOPATOLOGIA DA TROMBOSE**

#### **3.1. Da lesão endotelial ao coágulo de fibrina**

De forma a saber diagnosticar e tratar corretamente um doente com trombose, é essencial conhecer o normal funcionamento do sistema hemostático, responsável por manter o equilíbrio entre fatores pró e anticoagulantes. Do sistema hemostático fazem parte o endotélio, as plaquetas (hemostase primária), os fatores e co-fatores da coagulação (hemostase secundária) e a fibrinólise.

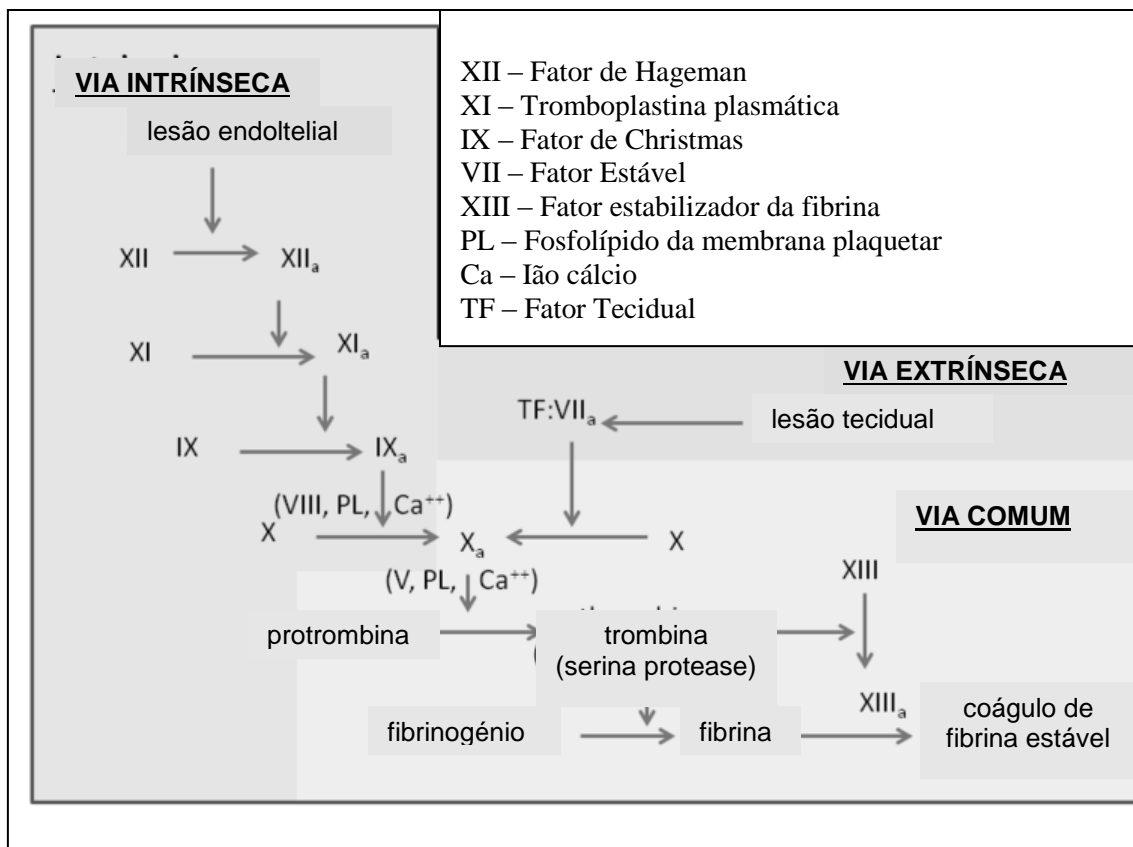
A trombose surge quando existe um desequilíbrio entre o sistema anticoagulante e o coagulante a favor deste último. Os microtrombos, que vão sendo naturalmente formados na circulação venosa, são removidos pelo sistema fibrinolítico, sem causar doença. Da mesma forma, caso ocorra lesão da parede do vaso pode haver necessidade de activar a coagulação de forma mais intensa, de forma a produzir um coágulo fibroso que evite uma fuga de sangue para o espaço extravascular. Assim, quando existe uma perturbação do sistema fibrinolítico, de modo que o coágulo não possa ser dissolvido, e/ou quando há formação de um coágulo maior do que o fisiologicamente necessário para reparar a lesão endotelial, causando obstrução total do vaso, surge trombose. Isto pode ocorrer por perturbação do fluxo sanguíneo (estase), por lesão da parede do vaso ou por um defeito em um ou mais dos componentes do sistema hemostático, condicionando um ambiente de hipercoaguabilidade. Estas três situações constituem a Tríade de Virchow, que resume toda a patogénese da trombose.

As células endoteliais têm funções anticoagulantes, impedindo a adesão das células e das substâncias envolvidas na formação do trombo, através da expressão de vários anticoagulantes, como o TFPI (“*tissue factor pathway inhibitor*”), a

trombomodulina (TM), receptores para a Proteína C (PC) e Proteoglicanos *heparina-like* [9]. Quando há lesão do endotélio de um vaso, o colagénio subendotelial fica exposto levando à expressão de várias moléculas de adesão, como a P-selectina, a E-selectina e o fator de von Willebrand (FvW), que vão promover a adesão local de leucócitos e plaquetas. A adesão plaquetar é seguida da activação das mesmas com libertação das substâncias contidas no interior dos seus grânulos. Os grânulos densos libertam serotonina que induz vasoconstrição e limita o fluxo sanguíneo local; os grânulos alfa libertam mais moléculas de adesão, tais como TM, fibronectina, fator V, fibrinogénio e FvW, levando à formação do trombo primário ou trombo plaquetar.

A própria membrana plaquetar, mais especificamente os fosfolípidos que a constituem, desempenha um importante papel na trombogénese, promovendo a vasoconstrição (metabolizam prostaglandinas e sintetizam tromboxano A<sub>2</sub>) e a mobilização do cálcio [17], elemento fundamental para o decorrer da coagulação que, segundo o modelo clássico, se divide em três vias, intrínseca, extrínseca e comum (Figura 2).

A estase sanguínea causa desaceleração local do fluxo sanguíneo o que permite a acumulação de proteases da coagulação, que, numa situação normal, circulam livremente no plasma na forma inativa. Por motivos ainda não clarificados, este fenómeno é mais comum no membro inferior esquerdo, nomeadamente nos casos de gravidez e de Síndrome de May-Thurner, por compressão da veia iliaca comum esquerda [9].



**Figura 2 – Cascata de Coagulação segundo o Modelo Clássico da Coagulação**  
(Adaptado de Pallister CJ and Watson MS, 2010) [17A].

A trombina é vulgarmente designada como o “pivot” da coagulação, isto porque gera reações pró e anticoagulantes. Por um lado, ela permite a formação de uma matriz de fibrina (a partir do fibrinogénio) insolúvel que vai ser estabilizada através da activação do fator XIII, reação esta também promovida pela trombina; activa o Inibidor da Fibrinólise Mediado pela Trombina (TAFI), reduzindo a fibrinólise e liga-se aos receptores PAR-4 plaquetares, promovendo a sua desgranulação. Duma perspectiva anticoagulante, integra-se na estrutura do próprio coágulo [18], dificultando a inactivação da Antitrombina (AT), principal responsável pela inibição dos fatores IIa, IXa, Xa, e XIa.



### 3.2. Mecanismos fisiológicos antitrombóticos

O nosso organismo é dotado de mecanismos específicos que limitam o processo da coagulação impedindo que este se estenda a áreas vasculares não lesadas, sendo responsáveis pela dissolução do coágulo formado quando ele não é mais necessário e quando a integridade do endotélio já se encontra restaurada.

O endotélio vascular é, ele próprio, essencial à auto-limitação do coágulo. Além das substâncias procoagulantes, ele sintetiza também substâncias anticoagulantes, como a AT, a Proteína S (PS) e o Inibidor da Via do Fator Tecidual (TFPI) [19]. Estes fazem parte dos anticoagulantes naturais (Quadro 5), responsáveis pela inibição dos fatores de coagulação previamente ativados, dos quais resta referir a PC, de síntese hepática.

**Quadro 5 – Mecanismo de acção dos anticoagulantes naturais**

<b>Anticoagulante</b>	<b>Mecanismo de acção</b>
TFPI (“ <i>Tissue Factor Pathway Inhibitor</i> ”)	Inibição dos fatores VIIa e Xa
AT (Antitrombina)	Inibição direta da trombina Inibição dos fatores IXa, Xa e XIa
PS (Proteína S)	Co-fator da PC Amplifica acção da PC
PC (Proteína C)	Inibição dos fatores Va e VIIIa Promovem a fibrinólise

(Adaptado de Monroe DM, Hoffman M, 2001 ) [19].

Com excepção das mutações do Fator V e da PT, Fator V de Leiden e PT G20210A, que causam aumento da actividade das proteínas pró-coagulantes, a maior parte das trombofilias conhecidas actua por supressão da actividade de um ou mais dos anticoagulantes fisiológicos [20]. No entanto, a presença de fatores não genéticos (como

os representados no Quadro 6) também podem originar deficiências no sistema anticoagulante fisiológico.

