

2º CURSO DE TROMBOSE E HEMOSTASE DO CHLC

Serviço de Imunohemoterapia HCC - CHLC

29 de Maio de 2018

Manhã - MÓDULO DE TROMBOSE

- ▶ **9h15 - ANTICOAGULAÇÃO: VELHOS E NOVOS ANTICOAGULANTES**

(Dra. Ana Sofia Ribeiro)

- ▶ **10h00 - IMPACTO DOS ANTICOAGULANTES ORAIS DIRETOS NO LABORATÓRIO DE HEMOSTASE – TESTES DE ROTINA, ESPECIAIS E ESPECÍFICOS**

(Dra. Maria Manuel Campos)

- ▶ **11h00 - CASOS CLÍNICOS DE ANTICOAGULAÇÃO**

(Dra. Teresa Araújo)

Impacto dos Anticoagulantes Orais Diretos no Laboratório de Hemostase - Testes de rotina, especiais e específicos



Maria Manuel Campos | Polo do HCC

Serviço de Imuno-Hemoterapia do CHLC, EPE

(Responsável da Especialidade: Dra. Deonilde Espírito Santo)

2º CURSO DE TROMBOSE E HEMOSTASE | 2018/05/29

Coordenação Científica:

Dra. Deonilde Espírito Santo, Dra. Maria João Diniz, Dra. Teresa Araújo

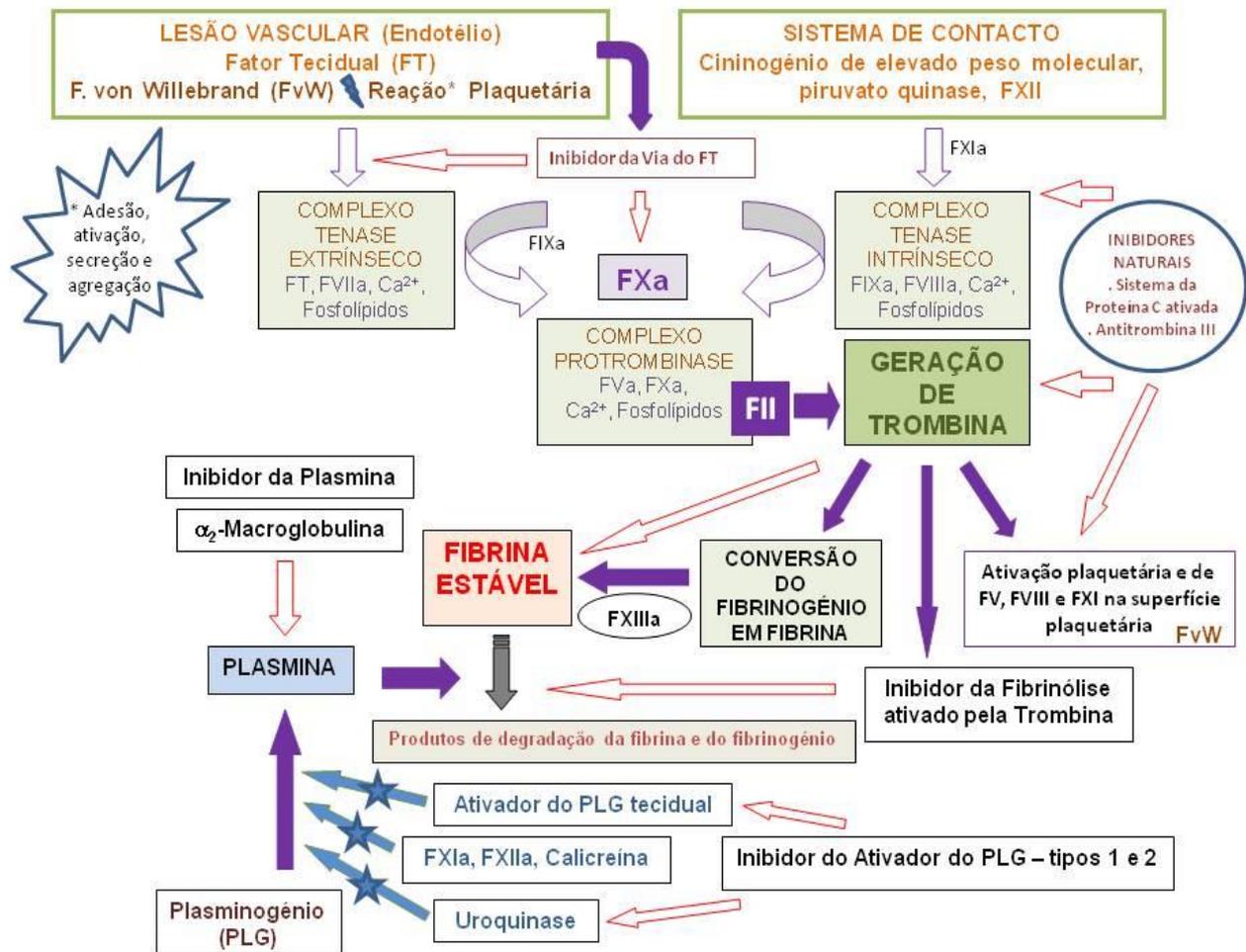
Coordenação Pedagógica:

