

## A TERAPÊUTICA ANTICOAGULANTE<sup>1</sup>

### *ANTICOAGULANT THERAPY*

Luana Krauspenhar Egges<sup>2</sup> e Maria do Carmo Araújo<sup>3</sup>

#### RESUMO

O analista clínico inserido no contexto multiprofissional é o responsável pelo diagnóstico laboratorial e monitoramento do tratamento dos distúrbios tromboembólicos. Neste contexto, este estudo ampliou o conhecimento sobre a fisiologia da hemostasia, terapêutica anticoagulante mais utilizada no tratamento das patologias tromboembólicas. Os antagonistas da vitamina K foram durante muitos anos os únicos anticoagulantes orais utilizados na terapêutica antitrombótica. Atualmente foram disponibilizados no mercado anticoagulantes orais como os inibidores diretos do fator Xa, e os inibidores diretos da trombina que apresentam baixo risco de sangramentos e interação mínima com outros fármacos.

**Palavras-chave:** antifibrinolíticos, antitrombóticos, coagulação, hemóstase.

#### ABSTRACT

*A clinical analyst is responsible for laboratory diagnoses and management of thromboembolic disorders. This study enhances the knowledge of the physiology of hemostasis, which is an anticoagulant therapy commonly used in the treatment of thromboembolic disorders. For many years, vitamin K antagonists have been the only oral anticoagulants used in antithrombotic therapy. Currently, oral anticoagulants such as direct factor Xa inhibitors and direct thrombin inhibitors are available in the market. They show a low risk of bleeding and minimal interaction with other drugs.*

**Keywords:** *antifibrinolytic, antithrombotic, coagulation, hemostasis.*

---

<sup>1</sup> Trabalho de Pós-graduação *Lato Sensu*.

<sup>2</sup> Aluna do Curso de Especialização em Análises Clínicas - Centro Universitário Franciscano. E-mail: luana\_egges@hotmail.com

<sup>3</sup> Orientadora - Centro Universitário Franciscano. E-mail: mcgabb@gmail.com.br

## INTRODUÇÃO

A hemostasia é o processo em que permite a circulação do sangue em seu estado fluído, resultante do equilíbrio entre pró-coagulantes e anticoagulantes, envolvendo vasos, plaquetas, proteínas de coagulação, da fibrinólise e anticoagulantes naturais. Todos estes componentes estão relacionados, constituindo os sistemas de coagulação, anticoagulação e fibrinólise (SANTANA, 2006).

A coagulação fundamenta-se desde 1964 na hipótese da cascata, na qual a coagulação ocorre por meio da ativação proteolítica sequencial de pró-enzimas e proteases do plasma, resultando na formação de trombina que quebra a molécula do fibrinogênio em monômeros de fibrina (HOFFMAN, 2003).

A trombose arterial ou venosa é caracterizada pela formação de um coágulo que obstrui o fluxo sanguíneo podendo ocasionar isquemia ou infarto dos órgãos. É um evento multifatorial e os fatores de risco podem ser genéticos ou adquiridos (LLANOS, 2001).

A anticoagulação oral tem se mostrado efetiva na prevenção e no tratamento de eventos tromboembólicos. Os antagonistas da vitamina K foram durante cinco décadas os únicos anticoagulantes orais disponíveis no mercado, suas limitações farmacodinâmicas e farmacocinéticas impulsionaram pesquisas em direção ao desenvolvimento de novos anticoagulantes orais que fossem tão eficientes quanto os antagonistas de vitamina K (SILVESTRE et al., 2012). Atualmente existem novos anticoagulantes orais, os inibidores diretos do fator Xa, e os inibidores diretos da trombina os quais demonstram eficácia semelhante aos antagonistas de vitamina K e baixo risco de sangramento e não necessitam de monitoramento por apresentarem baixa interação com outras drogas e alimentos (MARQUES, 2013).

Os antifibrinolíticos são fármacos que inibem a fibrinólise e além dessa ação eles também diminuem a conversão do plasminogênio em plasmina, promovendo uma circulação sanguínea normal, evitando complicações trombóticas (SANTOS, 2013).

Neste contexto de evolução na terapêutica e monitoramento das patologias tromboembólicas situa-se a presente revisão pela qual se objetiva revisar os fenômenos da hemóstase assim como os principais anticoagulantes usados no tratamento clínico, seus mecanismos de ação, e monitoramento laboratorial na terapêutica antitrombótica.

## MATERIAL E MÉTODOS

A metodologia utilizada para o desenvolvimento deste estudo foi um estudo qualitativo descritivo e exploratório, sendo utilizados para tal fim, referências bibliográficas, em livros, periódicos e artigos científicos nacionais e internacionais. Os artigos foram buscados em portais de pesquisa, como *Pubmed*, *Scielo*, *Medline*, através das palavras chave: hemostasia, anticoagulantes, antitrombóticos e antifibrinolíticos. Priorizaram-se as fontes bibliográficas publicadas nos últimos 15 anos, porém, fontes de caráter histórico relevante também foram utilizadas.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

### HEMOSTASIA

A formação do coágulo de fibrina no sítio de lesão endotelial representa processo crítico para a manutenção da integridade vascular. Os mecanismos envolvidos neste processo, constituintes do sistema hemostático, devem ser regulados para simultaneamente, contrapor-se à perda excessiva de sangue e evitar a formação de trombos intravasculares decorrentes da formação excessiva de fibrina (FRANCO, 2001).

Os processos hemostáticos compreendem passos sequenciais que supõem a formação de tampões hemostáticos primários de plaquetas, conversão destas em tampões estáveis e permanentes tendo fibrina como suporte e finalmente a lise da fibrina (BAKKER, 1994; LORENZI, 2006).

Em resposta a injúria vascular há formação de um tampão hemostático para a prevenção excessiva de perda sanguínea ou oclusão de vasos devido à formação de trombos. Durante este complexo processo ocorre à interação entre a parede dos vasos sanguíneos, os leucócitos, as plaquetas e as diversas proteínas plasmáticas, coordenando assim, hemostasia, trombose e fibrinólise (ZIMERMANN, 1999; RAMAMMURTHI et al. 2001). Desta forma os fenômenos envolvidos no processo hemostático são aos mesmo tempo, vasculares, plaquetários e plasmáticos, que didaticamente são abordados como hemostase primária (interação vaso/plaquetas), coagulação propriamente dita (interações entre proteases plasmáticas/cofatores, culminando na gênese da trombina que converte o fibrinogênio insolúvel em fibrina insolúvel). O sistema fibrinolítico é o responsável pela digestão progressiva da fibrina. Complexos formados entre os fatores coagulantes e seus inibidores (serino proteases ou antitrombinas e inibidores de cofatores) regulam o fenômeno da coagulação e a manutenção do equilíbrio hemostático (HEILMANN, 2001).