**Quadro 6 – Fatores adquiridos que causam deficiência do sistema anticoagulante fisiológico**

<b>Condição</b>	<b>ATIII</b>	<b>PC</b>	<b>PS</b>
Cirrose hepática	↓	↓	↓
Coagulação intravascular disseminada	↓	↓	↔
Terapia com L-asparaginase	↓	↓	↓
Transplante de medula óssea	↓	↓	↔
Terapia com varfarina	↔	↓	↓
Deficit de vitamina K	↔	↓	↓
Terapia com estrogénios	↔	↔	↓
Síndrome nefrótico	↓	↔	↔
Sépsis	↔	↔	↓

(Adaptado de W. Mařz et al., 2000) [5].

### **3.3. O novo Modelo Celular da Coagulação – a passagem do “*in vivo*” para o “*in vitro*”**

O Modelo Clássico da Cascata da Coagulação vigorou durante muitos anos. No entanto, várias limitações levaram a comunidade científica a pô-lo em causa e prosseguir com as pesquisas no sentido de formular um modelo mais correcto que explicasse o funcionamento do sistema hemostático, tal como o observamos *in vivo*.

Segundo o Modelo Clássico, as reacções proteolíticas integrantes da coagulação funcionavam por duas vias independentes que culminavam na activação do fator X, primeiro fator da via comum. Assim, seria de esperar que existindo um defeito da via

intrínseca, como um déficit de fatores VIIIa ou IXa, a via extrínseca conseguisse compensar esse defeito aumentando a produção de fator Xa e, desta forma, não houvesse compromisso da via comum final da coagulação ou dos seus produtos finais. Na prática, isso não ocorre e a maior prova disso é a tendência à hemorragia na Hemofilia A (por déficit de fator VIII) e na Hemofilia B (por déficit de fator IX).

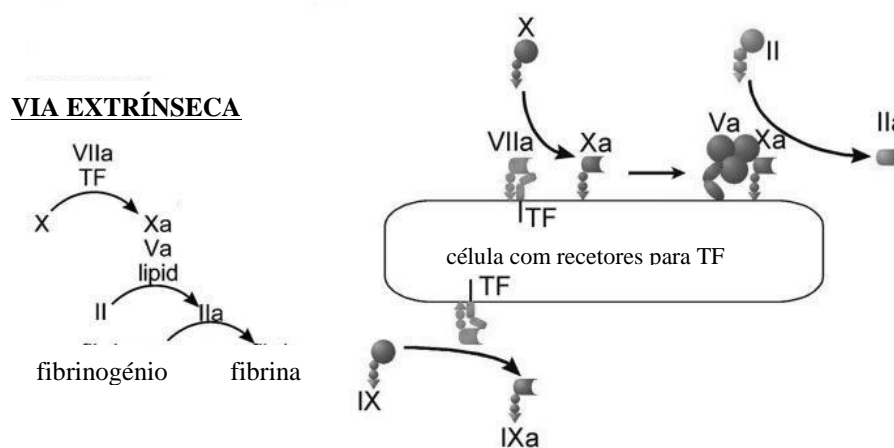
Outro exemplo das limitações deste modelo é a discrepância entre a gravidade da hemorragia e os níveis alterados do aPTT (Tempo de Tromboplastina Parcial activada). Por exemplo, no caso de déficit de fator XII, há aumento do aPTT mas clinicamente não se verifica um aumento da tendência para hemorragia; por outro lado, nas hemofilias (deficiência dos fatores VIII ou IX) há igual aumento do aPTT com aumento da ocorrência de hemorragias, apesar de a via extrínseca se apresentar intacta [21].

Observações deste tipo permitiram chegar a duas conclusões: em primeiro, que as duas vias, intrínseca e extrínseca, não podem funcionar de forma independente, e em segundo, que existem variáveis importantes no decorrer da coagulação no organismo que não são contempladas quando esta é testada a nível laboratorial, ou seja, *in vitro*.

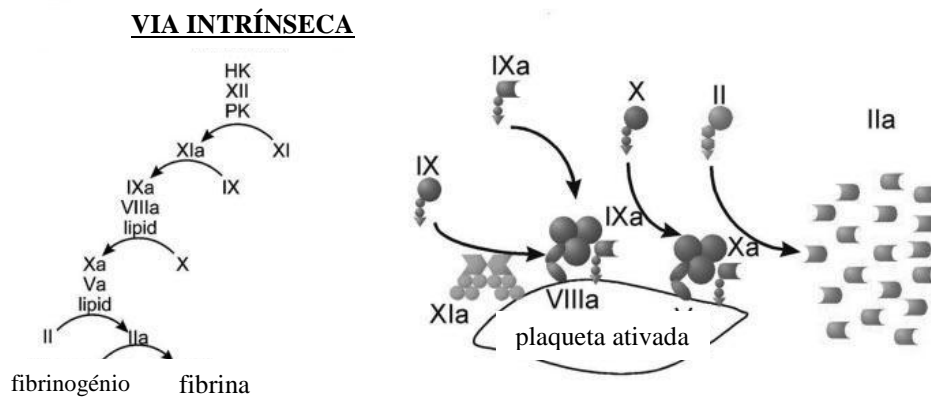
O novo Modelo Celular da Coagulação veio colmatar algumas destas questões ao sugerir que esta discrepância entre a clínica e as alterações laboratoriais se deve ao facto da coagulação depender de membranas celulares específicas, que são substituídas laboratorialmente por vesículas fosfolipídicas, por exemplo no cálculo do aPTT. Isto significa que as próprias células têm propriedades anti-coagulantes: as plaquetas são essencialmente procoagulantes enquanto que as células endoteliais, têm um papel *major* na anticoagulação [18].

Segundo este modelo, a coagulação é desencadeada quando o Fator Tecidual (FT), produzido no meio extravascular por fibroblastos estromais e células musculares

lisas do tecido subendotelial, entra em contato com a corrente sanguínea. Esta primeira fase – fase de iniciação (antiga via extrínseca) (Figura 3) – tem lugar na superfície de células que expressam FT e dela resulta a formação de uma pequena quantidade de trombina que, embora não suficiente para formar um coágulo, é capaz de causar activação plaquetar e, deste modo, iniciar a fase de amplificação, que ocorre na superfície das plaquetas activadas. Isto leva à alteração da permeabilidade da membrana plaquetar com influxo de iões cálcio e libertação de citocinas que atraem mais fatores de coagulação e activam os cofatores V e VIII, iniciando a fase de propagação (antiga via intrínseca) (Figura 4).



**Figura 3 – Fase de Iniciação do novo Modelo Celular da Coagulação.** A figura mostra as proteínas da clássica via extrínseca da coagulação com a sequência de activação do fator tecidual (FT). (Adaptado de Dougald M. Monroe, Maureane Hoffman, 2006) [18].



**Figura 4 – Fase de Propagação do novo Modelo Celular da Coagulação.** A figura mostra as proteínas da clássica via intrínseca e a sequência de ativação do cininogénio de alto peso molecular (HK) e da precalicreína (PK). (Adaptado de Dougald M. Monroe, Maureane Hoffman, 2006) [18].

Este novo modelo, clarifica o processo da coagulação *in vivo* e correlaciona-se melhor com a clínica observada neste tipo de distúrbios. No entanto, apesar de não permitirem calcular o risco clínico de hemorragia, os procedimentos *in vitro* mantêm a sua aplicabilidade, principalmente em termos de estudo laboratorial, pela sua rapidez e simplicidade de execução, sendo testes obrigatórios na investigação inicial de qualquer coagulopatia [22]. Assim, o tempo de Protrombina (PT) é utilizado no estudo da fase de iniciação, decorrente no meio extravascular, nas células que expressam FT, e o aPTT reflecte a integridade da fase de propagação, que tem lugar nas plaquetas activadas, no meio intravascular [17].

## **4. O DOENTE COM TROMBOSE**

### **4.1. Trombose arterial versus trombose venosa**

Quando falamos em trombose é essencial classificá-la em arterial ou venosa. O que as distingue são o tipo de vaso em que ocorrem e as condições que vão favorecer o evento trombótico.

Na trombose arterial, como o próprio nome indica, a formação do trombo ocorre a nível duma artéria, onde a pressão arterial e a velocidade do fluxo sanguíneo são elevadas. O que está alterado é a própria parede da artéria, daí que a trombose arterial ocorra, maioritariamente em doentes com doença vascular periférica, como aterosclerose. No local de ruptura da placa de ateroma vai formar-se um trombo pálido, constituído essencialmente por plaquetas e por pequenas quantidades de fibrina, leucócitos e eritrócitos. A obstrução do vaso arterial vai causar dor, isquémia e, posteriormente, enfarte no território por ele irrigado. Dado o elevado teor em plaquetas do trombo arterial, o tratamento passa pelo uso de antiagregantes plaquetares, que pode ser posteriormente complementado com anticoagulantes para profilaxia dum segundo episódio.

Na trombose venosa, a parede do vaso pode estar intacta. Neste caso, são as condições de pressão e velocidade do fluxo sanguíneo que favorecem a obstrução da veia, impedindo o retorno venoso desse território. Este ambiente procoagulante constitui a chamada tríade de Virchow: redução da velocidade do fluxo sanguíneo, originando estase, lesão da parede vascular com exposição do colagénio subendotelial e activação da coagulação. O trombo formado será completamente diferente do trombo arterial: é constituído por fibrina e eritrócitos que lhe dão uma tonalidade mais rosada, daí ser designado por trombo vermelho. Além disso, por se formar num vaso em que o fluxo

sanguíneo é lento, a sua formação é mais lenta e o seu crescimento é feito por camadas estratificadas. Este ambiente de estase sanguínea é mais notável a nível dos membros inferiores, sendo este o seu principal local de formação, originando um quadro de Trombose Venosa Profunda (TVP). No entanto, este trombo pode-se soltar da parede da veia e migrar solto na circulação até encontrar um vaso de calibre pequeno o suficiente para o obstruir, o que poderá acontecer a nível da artéria pulmonar ou de um dos seus ramos, o que se traduz, clinicamente, por uma Tromboembolia Pulmonar (TEP).