Dra. Cristina Cosme

Impacto dos Anticoagulantes Orais Diretos no Laboratório de Hemostase - Testes de rotina, especiais e específicos

- Aspectos gerais da hemostase
- **Determinação da atividade dos anticoagulantes orais diretos (ACOD)**
- Interações e contraindicações dos ACOD
- **Farmacocinética e farmacodinâmica dos ACOD**
- Efeitos dos ACOD nos testes da hemostase
- **Doseamento específico do ACOD**
- Expressão laboratorial da reversão do efeito do dabigatrano
- **Mensagens finais**

HEMOSTASE PRIMÁRIA, COAGULAÇÃO E ANTICOAGULAÇÃO



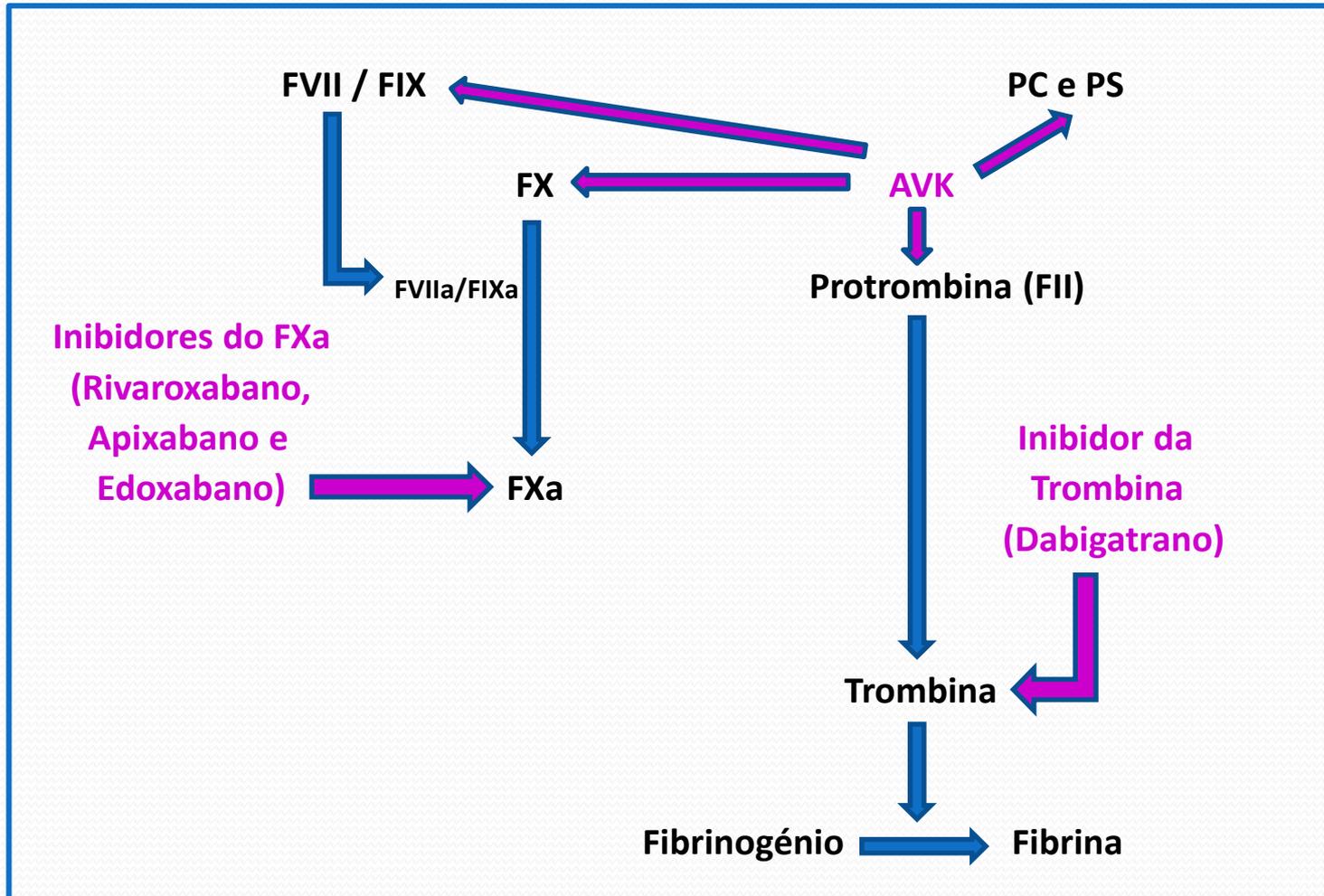
A CASCATA DA COAGULAÇÃO INTEGRADA NO

MODELO DAS SUPERFÍCIES CELULARES

- INÍCIO
- AMPLIFICAÇÃO
- PROPAGAÇÃO
- FINAL

E NOS MECANISMOS DE ANTICOAGULAÇÃO

LOCAIS DE AÇÃO DOS ACOD E DOS AVK - ESQUEMA



AVK = Antagonistas da Vitamina K; PC = Proteína C; PS = Proteína S

INIBIDORES da Trombina e FXa (a nível nacional e internacional)