### ENDOTÉLIO VASCULAR

O endotélio vascular é uma estrutura metabolicamente ativa que permite o intercâmbio entre os constituintes do sangue e o meio extravascular. As células endoteliais regulam o tônus vascular e garantem uma superfície antitrombótica para o fluxo sanguíneo. Estas células quando intactas apresentam uma carga negativa dificultando a formação do trombo inibindo a função plaquetária e a coagulação. Entretanto quando lesadas ou expostas a fatores químicos específicos passa a expressar propriedades trombogênicas. O subendotélio é uma matriz extracelular composta por uma série de proteínas sintetizadas pelas células endoteliais que funcionam como substâncias adesivas: colágeno, laminina, fibronectina, fator de Von willebrand (vWF), vitronectina, trombospondina (RAPAPORT, 1990; ZAGO, 2004).

## AGENTES ANTICOAGULANTES E PRO COAGULANTES DO ENDOTÉLIO VASCULAR

O ácido araquidônico, liberado a partir de fosfolipídios da membrana por ação da fosfolipase A2 é o precursor imediato dos compostos, prostaglandinas, prostaciclina e tromboxane. A prostaciclina (PGI<sub>2</sub>) é o principal produto derivado do metabolismo do ácido araquidônico na célula endotelial. A PGI<sub>2</sub> atua como vasodilatador e inibidor da agregação plaquetária diminuindo a possibilidade de formação de trombos, inibe atividade do fator plaquetário 3 (FP3) e bloqueia o aparecimento de receptores de membrana plaquetário para o fibrinogênio e o vWF. Estas células secretam o ativador tissular do plasminogênio (t-PA) e o ativador tipo uroquinase (u-PA). O endotélio é capaz de controlar a síntese destes ativadores por meio da síntese de inibidores tais como os PAIs (PAI-1 e PAI-2) (RAPAPORT, 1990; FRANCO, 2001).

A Trombomodulina é uma proteína presente no endotélio vascular que tem ação antitrombina ou anticoagulante. Ela ativa a proteína C que se encontra no plasma na sua forma inativa. A proteína C ativada causa inativação dos fatores V e VII da coagulação. Entre as suas propriedades ainda é capaz de estimular a fibrinólise estimulando a síntese dos ativadores do plasminogênio (AP), e inibindo a ação dos inibidores da ação do plasminogênio (PAIs) (BERTINA, 1997).

As células endoteliais sintetizam e polimerizam e armazenam o vWF. As plaquetas também o produzem e armazenam nos seus grânulos e no sistema canalicular. No plasma circula unido ao fator VII coagulante formando um complexo vWF-fator VIIc. O vWF reage com receptores localizados tanto nas plaquetas como nas estruturas do subendotélio facilitando a formação do coágulo inicial. O Fator Tissular (TF) é denominado fator III da coagulação ou Tromboplastina. As células endoteliais o produzem em pequena quantidade, mas é considerado como o principal iniciador da coagulação. É liberado a partir da lesão tecidual adjacentes ao vaso se ligando ao fator VII formando o complexo TF/ FVIIa. O endotélio vascular ainda sintetiza outras substâncias como trombina, fibronectina, fator ativador de plaquetas, fator V e PAIs (ZAGO, 2004; LORENZI, 2006).

## PLAQUETAS

As plaquetas apresentam-se como células incompletas formadas por porções do citoplasma dos megacariócitos (LORENZI, 2006). A morfologia e a composição química plaquetária caracterizam-se pela presença de uma porção mais externa, onde se encontram antígenos, glicoproteínas, e vários tipos de enzimas. É através dela que a plaqueta interage com outras células e com a parede dos vasos. Muitas proteínas plasmáticas e fatores de coagulação (V, XI, fibrinogênio) fixam-se a essa superfície. Na porção mais interna localiza-se a membrana plaquetária, onde quase a totalidade das proteínas da membrana são glicoproteínas denominadas como GPI, II, III, IV; algumas com função como receptores específicos para determinados fatores de coagulação, (GPIb, receptor para trombina

e fator de Von Willebrand; o complexo GPIIb-IIIa e receptor para o fibrinogênio); no citosol estão os microtúbulos que são aparelhos de contração formados por tubulina, que se conectam com microfilamentos formados pela actina e juntos orientam os movimentos plaquetários para a eliminação de produtos secretados e para a retração do coágulo. Há ainda a zona de organelas onde se encontram várias estruturas entre elas os grânulos alfa que contém proteínas como o fator plaquetário 4, a beta tromboglobulina, o fator de crescimento derivado de plaquetas, os fatores de coagulação (V, VIII - reagente) e albumina. Também há a presença dos corpos densos que contém cálcio, serotonina, pirofosfato, antiplasmina, ADP e ATP plaquetários (65%). Além disso, há a presença de lisossomas e de mitocôndrias (BIGGS, 1975; BAKKER, 1994; LORENZI, 2006).

O primeiro sinal de ativação plaquetária é sentido na membrana externa onde fatores agonistas se ligam aos seus receptores específicos com propagação do fluxo de íons  $Ca^{2+}$  do exterior para o interior da célula (BAKKER, 1994; LORENZI, 2006). Assim que um fator agonista como a trombina ou o colágeno se liga à membrana celular a agregação plaquetária é estimulada, ocorrendo a fase de secreção sendo liberadas substâncias contidas nos grânulos densos (ADP, cálcio, serotonina), catepsinas, enzimas, formação de tromboxane A<sub>2</sub>, e fator plaquetário<sub>3</sub>, um fosfolipídio da membrana que promove ativação de fatores plasmáticos da coagulação (BAKKER, 1994; BIRCK et al., 2002; LORENZI, 2006).

## COAGULAÇÃO

A fisiologia da coagulação “*in vitro*” fundamenta-se desde 1964 na hipótese da cascata, modelo este descrito por Macfarlane e Davie&Ratnoff, segundo o qual a coagulação ocorre por meio da ativação proteolítica sequencial de pró-enzimas por proteases do plasma, resultando na formação de trombina que então quebra a molécula do fibrinogênio em monômeros de fibrina (LANGUER; WOLOSKER, 2006). Esta proposta divide a coagulação em via extrínseca (envolvendo elementos do sangue e elementos que usualmente não estão presentes no espaço vascular) e uma via intrínseca (iniciada por componentes presentes no espaço intravascular), que convergem para uma via comum a partir da ativação do fator X (HOFFMAN, 2003).

Na via extrínseca, o fator VII plasmático é ativado na presença de seu cofator, o fator tecidual (FT), formando o complexo fator VII ativado/FT (FVIIa/FT), responsável pela ativação do fator X. Na via intrínseca, a ativação do fator XII ocorre quando o sangue entra em contato com uma superfície contendo cargas elétricas negativas. Tal processo é denominado “ativação por contato» e requer ainda a presença de outros componentes do plasma: pré-caliceína (uma serinoprotease) e cininogênio de alto peso molecular (um cofator não enzimático). O fator XII ativado ativa o fator XI que, por sua vez, ativa o fator IX. O fator IX ativado, na presença de fator VIII ativado por traços de trombina, e em presença e íons cálcio (complexo tenase), ativa o fator X da coagulação, desencadeando a geração de trombina e, subsequentemente, formação de fibrina (BIGGS, 1975; ZAGO, 2004; LORENZI, 2006).