Resumindo, enquanto a trombose arterial resulta de fenómenos como a activação plaquetar, a deposição de lípidos e a proliferação celular da placa aterosclerótica, a trombose venosa é essencialmente uma perturbação dos fatores hemostáticos intervenientes no processo da coagulação.

## **4.2. Principais quadros clínicos**

A trombose arterial, talvez devido à sua maior gravidade e ao aumento da sua incidência nas últimas décadas, usufrui de uma investigação e de um reconhecimento muito superiores na prática clínica quando comparada à trombose venosa. Dificilmente um clínico, qualquer que seja a sua especialidade, a excluirá das suas hipóteses de diagnóstico se o mais subtil sintoma estiver presente. Isto é válido, particularmente, para o EAM. Mundialmente, estima-se que o número de mortes anuais por EAM atinja os 7 milhões, mais de metade da população portuguesa.

Apesar do EAM ser a forma de trombose arterial mais frequente, esta pode ocorrer em qualquer órgão. Cada órgão/tecido do organismo tem uma capacidade diferente de sobreviver numa situação de hipóxia, ou seja, as suas necessidades de oxigénio são variáveis, determinando a gravidade do evento agudo bem como as sequelas que lhe sucedem. O cérebro é o órgão com maior necessidade de oxigénio e, portanto, mais susceptível à isquémia. No decorrer de uma obstrução arterial, o enfarte

surge em poucos minutos dando origem a um Acidente Vascular Cerebral (AVC) do tipo isquémico. O AVC pode-se manifestar de formas muito diversas, conforme a região do cérebro atingida, o que dificulta o seu diagnóstico e atrasa o início do tratamento.

A trombose venosa manifesta-se, consoante o território vascular afectado, como trombose venosa profunda (TVP), em cerca de dois terços dos casos, e, nos restantes, como tromboembolia pulmonar (TEP), precedida ou não de episódio de TVP. Ambas são situações complexas, não só pela gravidade do evento agudo, mas também pela tendência à recorrência (30% aos 10 anos) [3] e às sequelas crónicas, por vezes, muito debilitantes, como a síndrome pós-trombótica. A mortalidade da TEP é cerca de 18 vezes superior à da TVP, ultrapassando os 30%. Para isso, contribuem a inespecificidade da clínica e a falta de sensibilização dos clínicos, o que dificulta o seu reconhecimento numa fase precoce, sendo o diagnóstico, em quase 25% dos casos, *post-mortem* [4].

É fundamental educar os novos clínicos para o reconhecimento e diagnóstico destas situações. Na trombose arterial, esta educação já começou a dar resultados, revelados pela recente diminuição da mortalidade por EAM, ainda que permaneça uma das principais causas de morte no mundo.

### **4.3. Classificação das trombofilias**

As trombofilias definem-se como um conjunto de alterações hematológicas que favorecem a hipercoaguabilidade sanguínea, criando uma predisposição à ocorrência de trombose venosa ou, mais raramente, arterial. Estas podem ser classificadas como hereditárias ou adquiridas (Quadro 7).



## Quadro 7 – Trombofilias hereditárias e adquiridas

<b>Hereditárias</b>	Deficiência de Antitrombina Deficiência de Proteína C Deficiência de Proteína S Deficiência de Proteína Z Resistência à APC (APCr) Mutação fator V de Leiden (R506Q) * Mutação do gene da Protrombina G20210A Mutação da MTHFR (Variantes C677T e A1298C) Mutação do PAI-1 G675A (4G/5G) e A844G Disfibrinogenémias * Fator IX elevado Fator XI elevado
<b>Adquiridas</b>	Síndrome dos Anticorpos Antifosfolipídicos (SAAF) * Resistência à proteína C ativada não atribuída à mutação do gene Fatores de risco extrínsecos para trombose venosa (Imobilização prolongada, neoplasia, idade avançada, gravidez, ...)
<b>Mistas</b>	Hiperhomocisteinémia * Actividade elevada do fator VIII Aumento do Fibrinogénio
<b>Outras</b>	Fibrinogénio (G455A) Fator XIII (Val34Leu) APOE (Cys112Arg e Arg158Cys)

\* Condições também associadas a trombose arterial.

APC – Proteína C ativada; MTHFR - Methylenetetrahydrofolate reductase; PAI-1 - Plasminogen activator inhibitor-1; APOE - Apolipoprotein E.

(Adaptado de Coopens M, Kaandorp SP, 2006) [22A].

As trombofilias hereditárias são, por norma, de transmissão autossómica dominante, daí não ser de admirar a sua presença em cerca de 40% do total dos casos de trombose, frequentemente em associação a um ou mais fatores de risco [23].

Conforme a alteração genética e/ou os fatores de risco presentes, uma trombofilia irá determinar um risco trombótico diferente. Tendo isso em conta, elas também podem ser classificadas consoante o seu impacto clínico determinado por esse risco, em alto, moderado ou baixo risco (Quadro 8).

**Quadro 8 – Classificação das Trombofilias de acordo com o Risco Trombótico**

<b>Alto Risco Trombótico</b>	Homozigotia Fator V de Leiden Homozigotia Protrombina G20210A Heterozigotia composta por Fator V de Leiden e Protrombina G20210A Défice de Antitrombina Síndrome de Anticorpos Antifosfolipídicos (SAAF) Défices combinados
<b>Moderado Risco Trombótico</b>	Heterozigotia Fator V de Leiden Heterozigotia Protrombina G20210A Défice Proteína C Défice Proteína S
<b>Baixo Risco Trombótico</b>	Mutação da MTHFR (Polimorfismos C677T e A1298C) Mutação do PAI-1 (Polimorfismos 675G>A (4G/5G) e 844A>G) Hiperhomocisteinémia Outras

(Adaptado de Weinmann EE, Salzman EW, 1994) [8].

Para além do risco trombótico, as trombofilias distinguem-se pela prevalência e distribuição geográfica. As trombofilias hereditárias mais frequentes são o défice de anticoagulantes naturais (Antitrombina e Proteínas C e S), o fator V de Leiden e a mutação da Protrombina G20210A. Estas duas últimas têm preferência por indivíduos de raça caucasiana [24].

## **5. RASTREIO DE TROMBOFILIAS**

### **5.1. Testes actualmente disponíveis**

Trombofilia define-se como uma tendência à trombose derivada de um estado de hipercoagulabilidade determinado por alterações hematológicas hereditárias ou adquiridas. Cerca de 70% dos doentes com história de trombose são portadores de uma trombofilia e 33% destes apresentam antecedentes familiares relevantes [5].

O diagnóstico de um distúrbio deste tipo é feito através de um estudo funcional e de um estudo genético. Deve ser ainda contemplado um estudo imunológico sumário, caso haja antecedentes de doença autoimune.

Qualquer rastreio dirigido ao sistema hemostático deve começar por um hemograma completo, com contagem de plaquetas e um estudo básico da coagulação, com Tempo de Protrombina (PT), Tempo de Tromboplastina Parcial activado (aPTT) e doseamento do Fibrinogénio. Atendendo às trombofilias mais comuns, o estudo laboratorial deve incluir sempre um estudo da atividade das vias anticoagulantes (PS, PC e AT), determinação da disfibrinogenémia e deteção de anticoagulante lúpico e anticorpos anti-fosfolipídicos. Mais recentemente, com a descoberta do fator V de Leiden e da importância das carências vitamínicas, passaram a incluir-se outros testes, como a Resistência à PC Ativada (rPCa) e a homocisteinémia, respectivamente (Quadro 9) [24].

**Quadro 9 – Testes laboratoriais usados no estudo de trombofilias**

<b>Avaliação global</b>	<b>Trombofilia</b>	<b>Avaliação inicial</b>	<b>Avaliação complementar</b>
Hemograma completo Contagem plaquetar TP INR aPTT Tempo de Trombina Fibrinogénio	Deficiência em AT	Atividade AT	Antigénio AT
	Deficiência em PS	Antigénio PS (fração livre)	Atividade PS Antigénio PS total
	Deficiência em PC	Atividade PC	Antigénio PC
	Resistência à PCa	Teste de Resistência à PCa	Mutação do Fator V de Leiden (APCr)
	Mutação do gene da Protrombina	Mutação do gene G20210A da Protrombina	
	Hiperhomocisteinémia	Homocisteinémia em jejum	Ácido fólico, Vitaminas B12 e B6 Mutação MTHFR Deficiência em CBS
	S. Anticorpo Antifosfolipídico	Anticoagulante lúpico Anticorpo anticardiopina	Anticorpo anti- beta2 Glicoproteína I
	Aumento do FVIII	Fator VIII	

TP – Tempo Protrombina; aPTT – Tempo Tromboplastina Parcial Ativado; AT – Antitrombina; PS – Proteína S; PC – Proteína C; PCa – Proteína C ativada; APCr – Resistência à Proteína C ativada; MTHFR - Methylenetetrahydrofolate reductase; CBS - cistationina beta-sintase.

(Adaptado de Lima J, Borges A, 2012) [24].