✓ INIBIDORES DA TROMBINA (IIa):

✓ Diretos: Dabigatrano – via oral; Lepirudina e Desirudina (hirudinas recombinantes), Bivalirudina, Argatrobano – via parentérica

✓ INIBIDORES DO FXa:

✓ Diretos: Rivaroxabano, Apixabano, Edoxabano, Betrixabano – via oral; Otamixabano – via parentérica

✓ Indiretos: Fondaparinux, HBPM, HNF, Idrabiotaparinux (através da ligação à ATIII) – via parentérica

INIBIDORES DIRETOS E INDIRETOS DO FXa

- O principal mecanismo de ação das heparinas de baixo peso molecular (HBPM) é potenciar a capacidade da Antitrombina III inibir as proteases dos fatores da coagulação, sendo o FXa um alvo preferencial.
- A atividade anti-FIIa das HBPM é menor que a anti-FXa, sendo também mais facilmente eliminada.
- Rivaroxabano, apixabano e edoxabano são inibidores diretos do FXa (ao contrário das HBPM que são inibidores indiretos).

MONITORIZAÇÃO/ AVALIAÇÃO DOS ACOD

- Não é necessária a monitorização da atividade anticoagulante dos ACOD.
- Hb, função renal e hepática necessitam de avaliação periódica: anual; semestral $\geq 75-80$ anos (sobretudo dabigatrano e edoxabano); intervalos menores se *clearance* da creatinina ≤ 60 mL/min. e se intercorrências com impacto renal/ hepático.

MONITORIZAÇÃO/ AVALIAÇÃO DOS ACOD

- **Idarucizumab** (anticorpo monoclonal humano) é o antídoto do dabigatrano (recomendável o doseamento do anticoagulante previamente à reversão, quando esta estiver indicada).
- Quando outros agentes de reversão estiverem acessíveis, como o **andexanet alfa** (análogo do FXa humano e recombinante) e a **aripazina** (**ciraparantag** - molécula sintética de largo espectro), poderão também necessitar do doseamento dos anticoagulantes relacionados.

DETERMINAÇÃO DA ATIVIDADE ANTICOAGULANTE DOS ACOD

EVENTUAL UTILIDADE EM CIRCUNSTÂNCIAS ESPECIAIS

Hemorragia grave (espontânea ou traumática)

Emergência cirúrgica

Diminuição da função renal/ insuficiência hepática grave

Suspeita de sobredosagem/ acumulação do fármaco

Potenciais interações farmacológicas

Trombose sob terapêutica

Extremos ponderais

Mudança de anticoagulante

Dúvidas sobre absorção em doentes com antecedentes de cirurgia intestinal

INTERAÇÕES FARMACOLÓGICAS COM OS ACOD

DABIGATRANO	RIVAROXABANO	APIXABANO	EDOXABANO
Cetoconazol, Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol			
Rifampicina			
-	Claritromicina		Eritromicina
Quinidina	-	-	Quinidina
Amiodarona	-	-	Amiodarona
Verapamil	-	-	Verapamil
Ritonavir			
Ciclosporina, Tacrolimus	-	-	Ciclosporina, Tacrolimus
Antiagregantes plaquetários	-	-	-
-	-	Naproxeno	-
Antiácidos (↓ absorção)	-	-	-
Carbamazepina, Fenobarbital, Fenitoína, <i>Hypericum perforatum</i>			



CONTRAINDICAÇÕES DOS ACOD

DABIGATRANO	RIVAROXABANO	APIXABANO	EDOXABANO
Ciclosporina, Tacrolimus	-	-	-
Cetoconazol, Itraconazol, Voriconazol, Posaconazol			
Ritonavir			

CARACTERÍSTICAS FARMACOCINÉTICAS E FARMACODINÂMICAS

CARACTERÍSTICAS	DABIGATRANO	RIVAROXABANO	APIXABANO	EDOxabANO	VARFARINA
Efeito máximo	1,30 – 2h	2 – 4h	3 – 4h	1 – 2h	5 dias
Semivida	12 – 17h	5 – 9h 11 – 13h*	8 – 15h	9 – 14h	36 – 48h
Biodisponibilidade	3 – 7%	66% (sem alimentos) ±100% (com alimentos)	50%	62%	100%
Ligação a proteínas plasmáticas	35%	92 – 95%	87%	40 – 59%	99%
Eliminação renal	80%	33 – 35%	25 – 27%	35 – 50%	0%