## FIBRINÓLISE

A Fibrinólise pode ser definida como a degradação da fibrina, mediada pela plasmina recanalizando o vaso lesado e tamponado a fim de que o fluxo sanguíneo seja restabelecido. A enzima responsável é a plasmina que se forma a partir do seu precursor o plasminogênio. O plasminogênio está presente no plasma como uma proenzima. Existem substâncias que são ativadoras do plasminogênio: ativador do plasminogênio do tipo tecidual (t-PA, tissue-type plasminogen activator”) e o ativador do plasminogênio do tipo uroquinase (u-PA, “urokinase-type plasminogen activator”) e outra são inibidoras que apresentam ações inibidoras específicas: PAIs, “plasminogen activator inhibitors”), cujo principal representante é o PAI-1, e diretamente sobre a plasmina, função inibitória exercida pela  $\alpha$ 2-antiplasmina. O inibidor da plasmina (anteriormente,  $\alpha$ 2-antiplasmina) é sintetizado pelo fígado e existe no plasma sob duas formas principais: ligado ao plasminogênio e não ligada ao plasminogênio. Níveis elevados do inibidor da plasmina observam-se em complicações trombóticas (CESARMAN-MAUS; HAJJAR, 2005; FRANCO, 2001; LORENZI, 2006).

Em condições fisiológicas normais, a coagulação e a fibrinólise estão equilibradas, assim a fibrina e os produtos de degradação da fibrina podem ser importantes no diagnóstico de distúrbios do equilíbrio hemostático. Os níveis de fibrina estão significativamente aumentados em doentes com embolismo pulmonar, trombose venosa profunda. A análise dos produtos de degradação do fibrinogênio (FGDP) e da fibrina (FBDP; DÍMERO D) é essencial na trombose venosa profunda, no embolismo pulmonar, na angina e no enfarte do miocárdio, enquanto que a terapêutica trombolítica resulta em uma fibrinogenólise muito marcada. Os níveis plasmáticos de FBDP refletem diminuição do tamanho do trombo e podem ser usados no monitoramento da eficácia da terapêutica com heparina (LORENZI, 2006).

## ANTICOAGULANTES NATURAIS

Os anticoagulantes naturais regulam a quantidade de trombina formada após ativação das plaquetas e o estímulo das enzimas que atuam na coagulação, evitando que a trombose se generalize (ALTMAN et al., 1995).

### **Antitrombina (AT)**

Proteína produzida pelos hepatócitos é o inibidor primário da trombina e exerce efeito inibitório sobre outras enzimas da coagulação tais como os fatores IXa, Xa, XIa. A AT também acelera a dissociação do complexo fator VIIa/F (ZAGO, 2004).

## **Proteína C (PC) e Proteína S (PS)**

São glicoproteínas plasmáticas dependentes da vitamina K, sintetizadas no fígado, que circulam no sangue sob a forma de zimogênio inativo, (precursores enzimáticos sem capacidade catalítica que serão transformados em enzimas ativas por modificações físicas ou químicas na sua estrutura (CHAMPE et al., 2006).

As propriedades anticoagulantes na proteína C residem na sua capacidade de inativar os cofatores Va e VIIIa por degradação proteolítica. Esta proteína é ativada após a ligação da trombina ao receptor endotelial trombomodulina. A sua concentração plasmática pode ser avaliada por métodos funcionais e imunológicos principalmente na avaliação de doentes trombofilicos. A Deficiência Congênita de PC pode ser homozigótica (se não tratada conduz a um tromboembolismo maciço e fatal logo após o nascimento) ou heterozigótica.

A Deficiência Congênita da PS divide-se em homozigótica e heterozigótica. A primeira tem uma apresentação clínica semelhante à deficiência homozigótica da PC. Os heterozigóticos têm um risco aumentado para o desenvolvimento da trombose venosa em idades jovens. A deficiência em PS pode ser um fator de risco para a trombose arterial. Além da sua função de cofator da PC ativa, a PS tem uma função anticoagulante independente e própria porque pode inibir os complexos tenase e protrombinase. A resistência à PCA caracteriza-se por uma resposta anticoagulante diminuída do plasma à PCA. As bases moleculares da resistência à PC, identificadas até ao momento, são o Factor V de Leide (mutação genética em que há substituição da arginina pela glutamina na posição 506) e o haplótipo HR2 do FV. Como a atividade pró-coagulante destas variantes está normal, mas a capacidade de inativação pela PC está comprometida, estes doentes apresentam um risco aumentado de trombose (BERTINA, 1997).

## **Inibidores do fator tecidual**

O inibidor do fator tecidual (TFPI) é secretado no plasma pelas células endoteliais e circula parcialmente ligado às lipoproteínas possuindo três domínios do tipo “Kunitz”. O primeiro domínio liga-se ao complexo fator VII/FT inibindo-o. O segundo domínio inibe o fator Xa. A ligação do fator Xa é necessária para que o TFPI iniba o complexo fator VIIa/FT (ZAGO, 2004).

## **Trombomodulina**

Proteína trans membrana localizada na superfície da célula endotelial com sua extremidade terminal voltada para a luz do vaso e constitui o receptor da trombina (LORENZI, 2006).

## **Inibidores da trombina e da plasmina**

### *Heparina- cofator II*

A Heparina- cofator II é uma proteína plasmática, membro da superfamília Serpina, com ação semelhante a Antitrombina. É um inibidor da trombina no plasma ativado pela Heparina.

### *$\alpha$ 2 Macroglobulina*

A  $\alpha$  2 Macroglobulina é uma glicoproteína que constitui aproximadamente 4% das proteínas totais do adulto, se liga a numerosos compostos circulantes de natureza enzimática (aspartato aminotransferase), atua na regulação de reações inflamatórias e inibe a atividade proteolítica da tripsina, da plasmina e da calicreína. Tem um papel importante nos fenômenos de fibrinólise. Apresenta efeito antitrombínico progressivo.

### *$\alpha$ 2 Antiplasmina*

A  $\alpha$  2 Antiplasmina é uma glicoproteína encontrada no plasma que inibe a lise de coágulos de fibrina que são induzidos pela ativação do plasminogênio. É o principal inativador da plasmina pois forma com esta, rapidamente no sangue, um complexo estável.

## **Inibidor C1**

É uma glicoproteína capaz de inibir lentamente os fatores XIa, XIIa, *in vitro*.