É preciso ter em conta que a anticoagulação oral com cumarínicos diminui as concentrações de PC e PS (proteínas vitamina K-dependentes), aumentando o TP e o INR; enquanto que as Heparinas Não Fracionadas (HNF) interferem com os valores de aPTT, por diminuição dos níveis de AT [25]. Os níveis de fibrinogénio podem ser

alterados por situações fisiológicas, nomeadamente durante a gravidez, e patológicas, como doença hepática grave, CID e lesões da medula óssea [1].

## **5.2. Indicações para rastreio**

As trombofilias são, por norma, rastreadas com dois propósitos principais: ajustar o regime terapêutico em doentes com historial de trombose e/ou identificar familiares assintomáticos que poderão vir a necessitar de profilaxia antitrombótica.

Por serem testes dispendiosos, o rastreio de trombofilia, aquando da presença de critérios para tal (Quadro 10), deve ser feito de forma criteriosa e sequencial, de forma a evitar erros de interpretação e terapêuticas dispendiosas e desnecessárias.

É importante ter a noção de que, mesmo entre os doentes com antecedentes de trombose, nem todos têm indicação para rastreio, uma vez que, salvo raras exceções, o resultado deste não altera a conduta diagnóstica ou terapêutica a seguir [20]. Vários estudos têm sugerido o papel das trombofilias nos casos de trombose arterial, nomeadamente naqueles sem sinais de doença aterosclerótica de base. Contudo, os testes hematológicos, nestes casos, pouco acrescentam aos *scores* de risco cardiovascular já usados na prática clínica corrente [3].

Quanto às trombooses venosas, e caso se trate de uma trombofilia adquirida, existe risco de recorrência (em média, 30% aos 8 anos) e, portanto, o estudo é obrigatório em todos os casos. No entanto, o mesmo não é válido para as trombofilias hereditárias. De uma forma geral, ele está reservado para casos com ausência de fator desencadeante óbvio. Nas trombofilias causadas por uma única mutação pontual (mesmo nas de risco trombótico mais elevado), o risco de recorrência é relativamente baixo. Por outro lado, quando existe mais do que uma mutação, há aumento do risco de recorrência mas a prevalência destes casos na população é tão baixa que o rastreio

continua a não ser rentável [20]. Além disso, a presença de fatores de risco transitórios pode suscitar dúvida porque pode existir trombose sem trombofilia.

#### **Quadro 10 – Critérios de Rastreio das Trombofilias**

História pessoal ou familiar de tromboembolismo venoso
Trombose antes dos 50 anos na ausência de fatores de risco transitórios
Tromboembolismo recorrente
Trombose atípica (mesentérica, esplénica, hepática, renal, cerebral)
Parente do 1.º grau com mutação específica
Patologia obstétrica (excluir trombofilia adquirida – SAAF)
– Uma ou mais mortes <i>in utero</i> inexplicadas de fetos morfologicamente normais (> 10 semanas gestação)
– Três ou mais abortos espontâneos consecutivos (<10 semanas), excluídas causas anatómicas e cromossómicas
– Um ou mais nascimentos prematuros (<34 semanas), de fetos morfologicamente normais, associados a eclâmpsia ou pré-eclâmpsia grave ou insuficiência placentar.

(Adaptado de Margetic S, 2010) [27].

Na prática, seja por curiosidade pessoal, do clínico ou do próprio doente, ou ainda para integração dos resultados em ensaios clínicos, a realização de testes hematológicos para rastreio de trombofilias é muito superior ao aconselhado pelas *guidelines*. Mas, um rastreio positivo também pode induzir em erro e levar à cessação da procura de outros fatores de risco extrínsecos que possam estar envolvidos na etiologia do quadro trombótico.

### **5.3. O *timing* ideal**

Existe um *timing* ideal para a realização do rastreio e, muitas vezes, os estudos funcional e genético não podem ser feitos simultaneamente. O estudo genético pode ser

realizado em qualquer altura, uma vez que não é influenciado por fatores externos. Já o estudo laboratorial, ou funcional, deve ser feito, pelo menos, 6 meses após a ocorrência da fase aguda e um mês após interrupção de terapêuticas anticoagulante e/ou hormonal com estrogénios [28]. A exceção à regra é o doseamento de AT no contexto de um possível défice de AT, que pode ser útil em fase aguda para determinar a necessidade ou não de administração de concentrados de AT.

#### **5.4. Rastreio positivo implica profilaxia?**

Uma das condições obrigatórias para a implementação de um rastreio específico numa população é conhecer a prevalência dessa patologia/anomalia nessa mesma população. Mesmo um teste com uma sensibilidade e especificidade ideais não é rentável se a prevalência na população for baixa ou, mais importante ainda, se não tivermos nenhuma solução a oferecer ao doente, caso o rastreio se revele positivo. Esta é uma questão ética fundamental. Os testes de rastreio acarretam riscos e custos e, por isso, só devem ser efectuados se alguma vantagem daí advir.

Por isso, sim, um resultado positivo implica sempre a tomada de medidas profiláticas, o que não é sinónimo de instituição de profilaxia medicamentosa. A abordagem do doente com rastreio positivo vai depender dos seus antecedentes pessoais e familiares, o local de ocorrência da trombose e a presença concomitante de outros fatores de risco.

A instituição de terapêutica anticoagulante num doente com rastreio positivo mas sem historial de eventos tromboembólicos raramente está preconizada. O risco de hemorragia major derivado deste tipo de terapêutica é de, aproximadamente, 2% ao ano, o que é de longe superior ao risco de trombose conferido pelas trombofilias mais comuns (Quadro 11) [20].

### Quadro 11 – Risco trombótico em portadores de trombofilia

	<b>Deficiência de AT III, PC ou PS</b>	<b>Fator V de Leiden</b>	<b>PT G20210A</b>	<b>Níveis elevados fVIII</b>
<b>Global (%/ano, 95% IC)</b>	1,5 (0,7 - 2,8)	0,5 (0,1 - 1,3)	0,4 (0,1 - 1,1)	0,3 (0,2-0,5) – 1,3 (0,5 - 2,7)
<b>Cirurgia, Trauma, Imobilização (% episódio/ano, 95% IC)</b>	8,1 (1,7 - 8,3)	1,8 (0,7 - 4,0)	1,6 (0,5 - 3,8)	1,2 (0,4 - 1,8)
<b>Gravidez (%/gravidez, 95% IC)</b>	4,1 (1,7 - 8,3)	2,1 (0,7 - 4,9)	2,3 (0,8 - 5,3)	1,3 (0,4 - 3,4)
<b>Durante gravidez (% , 95% IC)</b>	1,2 (0,3 - 4,2)	0,4 (0,1 - 2,4)	0,5 (0,1 - 2,6)	1,0 (0,3 - 2,9)
<b>Período pós-parto (% , 95% IC)</b>	3,0 (1,3 - 6,7)	1,7 (0,7 - 4,3)	1,9 (0,7 - 4,7)	0,3 (0,1 - 1,8)
<b>Contraceção oral (% ano, 95% IC)</b>	4,3 (1,4 - 9,7)	0,5 (0,1 - 1,4)	0,2 (0,0 - 0,9)	0,6 (0,2 - 1,6)

(Adaptado de Middeldorp S, van Hylckama Vlieg A, 2008) [20].

Caso o diagnóstico de uma trombofilia hereditária se confirme põe-se ainda outra questão: que atitude tomar face aos familiares diretos do nosso doente? Esses indivíduos devem ser igualmente sujeitos a rastreio para essa mesma trombofilia mas, mais uma vez, tal não é sinónimo de instituição de anticoagulação profilática, mesmo que o rastreio seja positivo. Essa informação apenas serve para permitir um controlo mais apertado no sentido de uma melhor prevenção primária, de forma a diminuir a incidência de trombose nessa família e, conseqüentemente, na população em geral [26]. No caso específico de um familiar, do sexo feminino, em idade fértil, a existência ou não de um resultado de rastreio positivo é importante para a seleção do melhor método de planeamento familiar e da preparação para uma eventual futura gravidez, que, aí sim, poderá requerer terapêutica anticoagulante profilática com HBPM [28].



## 6. QUE OPÇÕES PARA ATINGIR O RE-EQUILÍBRIO HEMOSTÁTICO?

### 6.1. Introdução às diversas classes de fármacos

Existem 3 principais classes de fármacos utilizados na terapêutica da trombose: os antiagregantes plaquetares, os anticoagulantes e os fibrinolíticos (Quadro 12).

Por apresentarem trombos ricos em plaquetas, os quadros de trombose arterial são tratados principalmente com antiagregantes plaquetares. Se se tratar de um trombo venoso, cujo componente *major* é a fibrina, os fármacos de eleição são os anticoagulantes ou, em determinados casos, os fibrinolíticos [29].

**Quadro 12 – Fármacos utilizados na terapêutica da trombose**

<b>Antiagregantes plaquetares</b>		Ácido Acetilsalicílico (AAS) Tienopiridinas (Clopidogrel, Prasugrel e Ticlopidina) Dipiridamol Antagonistas da GPIIb/IIIa
<b>Anticoagulantes</b>	<b>Parenterais</b>	Heparinas (HBPM, HNF) Fondaparinux
	<b>Orais</b>	Antagonistas da Vitamina K (Varfarina) Inibidores directos da Trombina (Etelixato de Dabigatran) Inibidores directos do fator Xa (Rivaroxaban, Apixaban*, Edoxaban*)
<b>Fibrinolíticos</b>		Estreptoquinase Anistreplase (complexo estreptoquinase-aPA) Uroquinase Alteplase (rtPA) Tenecteplase Reteplase

HBPM – Heparina de Baixo Peso Molecular; HNF – Heparina Não-Fracccionada; aPA – activador do plasminogénio acetilado; rtPA – activador do plasminogénio tecidual recombinante.