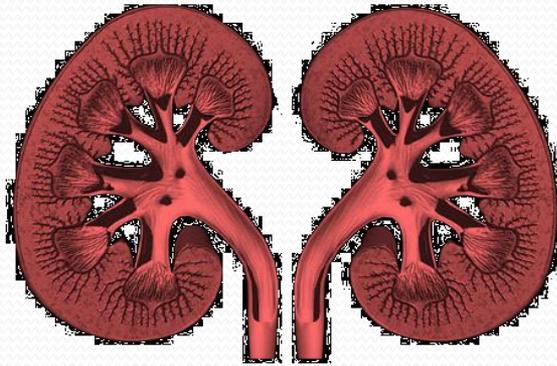
*Se ≥75 anos; eliminação renal considerada para os fármacos não modificados

CARACTERÍSTICAS FARMACOCINÉTICAS E FARMACODINÂMICAS (Continuação)

CARACTERÍSTICAS	DABIGATRANO	RIVAROXABANO	APIXABANO	EDOXABANO	VARFARINA
Interações	gp-P	gp-P; CYP3A4; CYP2J2	gp-P; CYP3A4	gp-P; CYP3A4 (<4%)	CYP2C9; CYP1A2
Efeito dos alimentos	Absorção retardada	Requeridos (↑ absorção)	Não reportado	Não	Vegetais verdes
$C_{m\acute{a}x.}$ em Pico**	126 – 175	290	123 – 171	250	-
C_{vale} em Vale**	65 – 91	32	79 – 103	25	-

**Concentração (C) expressa em ng/mL (Br J Haematol, 2016;172:315-36)

METABOLISMO

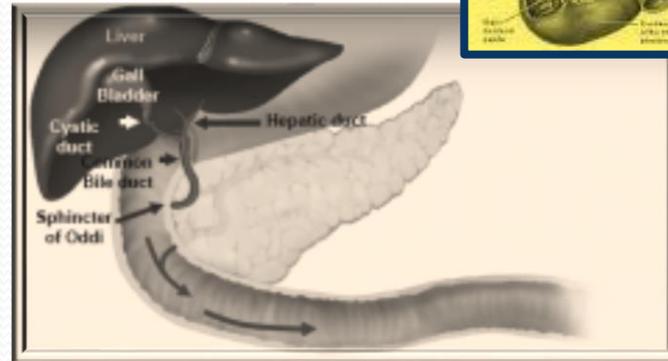
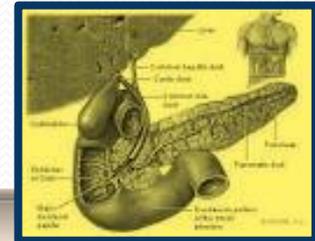


Dabigatrano: 80%

Rivaroxabano: 35%

Apixabano: 27%

Edoxabano: 50%



Dabigatrano: 20%

Rivaroxabano: 65%

Apixabano: 73%

Edoxabano: 50%

ACOD E LABORATÓRIO



ACOD E LABORATÓRIO

- O efeito dos ACOD nos testes da hemostase será abordado de modo independente para os inibidores diretos da trombina (FIIa) e os do FXa.
- É mais conveniente não realizar certos estudos especiais da hemostase, quando os doentes estão sob a ação de ACOD, de modo a evitar uma interpretação errada.
- Cromatografia líquida de alta eficiência com espectrometria de massa de alta resolução – estudo molecular em laboratórios farmacêuticos (*Gold standard*).
- Estudos da hemostase convencionais (em plasma) e globais (incluindo viscoelásticos; em sangue total).

ACOD E LABORATÓRIO

- Tempo de protrombina (TP), tempo de tromboplastina parcial ativada (APTT), tempo de trombina (TT), TT diluído*, tempo de coagulação da ecarina (ECT)*, ensaio cromogénico da ecarina (ECA)*.
- Ensaio de geração da trombina (TGA), tromboelastografia (TEG) e tromboelastometria rotacional (ROTEM).

* Determinação quantitativa (↑↑) do dabigatrano.

ACOD E INTERPRETAÇÃO DOS TESTES DE HEMOSTASE

TESTE	DABIGATRANO	RIVAROXABANO	APIXABANO
TP/INR	Valores normais não excluem efeito anticoagulante*	Valores normais não excluem efeito anticoagulante*	Valores normais não excluem efeito anticoagulante*
APTT	Valores normais podem não excluir efeito anticoagulante*	Valores normais não excluem efeito anticoagulante*	Valores normais não excluem efeito anticoagulante*
TT	Valores normais excluem efeito anticoagulante*	-	-
Teste do Inibidor Direto da Trombina (Dabigatran)	Pico/ Vale**	-	-
Anti-Xa Calibrado (Rivaroxabano/Apixabano)	-	Pico/ Vale**	Pico/ Vale**