## **Inibidor da fibrinólise ativado pela trombina- TAFI**

O “*thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor*”, é ativado pela trombina, tripsina e plasmina e inibe a fibrinólise por remover resíduos de lisina da molécula de fibrina durante o processo de lise do coágulo. A via de ativação do TAFI é dependente da ligação do fator IIa/trombomodulina. Desta forma representa um ponto de conexão entre o sistema fibrinolítico e o de coagulação (FRANCO, 2001; ZAGO, 2004).

## **DISTÚRBIOS TROMBOEMBÓLICOS**

Trombose refere-se à formação de uma massa anormal no lúmen vascular de um organismo vivo, a partir dos constituintes do sangue. Envolve fatores vasculares, celulares e humorais. As ano-



malias da parede vascular, as alterações do fluxo sanguíneo e a hipercoagulabilidade são os principais fatores na fisiologia da trombose (ALTMAN et al., 1995; MARQUES et al., 2009). As alterações na hemostasia que determinam a predisposição à trombose podem ser congênitas, determinadas por alterações genéticas ou adquiridas. As alterações congênitas incluem a deficiência de Antitrombina, de Proteína C, Proteína S, resistência à proteína C ativada (causada pela presença de uma molécula anormal do fator V, o chamado fator V Leiden), deficiência de plasminogênio e uma mutação do gene da protrombina. As alterações adquiridas mais significativas são: presença de anticorpo *antifosfolípide*, neoplasias, gravidez, puerpério, síndrome nefrótica e síndromes mieloproliferativas (LOURENÇO, 2003).

Os eventos cardiovasculares resultantes da oclusão por trombos em locais que apresentam ruptura de placas devido à ativação e adesão de plaquetas, e formação de coágulo de fibrina representam a principal causa de morte e invalidez em todo o mundo (ZAGO, 2004). Na trombose arterial, a ativação das plaquetas e as lesões à parede dos vasos (placas ateroscleróticas) são fatores prevalentes no que produz trombos ricos em plaquetas; na trombose venosa a estagnação sanguínea e a coagulação são considerados os principais fatores, sendo os trombos ricos em fibrina e eritrócitos (LLANOS, 2001).

## TERAPÊUTICA ANTITROMBÓTICA

### TERAPÊUTICA ANTITROMBÓTICA COM ANTIAGREGANTES PLAQUETÁRIOS

Os antiagregantes plaquetários são fármacos utilizados na prevenção primária ou secundária de trombose arterial, enfarte do miocárdio agudo, no qual as plaquetas após a ruptura ou erosão das placas ateroscleróticas nas artérias coronárias, agregam-se formando um trombo que obstrui o fluxo sanguíneo. De acordo com o mecanismo de ação estes medicamentos são classificados em inibidores enzimáticos e inibidores de receptores plaquetários (BORN, 2006). Dentre os diversos agentes antiagregantes destacam-se ácido acetil salicílico e o trifusal (inibição da cicloxigenase, quinacrina (inibição da fosfolipase A2), dazoxibem (inibição da tromboxano sintetase), dipiridamol e triflusal (inibição da fosfodiesterase), ticlopidina e clopidogrel (Inibição do ADP e da ligação do fibrinogênio com receptores das glicoproteínas IIb/IIIa) (PALOMO et al., 2009).

## ANTICOAGULANTES

Os anticoagulantes atualmente utilizados atuam por inibir a ação ou formação de um ou mais fatores de coagulação e são divididos em dois grupos: anticoagulantes de ação direta e anticoagulantes de ação indireta (KOROLKOVAS; FRANÇA, 2008/2009).

## **Anticoagulantes de ação direta**

São fármacos capazes de atuar em tubo de ensaio e possuem antagonistas de ação direta. Este grupo é constituído de fármacos administrados pela via parenteral, como a heparina e heparinoides (SANTOS et al., 2013).

### *Heparina*

É componente normal do organismo e age tanto *in vivo* quanto *in vitro* é formada nos mastócitos, mas é encontrada principalmente no fígado e nos pulmões embora em pequena quantidade. Ela produz efeito anticoagulante somente na presença da antitrombina III, Cofator plasmático que inibe fatores de coagulação ativados (IIa, IXa, Xa, XIa e provavelmente XIIa) que têm um grupo serina reativo no seu centro ativo. Esta inibição resultada complexação da antitrombina III com estes fatores e sua inativação gradual e irreversível. A heparina liga-se aos resíduos de lisina da molécula de antitrombina III, conduzindo à aceleração muito pronunciada do efeito inibitório da antitrombina III (KOROLKOVAS; FRANÇA, 2008/2009).

O uso da heparina é o anticoagulante de primeira escolha na necessidade do efeito imediato, como coadjuvante na manutenção de circulação extracorpórea durante cirurgia de coração aberto e hemodiálise renal, no tratamento de trombose venosa profunda maciça ou embolia pulmonar, no tratamento da tromboembolia arterial, na profilaxia da trombose cerebral e no tratamento de coagulação intravascular disseminada. O uso da heparina exige rigoroso controle laboratorial, pois pode causar trombocitopenia fazendo-se necessário o monitoramento das plaquetas (SANTOS et al., 2013).

Este anticoagulante não deve ser usado concomitantemente com ácido acetilsalicílico, ácido valpróico, antiinflamatórios não esteroides, dextrano, fenilbutazona, ibuprofeno, indometacina, ácido etacrínico, adrenocorticóides, corticotrofina, dextrose-citrato, estreptoquinase, glicocorticóides, salicilatos não acetilados, cloroquinona, hidroxiclороquinona, metimazol, probenecida, propiltiouracila, grandes doses de salicilatos e algumas penicilinas (LORGA FILHO et al., 2013). Apesar da heparina não atravessar a barreira placentária e nem ser teratogênica, ela é a causa de 13 a 22% de aumento nos casos de nascimento prematuro ou natimortalidade. Outros efeitos adversos estão associados ao uso como: necrose da pele ou ruptura dos capilares locais com equimoses subsequentes no local da injeção subcutânea, reações febris ou alérgicas, reações anafilactóides, dificuldade respiratória, osteoporose (em tratamentos de longa duração), alopecia, formigamento e insensibilidade nos pés e nas mãos, hemorragia, dores no tórax, trombocitopenia (KOROLKOVAS; FRANÇA, 2008/2009).