(Adaptado de Weitz JI, 2011) [29].

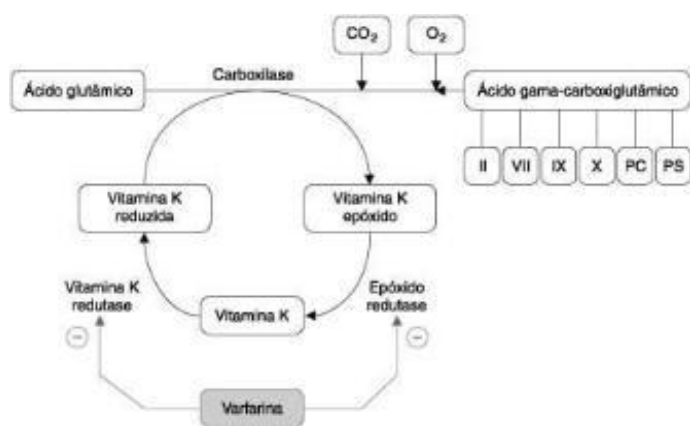
Os agentes fibrinolíticos têm a capacidade de poderem ser administrados por cateter diretamente no interior do trombo, o que pode ser útil no caso de trombos arteriais periféricos e em trombos venosos localizados em veias profundas proximais das pernas.

Por terem vindo a suscitar inúmeros estudos e controvérsias em tempos mais recentes, optei por abordar mais profundamente o grupo dos anticoagulantes, particularmente os anticoagulantes orais.

## **6.2. O fim do monopólio da Varfarina?**

A necessidade de “tornar o sangue mais fino”, como forma de tratar várias doenças, foi proposta pela primeira vez por Aristóteles, em 400 a.C [30]. Antes da anticoagulação, a mortalidade por trombose venosa no pós-operatório e por trombose arterial aguda ultrapassava os 50%.

Inicialmente desenvolvida como raticida, a varfarina é um antagonista hidrossolúvel da vitamina K e atua por inibição da ativação das proteínas da coagulação dependentes desta vitamina (fatores II, VII, IX e X) e, ainda, das proteínas anticoagulantes PC e PS (Figura 5) [31].



**Figura 5 – Mecanismo de acção da Varfarina.**

A varfarina inibe a formação de vitamina K, que é a forma responsável pela carboxilação do ácido glutâmico, reação essencial à ligação dos iões cálcio e, desta forma, ativação dos fatores da coagulação dependentes da vitamina K.

(Adaptado de Ageno W *et al.*, 2012) [31].

A varfarina está sujeita a amplas variações inter-pessoais em termos de dose-efeito, que dependem de fatores como polimorfismos genéticos (CYP 2C9 E VKORC1), quantidade de vitamina K na dieta (alimentos como agrião, salsa, bróculos ou espinafres são muito ricos em vitamina K), idade, consumo de álcool, IMC e medicação crónica, o que faz da varfarina um fármaco pouco previsível e, portanto, dependente de monitorização regular apertada. Essa monitorização é feita através do cálculo do International Normalized Ratio (INR), obtido a partir do Tempo de Protrombina. Enquanto que num indivíduo saudável o INR se situa entre 0,8 e 1,2, num doente anticoagulado a janela terapêutica situa-se entre 2 e 3, com excepção dos doentes com prótese valvular mecânica que, pela alteração do fluxo sanguíneo fisiológico através da válvula protésica, devem ser ajustados para valores de INR ligeiramente mais elevados.

Durante mais de 50 anos, os antagonistas da vitamina K, cujo mais conhecido exemplo é a varfarina, foram os únicos anticoagulantes orais disponíveis. No entanto, várias limitações da varfarina, como um início de acção tardio, uma multiplicidade de interações com alimentos e outros fármacos, e farmacodinâmica e farmacocinética

pouco previsíveis, levaram, mais recentemente, várias empresas farmacêuticas à procura exaustiva de possíveis substitutos para este fármaco de forma a reduzir a elevada taxa de hemorragias *major* por sobremedicação ou, inversamente, de fenómenos tromboembólicos por submedicação.

Tal como já foi referido, grande parte dos casos de tromboembolismo apresentam um elevado risco de recorrência, pelo que a terapêutica com varfarina é, muitas vezes, uma terapêutica crónica, o que se associa a um risco permanente de hemorragia (cerca de 3% ao ano), que pode ir desde uma hemorragia inocente até casos de AVC hemorrágico ou hemorragia gastrointestinal fatais. No intuito de reduzir estes eventos, realizou-se um estudo (ELATE), que comparou uma terapêutica experimental com varfarina em baixa dosagem com a terapêutica convencional. Chegou-se à conclusão que a eficácia na prevenção de eventos tromboembólicos foi menor com a dose mais baixa, enquanto que o risco hemorrágico se manteve estatisticamente idêntico ao da dose *standard* [32].

### **6.3. Os mais recentes progressos na terapêutica anticoagulante**

Até à relativamente pouco tempo, a prevenção e o tratamento da trombose venosa baseava-se em dois tipos de anticoagulantes: os parenterais (heparinas e fondaparinux) que aumentam indiretamente a atividade plasmática da antitrombina, e os orais (como a varfarina), como mencionado. Em comum, têm a particularidade de atuar sobre diversos fatores da coagulação em simultâneo, ou seja, a sua ação é multi-dirigida e, portanto, pouco específica. Esta foi uma das principais novidades introduzidas pelos novos anticoagulantes orais: o facto de terem uma ação mais selectiva, quer sobre a trombina – inibidores diretos da trombina – quer sobre o fator Xa – inibidores diretos do fator Xa (Quadro 13).

**Quadro 13 – Comparação entre a Varfarina e os Inibidores Diretos da Trombina e do Fator Xa já comercializados ou em fase III de ensaio clínico**

<b>Fármaco</b>	<b>Varfarina</b>	<b>Dabigatran</b>	<b>Rivaroxaban</b>	<b>Apixaban</b>	<b>Edoxaban</b>
<b>Alvo</b>	Fatores de coagulação vitamina K-dependentes (fII, fVII, fIX, fX, PC, PS)	Trombina	fXa	fXa	fXa
<b>Pró-fármaco</b>	Não	Sim	Não	Não	Não
<b>Biodisponibilidade</b>	> 95%	6,5%	80%	~66%	50%
<b>Semi-vida plasmática</b>	72-96h	1-2h	2,5-4h	3h	1-3h
<b>Monitorização de rotina</b>	Sim	Não	Não	Não	Não
<b>Posologia</b>	Dependente do valor de INR	Dose fixa (1-2 id)	Dose fixa (1-2 id)	Dose fixa (2 id)	Dose fixa (1 id)
<b>Eliminação</b>	Nenhuma	80%	67% renal (metade na forma inativa), 33% fecal	25% renal, 75% fecal	35% renal, 65% fecal
<b>Interações</b>	CYP 2C9, 3A4 e 1A2	Inibidores potentes das PGs	Inibidores potentes do CYP 3A4 e das PGs	Inibidores potentes do CYP 3A4	Inibidores potentes do CYP 3A4 e das PGs

(Adaptado de K. A. Bauer, 2011) [34].

Ao contrário da varfarina, estes anticoagulantes têm início de ação rápido, uma janela terapêutica ampla, escassas interações com alimentos/fármacos e uma curva dose-efeito muito mais previsível, o que dispensa a monitorização regular constante e os múltiplos ajustes de dosagem a que estamos habituados a lidar na terapêutica com os antagonistas da vitamina K. O rápido início de ação acrescenta ainda a vantagem de poderem ser administrados imediatamente no pós-operatório, situação de elevado risco trombótico, sem necessidade de terapêutica prévia com heparinas (a chamada *terapêutica de ponte*) [33].

### 6.3.1. Inibidores diretos da trombina

O primeiro inibidor direto da trombina usado na clínica foi o Ximelagatran, no entanto, os ensaios clínicos com este fármaco foram abandonados devido a vários casos de hepatotoxicidade severa reportados em doentes, após cirurgia ortopédica, que se encontravam a fazer trombopprofilaxia com o fármaco. Em substituição, surgiu o Dabigatran, um pró-fármaco, inibidor competitivo da trombina, não metabolizado pelo citocromo P450 ou por oxidoreduções, o que lhe confere grande vantagem na anticoagulação de doentes com polimedicação crónica e, por isso, elevado risco de interações [34]. Ele encontra-se já comercializado para a prevenção da trombose venosa após cirurgia ortopédica *major* em grande parte da Europa e dos EUA mas, enquanto que nos EUA apenas a dose de 150 mg foi aprovada, em Portugal a dose comparticipada é a de 110 mg. Dois importantes estudos, RE-NOVATE II e RE-MOBILIZE, compararam a eficácia da Enoxaparina com a eficácia do Dabigatran, na trombopprofilaxia em período pós-operatório. O primeiro conferiu a superioridade ao Dabigatran (nas doses de 75 ou 110 mg 1-4 horas após a cirurgia seguidas de manutenção com doses de 150 ou 220 mg) em relação à Enoxaparina (na dose de 40 mg com início 4 horas após a cirurgia), durante 6-10 e 28-35 dias, respectivamente. Já o RE-MOBILIZE concluiu que a Enoxaparina (30 mg 2 id com início 12-24 horas após a cirurgia) é superior ao Dabigatran (75 ou 110 mg com início às 6-12 horas após a cirurgia) na prevenção do tromboembolismo venoso do pós-operatório [31].