***Podem indicar efeito anticoagulante se aumentados; **Variações específicas para cada ACOD**

EFEITO DO **DABIGATRANO** (inibidor direto de FIIa) NOS TESTES DA HEMOSTASE

TESTE	EFEITO NOS RESULTADOS
Fatores da coagulação baseados no TP	Falsamente baixos: FII, V, VII, X
Fatores da coagulação baseados no APTT	Falsamente baixos: FVIII, IX, XI
FVIII (cromogénico)	Sem efeito
Fibrinogénio Clauss (baixa / alta concentração de trombina e/ou elevadas diluições do plasma-teste)	Ligeiramente diminuído / Sem efeito
Heparina (baseado no FXa/ FIIa)	Sem efeito/ Falsamente aumentado
Pesquisa de inibidores da coagulação (estudos de mistura – TP e APTT)	Correção incompleta (falsa presença de inibidor)
Titulação de inibidor (método de Bethesda)	Título falsamente elevado

EFEITO DO **DABIGATRANO** (inibidor direto de FIIa) NOS TESTES DA HEMOSTASE

TESTE	EFEITO NOS RESULTADOS
Atividade da Antitrombina III (baseada no FXa/ FIIa)	Sem efeito/ Falsamente elevada
Atividade da Proteína C (coagulométrico / cromogénico)	Falsamente elevada / Sem efeito
Atividade da Proteína S (coagulométrico)	Falsamente elevada
Proteína S livre:Ag (método imunológico)	Sem efeito
D-Dímeros (método imunológico)	Sem efeito
APCR* (baseado no APTT com plasma deficiente em FV)	Falso negativo (razão aumentada)
*Teste de resistência à proteína C ativada	

EFEITO DO **DABIGATRANO** (inibidor direto de FIIa) NOS TESTES DA HEMOSTASE

TESTE	EFEITO NOS RESULTADOS
Pesquisa de Anticoagulante Lúpico (dRVVT*)	Falsos positivos
Plasminogénio (método cromogénico)	Sem efeito
Tempo de Reptilase	Sem efeito
Fator von Willebrand: Ag e Cofator da Ristocetina (métodos imunológicos)	Sem efeito
*Tempo de veneno de víbora Russell diluído	

EFEITO DOS INIBIDORES DIRETOS DO FXa NOS TESTES DA HEMOSTASE

TESTE	EFEITO NOS RESULTADOS
TP (Pico/ Vale)	Razão: 1,3 – 1,6/ Normal
APTT (Pico/ Vale)	Razão: 1,4 – 1,6; prolongado (5 – 10 seg.)/ Normal
TT	Sem efeito
Fibrinogénio Clauss (alta concentração de trombina/ elevadas diluições do plasma-teste)	Sem efeito
Fibrinogénio derivado do TP	Falsamente elevado
D-Dímeros (método imunológico)	Sem efeito
FII, V, VII e X (TP); FVIII, IX e XI (APTT); FVIII cromogénico	Falsamente baixos

EFEITO DOS INIBIDORES DIRETOS DO FXa NOS TESTES DA HEMOSTASE

TESTE	EFEITO NOS RESULTADOS
Estudos de mistura (TP e APTT)	Correção incompleta (falsa presença de inibidor)
Pesquisa de Anticoagulante Lúpico (dRVVT)	Falsos positivos
APCR	Falsos negativos
Antitrombina III (métodos baseados FXa/ FIIa)	Falsamente elevada/ Sem efeito
Proteínas C e S (métodos coagulométricos)	Falsamente elevadas
Atividade Anti-Xa (HBPM)	Falsamente elevada (possibilidade de adaptar a técnica para quantificação de inibidores diretos do FXa, usando calibradores e controlos específicos)

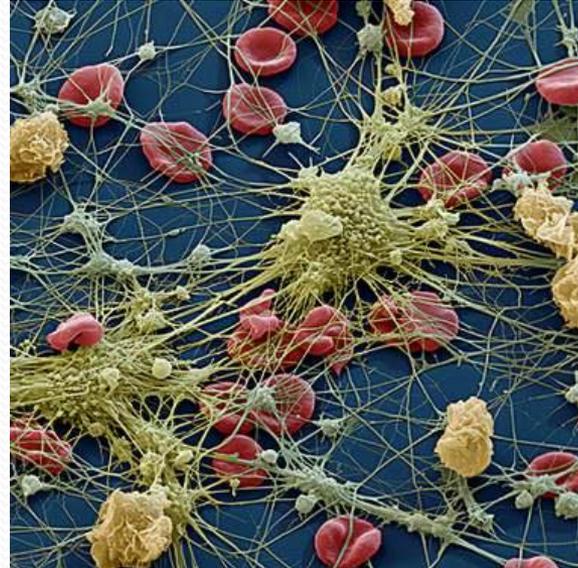
EFEITOS NA FUNÇÃO PLAQUETÁRIA, TESTES VISCOELÁSTICOS E DE GERAÇÃO DA TROMBINA

- A trombina-TRAP6 é um agonista da função plaquetária.
- O dabigatrano pode afetar a agregação plaquetária induzida pela trombina, mas LTA (agregometria por transmissão da luz) e PFA (*platelet function analyzer*) não são afetados pelos ACOD.
- TEG e TGA: vários parâmetros afetados (↓/↓↓) pelos ACOD.