## **Anticoagulantes de ação Indireta**

### *Antagonistas da Vitamina K*

Os anticoagulantes orais, chamados também de agentes cumarínicos, são antagonistas da vitamina K, um importante cofator para a síntese hepática dos fatores de coagulação II (protrombina), VII, IX e X. De acordo com a constituição química, os anticoagulantes orais podem ser divididos em dois grupos, os derivados da cumarina (varfarina e femprocumona) e os derivados da idandiona (fenindiona). As drogas mais utilizadas no tratamento para a prevenção de eventos tromboembólicos são a varfarina e a femprocumona. Atuam somente *in vivo*, não *in vitro* e por mecanismos essencialmente idênticos, eles inibem a biossíntese hepática dos fatores de coagulação II, VII, IX, e X por interferência nas reações vitamina K dependentes da coagulação sanguínea. A principal diferença entre os anticoagulantes orais é a sua meia-vida, que é mais curta para a varfarina (aproximadamente 36 horas) enquanto para a femprocumona é 216 horas (GUIMARÃES; ZAGO, 2007). A varfarina é uma mistura racêmica em igual proporção de dois isômeros opticamente ativos, tem alta biodisponibilidade, é rapidamente absorvida pelo trato gastrointestinal e alcança concentrações sanguíneas máximas em pessoas saudáveis em até noventa minutos após a administração oral. A varfarina tem uma meia-vida de 36 a 42 horas, circula ligada a proteínas plasmáticas (principalmente a albumina) e é metabolizada no fígado onde os dois isômeros são transformados metabolicamente em diferentes caminhos. Uma dosagem inapropriada da varfarina pode resultar em uma anticoagulação elevada (aumentando o risco de hemorragia) ou em baixa anticoagulação (necessitando de um maior tempo de tratamento com anticoagulante, podendo aumentar o risco de trombose) (SANTANA, 2006). Sua ação terapêutica é indicada na profilaxia e tratamento de trombose venosa profunda, profilaxia e tratamento da tromboembolia pulmonar, infarto do miocárdio, tromboembolia cerebral, tratamento de ataques isquêmicos transitórios. Os principais efeitos adversos são hemorragia gastrointestinal, lesões necróticas, hemorragia adrenal, distúrbios gastrointestinais, níveis elevados de transaminase, leucopenia, urticária, dermatite, alopecia, diarreia, náusea e vômito (KOROLKOVAS; FRANÇA, 2008/2009).

Os anticoagulantes orais são contraindicados em presença de discrasias sanguíneas associadas à hemorragia ou trombocitopenia, aneurismas cerebrais ou dissecantes, hemorragia cerebral comprovada ou suspeita, hipertensão arterial não controlada, ulcerações ou lesões ativas do trato gastrointestinal ou urinário, cirurgias neurológicas, oftalmológicas e urológicas recentes, traumas recentes, alcoolismo crônico e insuficiência hepática. Durante toda a gestação, deve-se evitar o uso de varfarina, pois este atravessa a barreira placentária, podendo causar anormalidades fetais (SANTOS et al., 2013).

## *Femprocumona*

A femprocumona pode ser considerada um antagonista da vitamina K e seu efeito anticoagulante não é imediato. Esse efeito não pode ser observado *in vitro*, o início de ação ocorre após um ou dois dias, e a eficácia plena é obtida após quatro a seis dias de tratamento. Femprocumona é caracterizada por ter uma ação prolongada e regular que desaparece progressivamente quando suspenso, devido sua ação específica exercida exclusivamente sobre os sistemas enzimáticos dependentes da vitamina K, não apresenta efeitos tóxicos sobre o fígado e por essa razão pode ser usado por um tempo prolongado (ANVISA, 2014a).

Este anticoagulante é indicado em casos de tratamento e profilaxia de trombose e no tratamento de embolias e infarto do miocárdio. Não deve ser administrada em pacientes que sejam portadores a hipersensibilidade conhecida à femprocumona, durante a gravidez, em casos de diáteses hemorrágicas, lesões grave do parênquima hepático, insuficiência renal, úlcera gastrointestinal, endocardite subaguda, doenças em que haja suspeita de lesão do sistema vascular associada (arteriosclerose avançada ou hipertensão grave), após intervenções neurocirúrgicas, aneurisma, pericardite, angiografia ou outros procedimentos diagnósticos ou terapêuticos com potencial para sangramentos não controláveis (SANTOS et al., 2013).

A femprocumona tem um intervalo terapêutico estreito e é metabolizada principalmente pelas isoenzimas 3A4 e 2C9 do citocromo, por esse motivo o uso concomitante com substratos indutores ou inibidores das enzimas CYP2C9 e CYP3A4 podem influenciar no seu efeito. Alguns medicamentos podem potencializar o efeito da femprocumona tais como: Alopurinol, amiodarona, esteroides anabolizantes fibratos, dissulfiram, anti-inflamatórios, tamoxifeno, tiroxina, glicosamina, antidepressivos tricíclicos, inibidores seletivos da recaptação de serotonina, estatinas, tramadol, antimicrobianos, cotrimoxazol, tetraciclina, cefalosporinas, sulfonamidas, claritromicina, derivados da eritromicina, lincosamida, imidasólicos e dos triazólicos. Os indutores de CYP2C9 ou CYP3A4 podem reduzir o efeito anticoagulante da femprocumona como, por exemplo barbitúricos, carbamazepina, colestiramina, diuréticos, corticóides, rifampicina e vitamina K (ANVISA, 2014a).

## NOVOS ANTICOAGULANTES ORAIS

Os antagonistas de vitamina K foram durante cerca de cinco décadas os únicos anticoagulantes orais disponíveis no mercado. As limitações farmacodinâmicas e farmacocinéticas dessa classe de medicamentos impulsionaram as pesquisas em direção ao desenvolvimento de novas moléculas anti-coagulantes com as seguintes características: administração por via oral em dose única e diária, janela terapêutica ampla, rápido início de ação, não ter a necessidade de monitoração laboratorial regular, farmacocinética e farmacodinâmica previsíveis, rápida reversibilidade (em caso de sangramento), pouca interação alimentar e medicamentosa e baixo custo (MARQUES, 2013).

Existem dois novos grupos de anticoagulantes orais, os inibidores diretos da trombina e os inibidores do fator Xa (PEREIRA, 2012).

## INIBIDORES DIRETOS DA TROMBINA

### **Dabigatrano**

O dabigatrano é um inibidor peptidomimético da trombina, molécula que permite a conversão do fibrinogênio em fibrina, de modo que a sua inibição previne a formação de trombos. Inibe também a trombina livre, a trombina ligada à fibrina e a agregação plaquetária induzida pela trombina. O dabigatrano é uma molécula muito polar, fortemente básica, hidrofílica e sem biodisponibilidade por via oral. O dabigatrano etixalato após ser administrado por via oral é rápida e completamente convertido em dabigatrano, forma plasmática ativa, via hidrólise pelas esterases nos enterócitos, na veia porta e no fígado. Tem perfil farmacocinético caracterizado pelo aumento rápido da concentração plasmática e uma semivida de aproximadamente oito horas atingindo o estado de equilíbrio em três dias. Circula no plasma com uma baixa ligação a proteínas e não é metabolizado pelo citocromo 450 (diminuindo o risco de interações medicamentosas). É eliminado através do rim (SILVA, 2010).