O Dabigatran veio trazer também esperança na optimização da anticoagulação em doentes com Fibrilhação Auricular, uma vez que, em grande parte destes doentes, tem-se verificado a manutenção de valores de INR fora da janela terapêutica. Foi a pensar neles que se desenvolveu o estudo RE-LY (“Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulant Therapy”) (Quadro 13) que demonstrou, pela primeira vez, a

eficácia e segurança não inferiores do Dabigatran em comparação com a varfarina. Neste estudo compararam-se 2 doses diferentes de Dabigatran (110 mg e 150 mg) com a terapêutica convencional com varfarina numa amostra de 18 113 doentes com fibrilhação auricular (FA) não valvular. Quando administrado na dose de 150 mg (2 vezes por dia), o Dabigatran revelou maior eficácia na prevenção do tromboembolismo e risco semelhante para hemorragia major. Já na dose de 110 mg, o Dabigatran apresentou uma eficácia não inferior à da varfarina, com um risco menor de hemorragia *major*. Relativamente à incidência de AVC hemorrágico, efeito adverso mais temido na terapêutica anticoagulante, ambas as doses de Dabigatran apresentaram um risco inferior ao da varfarina [35].

Não existe antídoto específico para o Dabigatran (ou qualquer outro dos novos anticoagulantes orais) mas, sabemos hoje, que a hemodiálise, quando realizada num prazo máximo de 2 a 3 horas, consegue remover até 60% da dose de Dabigatran plasmático, evitando a sua toxicidade [34]. No entanto, é importante salientar que a realização deste procedimento nem sempre é viável, nomeadamente em situações de hemorragia grave com instabilidade hemodinâmica ou mesmo choque.

Embora, atualmente, o seu uso só esteja preconizado na trombopprofilaxia de doentes de elevado risco trombótico (pós-cirúrgicos e com FA), é previsível, de futuro, a sua aplicação no tratamento da trombose, particularmente da trombose venosa. Estudos como o RE-COVER e o RE-MEDY compararam a eficácia e segurança do Dabigatran relativamente à varfarina no tratamento e na prevenção secundária da trombose venosa, respectivamente, concluindo que não só a eficácia do Dabigatran é sobreponível à da varfarina, como o risco de hemorragia *major* que ele representa é menor. Contudo, no estudo RE-MEDY verificou-se uma maior ocorrência de angina instável nos doentes tratados com Dabigatran (0,2% vs. 0,9%), e em ambos os estudos

se verificou um maior risco de recorrência comparativamente à varfarina (2,4% vs. 2,1%) [33].

Apesar de não necessitar de monitorização regular, o Dabigatran, principalmente em idades mais avançadas, pode ter efeito nefrotóxico pelo que a função renal deve ser avaliada obrigatoriamente antes do início da terapêutica. Se a clearance da creatinina for inferior a 30 ml/min, a administração Dabigatran está contra-indicada [36]. Caso haja insuficiência renal ligeira ou moderada, a função renal deve ser monitorizada, pelo menos, uma vez por ano ou na suspeita de deterioração da função renal (desidratação, hipotensão, ...).

### **6.3.2. Inibidores diretos do fator Xa**

Os novos inibidores diretos do fator Xa apresentam 2 grandes vantagens em relação aos inibidores indiretos já utilizados: em primeiro lugar eles podem ser administrados por via oral e, em segundo lugar, por serem inibidores diretos, eles podem inibir, não só a fração de fator Xa em livre circulação no plasma (único alvo terapêutico dos inibidores indiretos), mas também as frações contidas no complexo da protrombinase e no coágulo de fibrina [34].

O Rivaroxaban e o Apixaban são inibidores competitivos do local de ação do fator Xa e já foram aprovados para uso na prática clínica. O Edoxaban ainda se encontra em ensaio clínico de fase III. Tal como o Dabigatran, o Rivaroxaban, após a conclusão dos estudos RECORD, já foi comercializado na Europa e no Canadá para a prevenção do tromboembolismo após cirurgia ortopédica *major*. Comparativamente à terapêutica com Enoxaparina, ele apresentou maior eficácia embora, também, um ligeiro aumento do risco de hemorragia major [37].



Estudos semelhantes foram feitos utilizando Apixaban (estudos ADVANCE), os quais concluíram que este tem eficácia superior e, inclusive, menor risco hemorrágico, em relação à Enoxaparina, quando esta última é utilizada numa dose de 40 mg, mas tal deixa de ser válido quando passar a ser administrada numa dose de 60 mg (30 mg, 2 vezes ao dia).

No que toca ao tratamento da TVP, o Rivaroxaban permitirá, de acordo com o estudo EINSTEIN, não só a diminuição do risco de recorrência, como, ainda, um aumento da adesão à terapêutica, evitando a necessidade de terapêutica de ponte (associação de heparina à varfarina nos 3-5 primeiros dias do pós-operatório), diminuindo o tempo de hospitalização e dispensando constantes deslocações para monitorização do INR.

Tal como sucedeu com o Dabigatran no estudo RE-LY, também o Rivaroxaban e o Apixaban foram sujeitos a estudos de comparação com a varfarina, relativamente à sua eficácia/segurança na prevenção da trombose arterial – estudos ROCKET-AF e ARISTOTLE, respetivamente (Quadro 14). O Rivaroxaban não mostrou vantagem em termos de eficácia ou risco de hemorragia *major*, mas a incidência de hemorragia intracraniana por ele causada foi menor do que com varfarina [38,39].

A eficácia/segurança do Apixaban na tromboprolifaxia de doentes com FA foi testada em 2 ensaios clínicos: num deles foi comparado à terapêutica convencional com varfarina (ARISTOTLE), e no outro à terapêutica alternativa com aspirina nos doentes não candidatos ou intolerantes aos antagonistas da vitamina K (AVERROES). Em ambos saiu “vencedor”. De facto, no caso do AVERROES, o estudo foi, inclusive, interrompido devido ao claro benefício adjacente a este novo fármaco [34].

## Quadro 14 – Varfarina vs. Novos Anticoagulantes Orais: Principais Ensaios

### Clínicos

Estudo	Novo fármaco e dose	Evento clínico (%/ano)		Risco relativo (95% IC)	<i>p</i> (superioridade)
		Novo fármaco	Varfarina		
<b>AVC/ TE</b>					
RE-LY	Dabigatran 110 mg 2 id	1,53	1,69	0,91 (0,74 – 1,11)	0,34
	Dabigatran 150 mg 2 id	1,11	1,69	0,66 (0,53 – 0,82)	<0,001
ROCKET-AF	Rivaroxaban 20 mg 1 id	2,12	2,42	0,88 (0,75 – 1,03)	0,12
ARISTOTLE	Apixaban 5 mg 2 id	1,27	1,60	0,79 (0,66 – 0,95)	0,01
<b>AVC hemorrágico</b>					
RE-LY	Dabigatran 110 mg 2 id	0,12	0,38	0,31 (0,17 – 0,56)	<0,001
	Dabigatran 150 mg 2 id	0,10	0,38	0,26 (0,14 – 0,49)	<0,001
ROCKET-AF	Rivaroxaban 20 mg 1 id	0,26	0,44	0,59 (0,37 – 0,93)	0,02
ARISTOTLE	Apixaban 5 mg 2 id	0,24	0,47	0,51 (0,35 – 0,75)	<0,001
<b>AVC isquêmico</b>					
RE-LY	Dabigatran 110 mg 2 id	1,34	1,20	1,11 (0,89 – 1,40)	0,35
	Dabigatran 150 mg 2 id	0,92	1,20	0,76 (0,60 – 0,98)	0,03
ROCKET-AF	Rivaroxaban 20 mg 1 id	1,34	1,42	0,94 (0,75 – 1,17)	0,58
ARISTOTLE	Apixaban 5 mg 2 id	0,97	1,05	0,92 (0,74 – 1,13)	0,42
<b>Hemorragia maior</b>					
RE-LY	Dabigatran 110 mg 2 id	2,71	3,36	0,80 (0,69 – 0,93)	0,003
	Dabigatran 150 mg 2 id	3,11	3,36	0,93 (0,81 – 1,07)	0,31
ROCKET-AF	Rivaroxaban 20 mg 1 id	3,60	3,45	1,04 (0,90 – 1,20)	0,58
ARISTOTLE	Apixaban 5 mg 2 id	2,13	3,09	0,69 (0,60 – 0,80)	<0,001
<b>Morte</b>					
RE-LY	Dabigatran 110 mg 2 id	3,75	4,13	0,91 (0,80 – 1,03)	0,13
	Dabigatran 150 mg 2 id	3,64	4,13	0,88 (0,77 – 1,00)	0,051
ROCKET-AF	Rivaroxaban 20 mg 1 id	4,50	4,90	0,92 (0,82 – 1,03)	0,15
ARISTOTLE	Apixaban 5 mg 2 id	3,52	3,94	0,89 (0,80 – 0,998)	0,047

AVC – Acidente Vascular Cerebral; TE – Tromboembolismo

(Adaptado de Granger C and Armaganijan L, 2012) [40].