TESTES GENÉTICOS (FV Leiden, PT G20210A...)
não são afetados pelos ACOD.



ACOD E LABORATÓRIO



Experiência do Serviço de Imuno-Hemoterapia do CHLC.
Perspetivas futuras de eventual implementação de novas metodologias.
Considerações de ordem prática.

TESTE DE DOSEAMENTO DO DABIGATRANO

- **Princípio:** Determinação quantitativa do dabigatrano através do TT diluído, em amostras de plasma citratado.
- **Reagentes:** Reagente da trombina DTI, Diluente da trombina DTI e Diluente para plasma DTI.
- São usados **2 calibradores** (1 sem dabigatrano e outro com dabigatrano numa concentração próxima de 500 ng/mL - para diluições da curva de 4, 10, 20, 40 e 80) e **2 controlos** (baixo e alto).
- **Técnica:** Automatizada em equipamento ACL TOP.

TESTE DE DOSEAMENTO DO DABIGATRANO

JÁ IMPLEMENTADO NO SERVIÇO
DE IMUNO-HEMOTERAPIA DO CHLC

- **Resultados:** Fornecidos em ng/mL.
- **Linearidade do teste:** 20 – 2000 ng/mL.
- **Limite de detecção:** 2 ng/mL.
- **Valores de 20 – 700 ng/mL** determinados diretamente.
- **Valores > 700 ng/mL** determinados em estendido/ alongado (600 – 2000 ng/mL).

TESTE DE DOSEAMENTO DO DABIGATRANO

**Níveis plasmáticos médios de dabigatrano após administração
(variável com a posologia)**

Pico (1 – 3 horas)	Vale (10 – 16 horas)
85 – 275 ng/mL	45 – 145 ng/mL
-	> 200 ng/mL: ↑ Risco hemorrágico

TESTE DE DOSEAMENTO DO RIVAROXABANO

- **Princípio:** Atividade anti-Xa (método cromogénico) adaptada ao rivaroxabano e determinada em amostras de plasma citratado.
- **Reagente:** Heparina líquida (heparina/ rivaroxabano).
- São usados **2 calibradores** (1 sem rivaroxabano e outro numa dada concentração de rivaroxabano) e **2 controlos** (baixo e alto).
- **Técnica:** Automatizada em equipamento ACL TOP.
- **Resultados:** Fornecidos em ng/mL.
- **Linearidade do teste:** 20 – 1000 ng/mL.
- **Limite de deteção:** 10 ng/mL.

JÁ EXISTENTE NO MERCADO

TESTE DE DOSEAMENTO DO APIXABANO

- **Princípio:** Atividade anti-Xa (método cromogénico) adaptada ao apixabano e determinada em amostras de plasma citratado.
- **Reagente:** Heparina líquida (heparina/ apixabano).
- São usados **2 calibradores** (1 sem apixabano e outro numa dada concentração de apixabano) e **2 controlos** (baixo e alto).
- **Técnica:** Automatizada em equipamento ACL TOP.
- **Resultados:** Fornecidos em ng/mL.
- **Linearidade do teste:** 20 – 1000 ng/mL.
- **Limite de deteção:** 10 ng/mL.

JÁ EXISTENTE NO MERCADO

TESTES DE DOSEAMENTO DO RIVAROXABANO E APIXABANO

Níveis plasmáticos médios de rivaroxabano após administração (variável com a posologia)

Pico (2 – 4 horas)	Vale (12 horas)
91 – 360 ng/mL	56 – 186 ng/mL

Níveis plasmáticos médios de apixabano após administração (variável com a posologia)

Pico (3 – 4 horas)	Vale (8 – 15 horas)
30 – 572 ng/mL	25 – 208 ng/mL

TESTE DE DOSEAMENTO DO EDOXABANO

- **Princípio:** Atividade anti-Xa (método cromogénico) adaptada ao edoxabano e determinada em amostras de plasma citratado.



Não disponível no âmbito do nosso sistema laboratorial.