O dabigatrano é indicado em casos de acidente vascular cerebral (AVC), eventos tromboembólicos venosos em pacientes submetidos à cirurgia ortopédica de grande porte, embolia sistêmica e redução de mortalidade vascular em pacientes com fibrilação arterial. Seu uso é contraindicado em casos de hipersensibilidade conhecida à dabigatrano ou a algum dos excipientes do produto, insuficiência renal grave, manifestações hemorrágicas, pacientes com diáteses hemorrágicas, ou pacientes com comprometimento espontâneo ou farmacológico da hemostasia, lesão de órgãos em risco de sangramento clinicamente significativo (inclusive acidente vascular cerebral hemorrágico nos últimos 6 meses), tratamento concomitante com cetoconazol sistêmico, pacientes com próteses de valvas cardíacas (ANVISA, 2014b).

No uso para prevenção de AVC, embolia sistêmica e redução de mortalidade vascular, a coadministração de antiplaquetários (inclusive AAS e clopidogrel) e AINEs aumentam o risco de sangramento (PEREIRA, 2012).

## INIBIDORES DO FATOR Xa

### **Rivaroxabano**

O rivaroxabano é um inibidor direto, oral, potente e competitivo do FXa, pertencendo a uma nova classe derivada da oxazolidinona, não aparenta um grupo básico no seu local de ligação ao

centro ativo da serina protease, o que contribui para sua alta biodisponibilidade e perfil de absorção oral. Liga-se diretamente ao centro ativo do FXa e bloqueia a interação com seu substrato inibindo a formação de trombina e previne a conversão de fibrinogênio em fibrina. O rivaroxabano não precisa de antitrombina para exercer sua função farmacológica e inativa tanto o FXa livre como o FXa ligado ao complexo de protrombinase ou associado a um trombo (SILVA, 2010). É indicado para a prevenção de tromboembolismo venoso (TEV) em pacientes adultos submetidos à cirurgia eletiva de artroplastia de joelho ou quadril. O rivaroxabano é contraindicado em pacientes com sangramento ativo clinicamente significativo, em pacientes com doença hepática associada à coagulopatia. Não foram estabelecidas segurança e eficácia do rivaroxabano em mulheres grávidas, mas ele atravessa a barreira placentária. Também não foi estabelecida sua segurança e eficácia em mulheres lactantes, mas estudos indicam que o rivaroxabano é secretado no leite materno, portanto só poderá ser administrado depois que for descontinuada a amamentação (ANVISA, 2014c).

O rivaroxabano não apresenta interações com alimentos, mas com alguns medicamentos inibidores da glicoproteína P, como os antifúngicos azólicos e os inibidores de protease, o seu uso concomitante não é aconselhável. Pode apresentar efeitos adversos como: hemorragias ou anemia, náuseas, vômito, hipotensão, edemas, taquicardia, aumento das transaminases, trombocitopenia, dor nas extremidades, síncope, tonturas, prurido e exantema (PEREIRA, 2012).

## ANTIFIBRINOLÍTICOS

Os antifibrinolíticos são fármacos que inibem a fibrinólise e além dessa ação eles também diminuem a conversão do plasminogênio em plasmina que tem atividade proteolítica nos receptores plaquetários. Atualmente, são três os agentes antifibrinolíticos mais empregados: um inibidor de proteases séricas de amplo espectro, a aprotina, e dois análogos do aminoácido lisina, o ácido aminocaproico e o ácido tranexâmico, que atuam por inibir a fibrinólise (SANTOS, 2013).

### **Aprotina**

É um polipeptídeo de uma única cadeia, e é extraído de tecidos bovinos. Ela inibe as enzimas proteolíticas, incluindo calidínogenase e tripsina, bem como a plasmina e alguns ativadores de plasminogênio. Não é absorvida no trato gastrointestinal, é excretada pela urina de forma inativa. A aprotina tem sido usada no tratamento de hemorragia devida à hiperfibrinólise e em alguns tipos de choque. Um dos seus efeitos adversos mais graves é o de provocar a formação de coágulos nas artérias coronárias, podendo também ocorrer efeitos adversos como anafilaxia e insuficiência renal. No Brasil é comercializada como monofármaco nas hemorragias decorrentes de hiperfibrinólise pós-operatória e pós-traumática ou como profilático para reduzir a perda de sangue

em cirurgias de grande porte. É importante utilizar uma dose-teste de 10.000 UIC devido ao risco de reações alérgicas. Em associação com o fibrinogênio e trombina é utilizada como adesivo cirúrgico e hemostático local (KOROLKOVAS; FRANÇA, 2008/2009).

### **Ácido aminocaproico**

Apresenta ação no controle de hemorragia grave associada com fibrinólise excessiva causada por ativação aumentada do plasminogênio. Atua como potente inibidor competitivo de ativadores de plasminogênio e, em grau menor, inibe a atividade da plasmina. Têm molécula pequena e sintética, o que assegura um risco muito pequeno de reação alérgica. O efeito colateral mais frequente é a hipotensão, que em geral está associada à administração rápida (SANTOS, 2013). É indicado em casos de hemorragias devidas a hiperfibrinólise ou a fibrinólise urinária, controle da hematúria cirúrgica e não-cirúrgica proveniente da bexiga, próstata ou uretra, profilaxia de hemorragia provocada por cirurgia dentária. É contraindicado em casos de hipersensibilidade ao ácido aminocaproico, processo ativo de coagulação intravascular, na presença de coagulação intravascular disseminada, pois pode causar trombozes graves ou até fatais, não deve ser utilizado durante a gravidez, hematúria oriunda do trato superior, doenças cardíacas, hepáticas ou renal, também não deve ser utilizado por quem possuir predisposição à trombose. Pode causar efeitos adversos como náusea, diarreia, vômito, tontura, prurido, exantema, eritema, cefaleia, hipotensão, dispepsia, inibição da ejaculação, fadiga, arritmias, congestão nasal, trombose generalizada, insuficiência hepática e insuficiência renal (KOROLKOVAS, FRANÇA, 2008/2009).

### **Ácido tranexâmico**

O ácido tranexâmico atua inibindo por competição a ativação e a ação da plasmina. Sua ação se faz, portanto na fase posterior à formação do coágulo ou, mais precisamente, alargando o tempo de dissolução da rede de fibrina. O ácido tranexâmico não ativa a cascata de coagulação, sua ação preserva o coágulo, tornando o mecanismo hemostático mais eficiente, reduzindo a intensidade e os riscos de sangramento. Apresenta rápida absorção e sua meia-vida plasmática é de aproximadamente 2 horas, mantendo níveis terapêuticos por 6 a 8 horas. É indicado no controle e prevenção de hemorragia, provocados por hiperfibrinólise e ligadas a várias áreas, como cirurgias cardíacas, ortopédicas, ginecológicas, urológicas, otorrinolaringológicas, neurológicas, em pacientes hemofílicos, hemorragias digestivas e das vias aéreas e em angioedema hereditário. É contraindicado em portadores de coagulação intravascular ativa, vasculopatia oclusiva aguda e em pacientes com hipersensibilidade ao ácido tranexâmico. Complexo coagulante anti-inibitório ou complexo do fator IX podem aumentar o risco de complicações trombóticas, estrogênios ou anticoncepcionais

podem aumentar o potencial para a formação de trombo, agentes trombolíticos atuam como seus antagonistas e vice-versa. Em geral o ácido tranexâmico é bem tolerado, entretanto podem acontecer reações gastrintestinais como náusea, vômito e diarreia, que diminuem com a regressão da dose (ANVISA, 2014d).