#### **6.4. Será a substituição da Varfarina viável?**

Os novos anticoagulantes orais, de ação seletiva a nível de um único fator da coagulação, trazem a promessa de uma tromboprofilaxia mais segura e eficaz, nomeadamente nos cerca de 42% de doentes com FA e INRs mantidos fora do intervalo terapêutico quando tratados com varfarina. A dispensa de monitorização constante e a dosagem fixa favorecem um aumento da adesão à terapêutica. Por outro lado, esta falta de vigilância e educação regulares por parte dos profissionais de saúde pode ter o efeito inverso e levar à descontinuação da terapêutica. A semi-vida longa da varfarina pode constituir uma vantagem em doentes mais esquecidos, que pontualmente falhem uma dose [34].

E quanto aos doentes sob tratamento com varfarina e INR controlado? Será viável a alteração da anticoagulação? As opiniões aqui divergem: alguns autores defendem que doentes com o INR controlado durante mais de 72,6% do tempo, não apresentam vantagem na substituição da varfarina por um dos novos anticoagulantes orais; outros contra-argumentam com o facto de estes novos fármacos terem mostrado benefício independentemente do uso anterior de varfarina em diversos estudos de reconhecimento global (por exemplo, ROCKET-AF e ARISTOTLE) [40].

Outra questão que se coloca é, no caso de ocorrência de uma hemorragia ou evento tromboembólico durante a terapêutica, como distinguimos entre tratar-se de um erro de medicação ou da aquisição de um novo fator de risco? No caso da varfarina, este problema era facilmente contornado através da determinação do INR na altura do evento adverso e nas semanas que o precederam; no caso dos novos anticoagulantes específicos ainda não existem testes nem guidelines que regulem a sua utilização. A nefrotoxicidade comum a muitos destes fármacos também não deve ser esquecida,

principalmente atendendo a que grande parte da sua população alvo apresenta idades avançadas e, portanto, algum grau de restrição da função renal próprio da idade.

Apesar do indiscutível sucesso que os novos anticoagulantes orais têm demonstrado em múltiplos ensaios clínicos, é preciso atender ao facto que os doentes incluídos em muitos destes ensaios são doentes de baixo risco, sem comorbilidades ou outros fatores de risco associados. Assim sendo, a eficácia e a segurança destes fármacos em doentes com neoplasias malignas, doença renal crónica, grávidas ou outros com elevado risco de trombose/recorrência, mesmo com valores de INR dentro da janela terapêutica, persistem um total mistério.

## **6.5. A inovação e a crise económica – contextualização socioeconómica**

O preço é um obstáculo crescente no desenvolvimento da indústria farmacêutica, com todas as limitações que isso acarreta na evolução da Medicina. É cada vez mais frequente a inconclusão de ensaios clínicos por falta de investimentos e, mais grave ainda, a conclusão de ensaios clínicos promissores cujos resultados caem por terra pelo elevado custo no mercado dos novos produtos por eles testados, não suportado por grande parte dos países.

Por exemplo, em Portugal, a tromboprolifaxia após cirurgia ortopédica *major* com Dabigatran e com Rivaroxaban custa 23,55€/mês e 23,94€/mês, respetivamente. A mesma terapêutica com varfarina fica a cerca de 1,18€/mês [41]. Isto leva-nos a prever que, caso não se verifique uma descida dos preços no mercado farmacêutico, estas novas terapêuticas só serão disponibilizadas a dois grupos muito restritos de doentes: os que têm, de fato, um risco tromboembólico muito elevado e que não pode ser controlado pelos anticoagulantes convencionais, e os que têm capacidade económica para suportar os custos.

Até aqui, a varfarina aparenta clara vantagem económica. No entanto, o custo da terapêutica com varfarina e outros cumarínicos, não se restringe ao custo do comprimido mas também ao custo da determinação periódica do INR, seja feita no Hospital Público, no Centro de Saúde ou em Clínica Médica Privada. Este custo é difícil de estimar pela multiplicidade de fatores dos quais está dependente: tempo dispendido pelos profissionais de saúde (médicos, enfermeiros, técnicos de laboratório), equipamento laboratorial, metodologia usada pelo laboratório (conforme a metodologia usada, o tempo de INR dentro do intervalo terapêutico varia entre 57% com a interpolarização linear e 68% com o método de Rosendaal), transporte do doente até ao local, dispensa do dia de trabalho do acompanhante e/ou do próprio doente, chamadas telefónicas/ despesas de correio para comunicação dos resultados e/ou ajuste da dose, ... [42].

Quanto à questão de ser mais rentável fazer a vigilância em consulta hospitalar ou no centro de saúde, os vários estudos disponíveis não chegam a acordo: enquanto uns defendem que, doentes seguidos no centro de saúde apresentam melhor controlo do INR, o que leva a uma menor frequência de consultas e menos despesas com complicações derivadas de valores de INR fora do intervalo terapêutico, e poupam mais tempo e dinheiro em deslocações; outros afirmam que os custos em consulta hospitalar são menores, pela maior quantidade de profissionais de saúde e laboratórios disponíveis, consultas mais rápidas com tempos de espera mais curtos, resultados dados na hora, sem necessidade de segunda deslocação ou ajuste da dosagem pelo telefone/correio [43]. Contudo, num aspecto todos os estudos parecem estar de acordo: nos centros de saúde parece haver um maior controlo sob os valores de INR e portanto reduzem-se os custos adjacentes ao tratamento de complicações graves derivadas de uma má monitorização

que muitas vezes exigem tempo de internamento, polimedicação e uma recuperação lenta e difícil, com risco de sequelas.

Mais recentemente, com a aprovação pela FDA (*Food and Drug Administration*) da utilização de dispositivos portáteis, semelhantes aos medidores de glicémia capilar utilizados pelos diabéticos, é possível determinar de forma rápida e fiável o INR a partir de uma pequena gota de sangue capilar. Este procedimento tem a vantagem de poder ser feito em casa, pelo próprio doente ou pelo elemento cuidador, permitindo uma maior autonomia e qualidade de vida ao doente e, ao mesmo tempo, um menor consumo de tempo e recursos ao sector da saúde. No entanto, ao contrário do que seria de esperar, esta opção não se revelou vantajosa. A ausência de participação pelo Estado em muitos países, a tendência ao aumento da frequência de medições face ao acesso constante ao aparelho (52 medições/ ano com auto-medição vs. 14 medições/ ano em centro de saúde vs. 23 medições/ano em consulta hospitalar) e a falha na correta educação do doente/cuidador com consequente aumento das despesas no tratamento das complicações adjacentes a um mau controlo terapêutico, foram as principais razões implicadas. Ainda assim, em doentes corretamente instruídos, este foi considerado o método mais eficaz na prevenção de eventos tromboembólicos, devido à maior frequência de determinações do INR e correção da dosagem no momento [44].

## **6.6. Implementação e aplicação dos novos anticoagulantes orais na prática clínica, em Portugal**

A comercialização do Dabigatran, do Rivaroxaban e do Apixaban em Portugal, juntamente com outros países da Europa, levaram, em 2012, à alteração das *guidelines* da ESC no que diz respeito à trombopprofilaxia na FA.

Em Portugal, o mais usado é, de longe, o Dabigatran 110 mg, ultrapassando já os 10 000 doentes sob tratamento crónico, e essa utilização continua a crescer, o que contribuirá, de futuro, para o conhecimento das implicações a longo prazo da terapêutica crónica com este fármaco.

O Rivaroxaban, utilizado em Portugal na profilaxia do tromboembolismo venoso, foi, mais recentemente, aprovado também para o tratamento da TVP e da TEP.

## 7. DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

Apesar da trombose ser conhecida e estudada há muitos e longos anos, novas descobertas são feitas constantemente quer seja na compreensão dos mecanismos moleculares e celulares implicados, quer no aperfeiçoamento do seu tratamento, condicionando constantes mudanças quanto à abordagem ideal do doente com trombose.

O reconhecimento dos principais fatores de risco, quer intrínsecos quer extrínsecos, é fundamental para uma abordagem mais dirigida do doente e instituição da terapêutica mais adequada, que deve abranger não só a resolução do episódio agudo como, ainda, o tratamento de eventuais sequelas e a profilaxia a longo prazo de uma possível recorrência.

A recente implementação do Modelo Celular da Coagulação veio permitir uma melhor compreensão da clínica da trombose, ao demonstrar a importância do ambiente celular na regulação do processo hemostático, e a evolução da biologia molecular e da engenharia genética, através da identificação de polimorfismos genéticos e défices enzimáticos, veio esclarecer muitos quadros de trombose que, até há bem pouco tempo, não tinham razão aparente.

A implementação do rastreio populacional para determinação do risco trombótico permanece controversa, deixando antever a necessidade de estudos mais dirigidos e representativos. A seleção dos indivíduos de alto risco constitui, assim, um desafio e muitas vezes cabe ao próprio clínico a decisão, baseada nos seus conhecimentos e experiência profissional, de instituir ou não terapêutica anticoagulante profilática.

A terapêutica anticoagulante crónica acarreta grandes riscos e condicionantes para o quotidiano do doente. A anticoagulação com varfarina, atualmente ainda a mais divulgada, apesar de muito eficaz, não está disponível para todos, seja por exigir



monitorização laboratorial constante dos valores de INR e recertos da posologia, ou por estar contra-indicada, como nos doentes com polimedicação crónica (em grande parte da população geriátrica), neoplasias malignas e em grávidas. É a pensar nestes casos especiais, que se deve continuar a promover o estudo exaustivo dos mecanismos moleculares e implicações clínicas da trombose. Estas investigações já começaram a dar resultados, visíveis pelo recente aparecimento de novos anticoagulantes orais de ação dirigida, como o Dabigatran, o Rivaroxaban e o Apixaban, que prometem revolucionar a terapêutica anticoagulante como a conhecemos hoje. No entanto, pela sua aprovação recente, os seus efeitos a longo prazo permanecem desconhecidos e os seus preços no mercado elevados. A atual situação socioeconómica de grande parte dos países da Europa tem desmotivado a sua divulgação e implementação na prática clínica, mantendo-os fora do alcance dos doentes mais necessitados por ausência de comparticipação do Estado na sua aquisição e pela falta de investimentos nestas áreas da investigação científica.