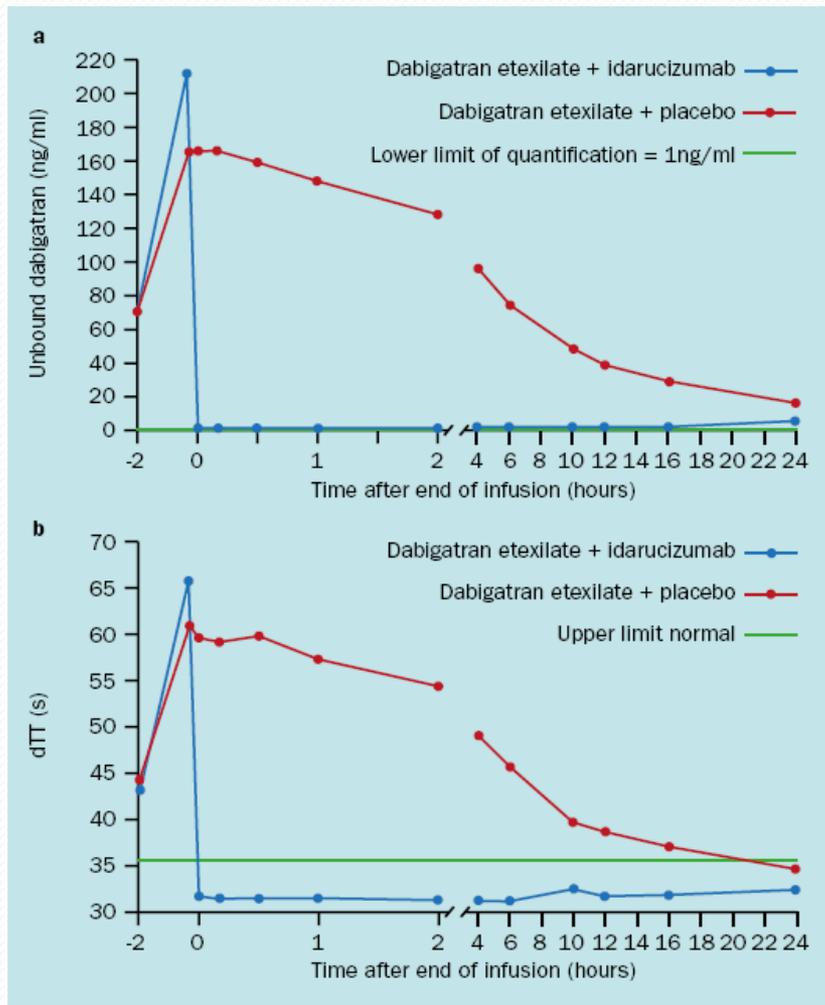


Figure 1. Effect of 5g idarucizumab intravenous infusion or placebo on (a) plasma dabigatran concentrations and (b) diluted thrombin time (dTT) in healthy volunteers after administration of dabigatran (n=6)⁴

Idarucizumab to reverse effects of anticoagulant dabigatran

STEVE CHAPLIN

Prescriber May 2016

MENSAGENS FINAIS



- **Características dos ACOD:**

- ▶ **Início rápido**

- ▶ **Manuseio no período peri-operatório menos complicado, pois a semivida é muito menor que a dos dicumarínicos, embora ligeiramente maior que das HBPM**

- ▶ **Menos interações**

- ▶ **Posologia previsível**

- ▶ **Menor risco de hemorragia intracraniana.**

MENSAGENS FINAIS

- **Potenciais problemas dos ACOD:**

- ▶ Doseamento do fármaco em situações de emergência
- ▶ Existência de antídoto apenas para o dabigatrano, atualmente; lançamento para breve de um agente de reversão dos ACOD anti-Xa
- ▶ Eliminação dependente da função renal
- ▶ Adesão variável à terapêutica
- ▶ Regime não uniforme no tratamento do TEV (rivaroxabano e apixabano)
- ▶ Interferência em vários estudos da hemostase.

MENSAGENS FINAIS

► Interferência em estudos da hemostase:

- ✓ Os estudos **coagulométricos** sofrem interferência dos ACOD e os resultados podem ser falseados, ao contrário dos **cromogénicos**, que geralmente não são afetados.
- ✓ Contudo, valores falsamente ↓/↑ podem ocorrer nos testes **cromogénicos** sob efeito dos **inibidores diretos** de:
 - FXa** (↓ FVIII e ↑ Antitrombina III – métodos baseados no FXa)
 - FIIa** (↑ Antitrombina III – método baseado no FIIa).
- ✓ Estudos imunológicos e genéticos não são afetados pelos ACOD e os resultados são fidedignos.

MENSAGENS FINAIS

- **As abordagens devem ser individualizadas face a diferentes *perfis hemorrágicos*.**
- **A prática no mundo real necessita de técnicas laboratoriais de doseamento específico e de agentes de reversão para proporcionar ferramentas no contexto hemorrágico.**
- **É necessária também uma atitude crítica na interpretação de testes da hemostase passíveis de interferências, como as abordadas.**



REFERÊNCIAS:

- 1. Levy JH, Spyropoulos AC, Samama CM, Douketis J. Direct oral anticoagulants – New drugs and new concepts. JACC. 2014;7(12):1333-51. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcln.2014.06.014>.
- 2. Schulman S. Advantages and limitations of the new anticoagulants. J Intern Med. 2014;275:1-11. Doi:10.1111/joim.12138.
- 3. Dale BJ, Chan NC, Eikelboom JW. Laboratory measurement of the direct oral anticoagulants. Br J Haematol. 2016;172: 315-36. Doi: 10.1111/bjh.13810.
- 4. Konkle BA. Direct oral anticoagulants- Monitoring anticoagulant effect. Hematol Oncol Clin N Am. 2016;30:995-1006. <http://dx.doi.org/10.1016/j.hoc.2016.05.004>.
- 5. Kitchen S, Gray E, Mackie I, Baglin T, Makris M. Measurement of non-coumarin anticoagulants and their effects on tests of haemostasis: Guidance from British Committee for Standards in Haematology. Br J Haematol. 2014;166:830-41.
- 6. Curvers J, Kerkhof D, Stroobants AK, Dool E-J, Scharnhorst V. Measuring direct thrombin inhibitors with routine and dedicated coagulation assays. Am J Clin Pathol. 2012;138:551-8.
- 7. Samama MM, Contant G, Spriro TE, Perzborn E, Flem L, Guinet C, Gourmelin Y, Rohde G, Martinoli J-L. Laboratory assessment of rivaroxaban: a review. Thromb J. 2013;11:11. <http://www.thrombosisjournal.com/content71171/11>.

REFERÊNCIAS:

- 8. Harenberg J, Krämer S, Du S, Zolfaghari S, Schulze A, Krämer R, Weiss C, Wehling M, Lip GYH. Measurement of rivaroxaban and apixaban in serum samples of patients. *Eur J Clin Invest*. 2014;44:743-52. Doi: 10.1111/ecl.12291.
- 9. Baglin T, Keeling D, Kitchen S. Effects on routine coagulation screens and assessment of anticoagulant intensity in patients taking oral dabigatran or rivaroxaban: Guidance from the British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol*. 2012;159:427-9.
- 10. Douxfils J, Mullier F, Robert S, Chatelain C, Chatelain B, Dogné J-M. Impact of dabigatran on a large panel of routine or specific coagulation assays. *Thromb Haemost*. 2012;107. Doi:10.1160/TH11-11-0804.
- 11. Adcock DM, Gosselin R, Kitchen S, Dwyre DM. The effect of dabigatran on select specialty coagulation assays. *Am J Clin Pathol*. 2013,139:102-9.
- 12. Adcock DM, Gosselin R. Direct oral anticoagulants (DOACs) in the laboratory: 2015 Review. *Thromb Res*. 2015;136:7-12. <http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2015.05.001>.
- 13. Vornicu O, Iarock A-S, Douxfils J, Mullier F, Dubois V, Dogné J-M, Gourdin M, Lessire S, Dincq A-S. Minimisation of bleeding risks due to direct oral anticoagulants. *EMJ Hematol*. 2016;4(1):78-90.
- 14. Triscott M. Development of assays for the testing of direct oral anticoagulants (DOACs). Instrumentation Laboratory (11/12/2015).
- 15. Baglin T. Clinical use of new oral anticoagulant drugs: dabigatran and rivaroxaban. *Br J Haematol*. 2013;163:160-7.

REFERÊNCIAS:

- 16. Campos MM, Pishchanskyy V, Marques MJ. Impacto dos anticoagulantes orais diretos nos testes da hemostase. Boletim da Sociedade Portuguesa de Hemorreologia e Microcirculação Vol. 32 (Nº 1) 2017.
- 17. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Diener H-C, Hacke W, et al. Updated european heart rhythm association practical guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*. 2015;17:1467-507. Doi:10.109/europace/euv309.
- 18. Monroe DM. Basic principles underlying coagulation. In: 2nd ed. David Lillicrap, Nigel Key, Michael Makris, Denise O'Shaughnessy (editors). *Practical Hemostasis and Thrombosis*. Wiley-Blackwell; 2009. p. 1-6.
- 19. Lisman T, Groot PG. The role of cell surfaces and cellular receptors in the mode of action of recombinant factor VIIa. *Blood Rev*. 2015;29:223-9.
- 20. Draxler DF, Medcalf RL. The fibrinolytic system – More than fibrinolysis? *Transf Med Rev*. 2015;29:102-9.
- 21. Chapin JC, Hajjar KA. Fibrinolysis and the control of blood coagulation. *Blood Rev*. 2015;29:17-24.
- 22. Girbau Griñó M. Jornadas sobre “Anticoagulantes orais de inibição direta - Interação com os testes de coagulação”. Carnaxide, 28 setembro 2017.
- 23. Favaloro EJ, Lippi G. Interference of direct oral anticoagulants in haemostasis assays: high potential for diagnostic false positives and false negatives. *Blood Transfus*. 2017 Oct; 15(6): 491–494. [Doi:10.2450/2017.0301-16.0301-16](https://doi.org/10.2450/2017.0301-16.0301-16).

**OBRIGADA PELA VOSSA
ATENÇÃO!**