## A HEPARINA ORAL

A heparina oral é um inibidor indireto da trombina, que exerce os seus efeitos anticoagulantes pela inibição das serina proteases endógenas (trombina, fator Xa e, em menor extensão, os fatores XIIa, XIa e IXa, com bloqueio da conversão do fibrinogênio em fibrina) após a sua ligação à anti-trombina (AT ou cofator I da heparina). A efetividade desta abordagem foi, inicialmente, limitada pela não biodisponibilidade oral (a elevada carga iônica negativada heparina é enjeitada pela carga também negativa do tecido epitelial, interferindo, assim, de forma definitiva, com a absorção intestinal. Para superar estas limitações foi desenvolvido um sistema de libertação sódico SNAC (um aminoácido sintético que facilita a absorção oral da heparina e que se dissocia, depois, em circulação, permitindo a prossecução dos efeitos anticoagulantes) e foi já testado em animais e em doentes com trombose venosa profunda dos membros inferiores (KIM et al., 2007).

## MONITORAMENTO DO USO DE ANTICOAGULANTES EM LABORATÓRIO DE ANÁLISES CLÍNICAS

O uso de anticoagulantes nos pacientes deve ser acompanhado por um rígido controle clínico e laboratorial. Os pacientes que fazem uso de anticoagulantes que atuam como antagonistas da vitamina K têm a sua terapia monitorada por meio da medida do Tempo de Protrombina. Esse teste mede a redução dos fatores de coagulação VII, X e II, procedentes da vitamina K, depende da resposta da tromboplastina usada para determinação do TP. A resposta da tromboplastina local comparada com a referência internacional da Organização Mundial de Saúde (OMS), incide no seu Índice Internacional de Sensibilidade (IIS). A Razão Normalizada Internacional (RNI) foi criada visando padronizar o TP. A RNI é a relação do tempo de protrombina do plasma anticoagulado do doente para o tempo de protrombina do plasma normal, utilizando a mesma tromboplastina no mesmo sistema de teste, elevada à potência de um valor definido pelo índice de sensibilidade do reativo utilizado. (IIS). O controle laboratorial deve ser feito a cada um ou dois dias até o INR (Razão Normalizada Internacional) terapêutico ser atingido. Quando o INR estabilizar o controle deve ser semanal e após mensal. O risco de eventos tromboembólicos aumenta quando o INR encontra-se abaixo ou acima do nível terapêutico (GUIMARÃES; ZAGO, 2007).

O Inibidor direto da trombina, dabigatrano prolonga o teste de tromboplastina parcial ativado (aPTT), tempo de protrombina (TP) em paralelo com a curva de concentração – tempo do dabigatrano.



O tempo de trombina diluído é o teste mais sensível, contudo o aPTT é o teste mais largamente disponível, que fornece uma indicação aproximada da intensidade da anticoagulação obtida com o fármaco (o prolongamento do teste não é dose linear, atingindo valores máximos com concentrações plasmáticas >400 ng/ml). O máximo da atividade anticoagulante é observado no pico da concentração plasmática de 2 horas e depois diminui progressivamente (12 horas após a administração a coagulação sanguínea persiste inibida em cerca de 50%) (FAREED et al., 2012).

O rivaroxabano duplica o TP e o aPTT com concentrações plasmáticas de 230 e 690 nmol/litro mas o TP é mais sensível aos seus efeitos. Este fármaco é capaz de inibir, a geração de trombina induzida pelo TF e pelo colágeno no plasma fresco rico em plaquetas e nos métodos cromogênicos de determinação influencia na atividade do FXa promovendo uma inibição dependente da dose da atividade do FXa, com um efeito inibitório máximo obtido cerca de 1 a 4 horas após a administração. Ainda apresenta modulação indireta da agregação plaquetária. Não há necessidade de monitorização dos parâmetros da coagulação durante o tratamento, apesar dos conhecidos efeitos do fármaco no aPTT. O prolongamento do TP com o rivaroxabano correlaciona-se com as concentrações plasmáticas obtidas e com a inibição verificada na atividade do FXa. No entanto, a validade e a exatidão da monitorização pelo TP não foram estabelecidas já que o INR só está calibrado e validado para os antivitamínicos K (HARENBERG et al., 2011).

O capixabano determina efeitos dependentes da concentração nos ensaios anti FXa e afeta o TP, o INR e o aPTT, com um significado clínico não bem esclarecido (FAREED et al., 2012).

A heparina apresenta propriedades antitrombóticas e anticoagulantes (estas essencialmente antitrombina dependentes). A heparina apresenta propriedades antitrombóticas e anticoagulantes (estas essencialmente antitrombina dependentes). Desta forma para monitoramento do tratamento com heparina os testes mais utilizados são o aTTP (não específico) e a medida da atividade anti IIa ou anti Xa (teste específico).

Os antiagregantes plaquetários rotineiramente são acompanhados pelo plaquetograma, mas se necessário pode ser realizado o Tempo de Sangria de Ivy ou raramente testes de agregação plaquetária (após intervalo de suspensão do tratamento). Os agentes antifibrinolíticos ou trombocitolíticos são acompanhados pelas dosagens do fibrinogênio e ou do plasminogênio (HEILMANN, 2001).

## CONCLUSÃO

A terapêutica anticoagulante é uma prática comum na clínica médica. Durante longos anos esta terapêutica foi centrada nos antivitamínicos K. Frente as diversas limitações apresentadas por este grupo de fármacos, tais como lento início de ação farmacológica, interações com fármacos e com alimentos e do risco potencial de complicações hemorrágicas, foram desenvolvidos novos grupos farmacológicos capazes de superar estes problemas como, uma heparina oral, um inibidor específico da

trombina, até aos novos inibidores diretos da trombina e do fator X ativado (FXa). Esta breve revisão objetivou contribuir na fundamentação sobre estas opções terapêuticas.

## REFERÊNCIAS

ALTMAN, Raul; AZNAR, Justo; REQUEJO, Jorge Luiz Perez. Hemostasia. **Revista iberoamericana de trombosis e hemostasia**, Espanha, v. 3, n. 1, p. 1-2, 1995.

ANVISA. **Bula do “marcoumar”**. Bulário Eletrônico. Disponível em: <<http://bit.ly/1QRJsXt>>. Acesso em: 20 ago. 2014a.

\_\_\_\_\_. **Bula do “pradaxa”**. Bulário Eletrônico. Disponível em: <<http://bit.ly/1QRJsXt>>. Acesso em: 01 set. 2014b.

\_\_\_\_\_. **Bula do “rivaroxabano”**. Bulário Eletrônico. Disponível em: <<http://bit.ly/1YIqO8M>>. Acesso em 02 set. 2014c.