## REFERÊNCIAS

1. Langer B, Wolosker M. Coagulação e fibrinólise: idéias atuais e suas aplicações clínicas. *Rev Med (São Paulo)*. 2006 Out.-Dez; 85(4) edição comemorativa: 157-64.
2. G.D.O. Lowe. Venous and arterial thrombosis: epidemiology and risk factors at various ages. *Maturitas* 2004; 47: 259 – 263.
3. G.D.O. Lowe. Can haematological tests predict cardiovascular risk? The 2005 Kettle Lecture. *British Journal of Haematology* 2006; 133: 232– 250.
4. Heit J.A. The Epidemiology of Venous Thromboembolism in the Community. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2008; 28: 370 – 372.
5. Marz W, Nauck M, Wieland H. The molecular mechanisms of inherited thrombophilia. *Z Kardiol* 2000; 89: 575– 586.
6. Cushman M. Epidemiology and Risk Factors for Venous Thrombosis. *Semin Hematol.* 2007 April; 44(2): 62– 69.
- 6A. Rosendaal FR. Thrombosis in the young: epidemiology and risk factors. A focus on venous thrombosis. *Thromb Haemost.* 1997 Jul;78 (1):1-6.
7. Duque F, Mello N. Thrombogenesis – Thrombophilia. *J Vasc Br* 2003; 2(2):105-18.
8. Weinmann EE, Salzman EW. Deep-vein thrombosis. *N Eng J Med* 1994; 331:1630-44.
9. Mackman N. New insights into the mechanisms of venous thrombosis. *J Clin Invest.* 2012;122(7): 2331–2336. doi:10.1172/JCI60229.

10. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JI, Bergqvist D, Brecht JG, et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe: The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost* 2007; 98: 756–764.
11. Stefano F, Rossi E, Paciaroni K, Leone G. Screening for inherited thrombophilia: indications and therapeutic implications. *Haematologica* 2002; 87:1095-1108.
12. Ramot Y, Nyska A. Drug-Induced Thrombosis--Experimental, Clinical, and Mechanistic Considerations. *Toxicol Pathol* 2007 35: 208.
13. Bockenstedt PL. Management of Hereditary Hypercoagulable Disorders. *Hematology American Society Hematol Educ Program*. 2006:444-9.
14. Zito F, Humphries SE. Epidemiology of arterial thrombosis: Gene-environment interaction, risk factors for coronary heart disease. *ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE*. 2000, 17 (Supplement A):35–43.
- 14A. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Euro Heart J*. 2010; 31:2369-2429.
15. Akgul O, Uyarel H, D-dimer: A novel predictive marker for cardiovascular disease, *Int J Cardiol* (2013), <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.07.088>.
16. Cannegieter SC, van Hylckama Vlieg A. Venous thrombosis: understanding the paradoxes of recurrence. *J Thromb Haemost*. 2013; 11 (Suppl. 1): 161–9.
17. Ferreira CN, Sousa M, Dusse L, Carvalho M. A cell-based model of coagulation and its implications. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2010;32(5):416-421.
- 17A. Pallister CJ and Watson MS, *Haematology*. 2010 Scion Publishing pp. 336-347.

18. Monroe DM, Hoffman M. What Does It Take to Make the Perfect Clot? *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2006;26:41-48; originally published online Oct 27, 2005.
19. Monroe DM, Hoffman M. A Cell-based Model of Hemostasis. *Thromb Haemost* 2001; 85: 958–65.
20. Middeldorp S, Vlieg AH. Does thrombophilia testing help in the clinical management of patients? *British Journal of Haematology*, 143, 321–335; first published online 15 Aug 2008.
21. Franco RF. OVERVIEW OF COAGULATION, ANTICOAGULATION AND FIBRINOLYSIS. *Medicina*, Ribeirão Preto, 34:229-237, Jul./Dez. 2001.
22. Monroe DM, Hoffman M. The coagulation cascade in cirrosis. *Clin Liver Dis.* 2009; 13(1):1-9.
- 22A. Coopens M, Kaandorp SP, Middeldorp Saskia M. Inherited thrombophilias. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2006; 33:357-374.
23. Fonseca AG, Amaro M. Thrombophilias: the importance of clinical screening in thromboembolic disease. *Revista da Sociedade Portuguesa de Medicina Interna.* VOL.15 N° 4, Out/Dez 2008.
24. Lima J, Borges A. Rastreo de Trombofilias. *SPHM* Vol. 27 (4) Outubro, Novembro, Dezembro 2012.
25. Crowther MA, Warkentin TE. Managing bleeding in anticoagulated patients with a focus on novel therapeutic agents. *J Thromb Haemost* 2009; 7 (Suppl. 1): 107–10.
26. Seligsohn U et al. Genetic susceptibility to venous thrombosis. *NEJM* 2001;344:1222-1231.

27. Margetic S. Diagnostic algorithm for thrombophilia screening. *Clin Chem Lab Med* 2010;48(1):S27-S39.
28. Douketis JD, Foster GA, Crowther MA, Prins MH, Ginsberg JS. Clinical Risk Factors and Timing of Recurrent Venous Thromboembolism During the Initial 3 Months of Anticoagulant Therapy. *Arch Intern Med.* 2000; 160: 3431-3436.
29. Weitz JI. Antiplatelet, Anticoagulant and Fibrinolytic Drugs. In: Harrison TR, Dan L. Longo, Anthony Fauci, Dennis Kasper, Stephen Hauser, J.Jerry Jameson and Joseph Loscalzo. *Harrison's Principles of Internal Medicine.* 18<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill; July 2011. p 988-1003.
30. Francis CW. Warfarin: An Historical Perspective. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2008:251. doi: 10.1182/asheducation-2008.1.251.
31. Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky, Crowther M, Hylek EM, Palareti G. Oral Anticoagulant Therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9<sup>th</sup> ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141:e44S-e88S. DOI 10.1378/chest.11-2292.
32. Ridker PM, Goldhaber SZ, Danielson E et al. Long-term, low-intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2003;348: 1425- 1434.
33. Prandoni P. Healthcare burden associated with the post-thrombotic syndrome and potential impact of the new oral anticoagulants. *European Journal of Haematology.* Nov 2011; 88: 185–194.
34. Bauer KA. Recent progress in anticoagulant therapy: oral direct inhibitors of thrombin and factor Xa. *J Thromb Haemost* 2011; 9 (Suppl. 1): 12–19.

35. Ezekowitz MD, Connolly S, Parekh A, *et al.* Rationale and design of RE-LY: Randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy, warfarin, compared with dabigatran. *Am Heart J* 2009;157: 805-10.
36. GuyattGH, Akl EA, Crowther M, Gutterman DD, Schunemann HJ and for the American College of Chest Physicians Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis Panel. Executive Summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9<sup>th</sup> ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141;7S-47S.
37. Turpie AG, Lassen MR, Eriksson BI, Gent M, Berkowitz SD, Misselwitz F, Bandel TJ, Homering M, Westermeier T, Kakkar AK. Rivaroxaban for the prevention of venous thromboembolism after hip or knee arthroplasty. *Thromb Haemost.* Mar, 2011;105(3): 444-53. doi: 10.1160/TH10-09-0601.
38. Patel MR , Mahaffey KW , Garg J , et al ; ROCKET AF Investigators . Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation . *N Engl J Med* . 2011 ; 365 ( 10 ): 883 – 891.
39. Lopes RD, Alexander JH, Al-Khatib SM, Ansell J, Diaz R, Easton JD, Gersh BJ, Granger CB, Hanna M, Horowitz J, Hylek EM, McMurray JJ, Verheugt FW, Wallentin L; ARISTOTLE Investigators. Apixaban for reduction in stroke and other Thromboembolic events in atrial fibrillation (ARISTOTLE) trial: design and rationale. *Am Heart J* 2010; 159: 331–9.
40. Granger CB, Armaganijan LV. Newer Oral Anticoagulants Should Be Used as First-Line Agents to Prevent Thromboembolism in Patients With Atrial Fibrillation and Risk Factors for Stroke or Thromboembolism. *Circulation.* 2012; 125:159-164. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.031146.

41. Harenberg J, Wehling M. Future of Anticoagulant Therapy. *Cardiovascular Therapeutics* 2011; 29: 291– 300.
42. Chambers S, Chadda S, Plumb JM. How much does international normalized ratio monitoring cost during oral anticoagulation with a vitamin K antagonist? A systematic review. *Int. Jnl. Lab. Hem.* 2010; 32, 427– 442.
43. Lafata JE, Martin SA, Kaatz S, Ward RE. The Cost-Effectiveness of Different Management Strategies for Patients on Chronic Warfarin Therapy. *J Gen Intern Med* 2000; 15: 31-37.
44. Cumberworth A, Mabvuure NT, Hallam MJ, Hindocha S. Is home monitoring of international normalised ratio safer than clinic-based monitoring? *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery* 2013; 16: 198– 201. doi: 10.1093/icvts/ivs454.