\_\_\_\_\_. **Bula do “transamin”**. Bulário Eletrônico. Disponível em: <<http://bit.ly/1QRJsXt>>. Acesso em: 03 set. 2014d.

BAKKER, Winston. Platelets and ectonucleotidases. **Platelets. Netherland**, v. 5, n. 2, p. 121-129, 1994.

BERTINA, Rogier. Laboratory diagnosis of resistance of activated protein C. **British Journal of Haematology**, v. 78, n. 12, p. 79-82, 1997.

BIGGS, Rosemary. **Coagulación sanguínea, hemostasia y trombosis**. Barcelona: Agrovoc, 1975. p. 606.

BIRCK, Alex et al. Role of extracellular atp metabolism in regulation of platelet reactivity. **Journal of laboratory and clinical medicine**, v. 140, n. 7, p. 166-175, 2002.

BORN, G.Patrono. Antiplatelet drugs. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 147 Suppl 1, p. 241-251, 2006.

CHAMPE, Pamela; RICHARD, Harvey; FERRIER, Denise. Tradução Carla Dalmaz. **Bioquímica Ilustrada**. 3. ed. Porto Alegre: Artmed, 2006. p. 64.

CESARMAN-MAUS, Gabriela; HAJJAR, Katherine. Mecanismos moleculares de fibrinólise. **British Journal of Haematology**, v. 3, n. 21, p. 129-132, 2005.

FAREED, Jawed; HOPPENSTEADT, Indermohan; HOPPENSTEADT, Debra. Old versus new oral anticoagulants: focus on pharmacology. **Annual Review of Pharmacology and Toxicology**, v. 52, n. 4, p. 79-99, 2012.

FRANCO, Rendrik. Fisiologia da coagulação, anticoagulação e fibrinólise. **Medicina**, Ribeirão Preto, v. 34, n. 2, p. 229-237, 2001.

GUIMARÃES, Jordana; ZAGO, Alcides José. Anticoagulação ambulatorial. **Revista Hospital das Clínicas de Porto Alegre**, Porto Alegre, v. 27, n. 1, p. 30-38, 2007.

HARENBERG, Job; MAX, Stephen; WEHLING, Martin. New Anticoagulants - Promising and Failed Developments. **Journal Pharmacology**, v. 10, n. 11, p. 131-135, 2011.

HEILMANN, Michele. **Manual de hemóstase**. Fortaleza: UFC edições, 2001.

HOFFMAN, Martin. Remodeling the blood coagulation cascade. **Journal of Thrombolysis**, v. 1-2, n. 16, p. 17-20, 2003.

KOROLKOVAS, Andrejus; FRANÇA, Francisco Faustino de Albuquerque Carneiro. **Dicionário Terapêutico Guanabara**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008/2009.

KIM, Seog; LEE, Don; KIM, Cheong-yong. A newly developed oral heparin derivative for deep vein thrombosis: non-human primate study. **Journal of Control Release**, v. 23, n. 56, p. 123-155, 2007.

LLANOS, Bernard. Nuevas perspectivas en el tratamiento antitrombótico. **Información Terapéutica del sistema Nacional de Salud**, v. 25, n. 4, p. 93-104, 2001.

LANGUER, Berilo; WOLOSKER, Marcus. Coagulação e fibrinólise: idéias atuais e suas aplicações clínicas. **Revista Médica**, São Paulo, v. 85, n. 4, edição comemorativa, p. 157-164, 2006.

LORENZI, Therezinha. **Manual de Hematologia: Propedêutica e Clínica**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 411-412, 2006.

LORGA FILHO, A M et al. Diretrizes brasileiras de antiagregantes plaquetários e anticoagulantes em cardiologia. **Arquivo Brasileiro de Cardiologia**, São Paulo, v. 101, n. 3, supl. 3, p. 01-95, 2013. Disponível em: <<http://bit.ly/1JbYIRK>>. Acesso em: 14 set. 2015.

LOURENÇO, M. Deise. Trombofilia. In: PITTA, G. B. B; CASTRO, A. A; BURIHAN, E. (Ed.). **Angiologia e cirurgia vascular: guia ilustrado**. Maceió: UNCISAL/ECMAL & LAVA, 2003. Disponível em: <<http://www.lava.med.br/liv>>. Acesso em: 12 jun. 2015.

MARQUES, Marcos A. et al. Pesquisa de marcadores de trombofilia em eventos trombóticos arteriais e venosos: registro de 6 anos de investigação. **Jornal Vascular Brasileiro**, v. 8, n. 3, p. 225-231, 2009.

MARQUES, Marcos Arêas. Os Novos Anticoagulantes Orais no Brasil. **Jornal Vascular Brasileiro**, Porto Alegre, v. 12, n. 3, p. 185-186, 2013.

PALOMO, Ivan et al. Antiagregantes plaquetarios: mecanismos de acción y riesgos asociados al uso. **Vitae**, v. 16, n. 1, p. 133-143, 2009.

PEREIRA, Maria Eugênia Araujo. Novos Anticoagulantes orais. **Boletim do Cim**. Publicação Bimestral de Distribuição Gratuita da Ordem dos Farmacêuticos, Paraná, mar./abr. 2012.

RAMAMURTHI, Anup; SIMON, Claudio; LEWIS, Richard. Effects of Nitric Oxide (NO) and Soluble Nucleoside Triphosphate diphosphohydrolase (NTPDASE) on Inhibition of Platelet Deposition in vitro. **Thrombosis Research**, v. 102, n. 3, p. 331-341, 2001.

RAPAPORT, Samuel. **Introdução à Hematologia**. 2. ed. São Paulo: Rocca, p. 330-357, 1990.

SANTANA, Ana Paula Bagesteiro. **Avaliação de pacientes ambulatoriais em uso de anticoagulantes orais**. 2006. 87f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, 2006.

SANTOS, Luciana dos santos; TORRIANI, Mayde Sead; BARROS, Elvino. **Medicamentos na Prática da Farmácia Clínica**. Porto Alegre: Artmed, 2013.

SILVA, Pedro. **Farmacologia**. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 593-594, 2010.

SILVESTRE, Luís et al. Novos anticoagulantes orais no tromboembolismo venoso e fibrilação auricular. **Angiologia Cirurgia Vascular**, Lisboa, v. 8, n. 1, mar., 2012. Disponível em: <<http://bit.ly/1mlZBqJ>>. Acesso em: 12 set. 2015.

ZAGO, Márcia Maria Fontão; FALCÃO, Rui Arruda; PASQUINI, Ricardo. **Hematologia: Fundamentos e Prática**. São Paulo: Atheneu, v. 1, p. 70-80, 2004.

ZIMMERMANN, Hans. Nucleotides and CD39: Principal modulatory players in haemostasis and thrombosis. **Nature Medicine**, v. 5, n. 22, p. 987-988, 1999.

