

# 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

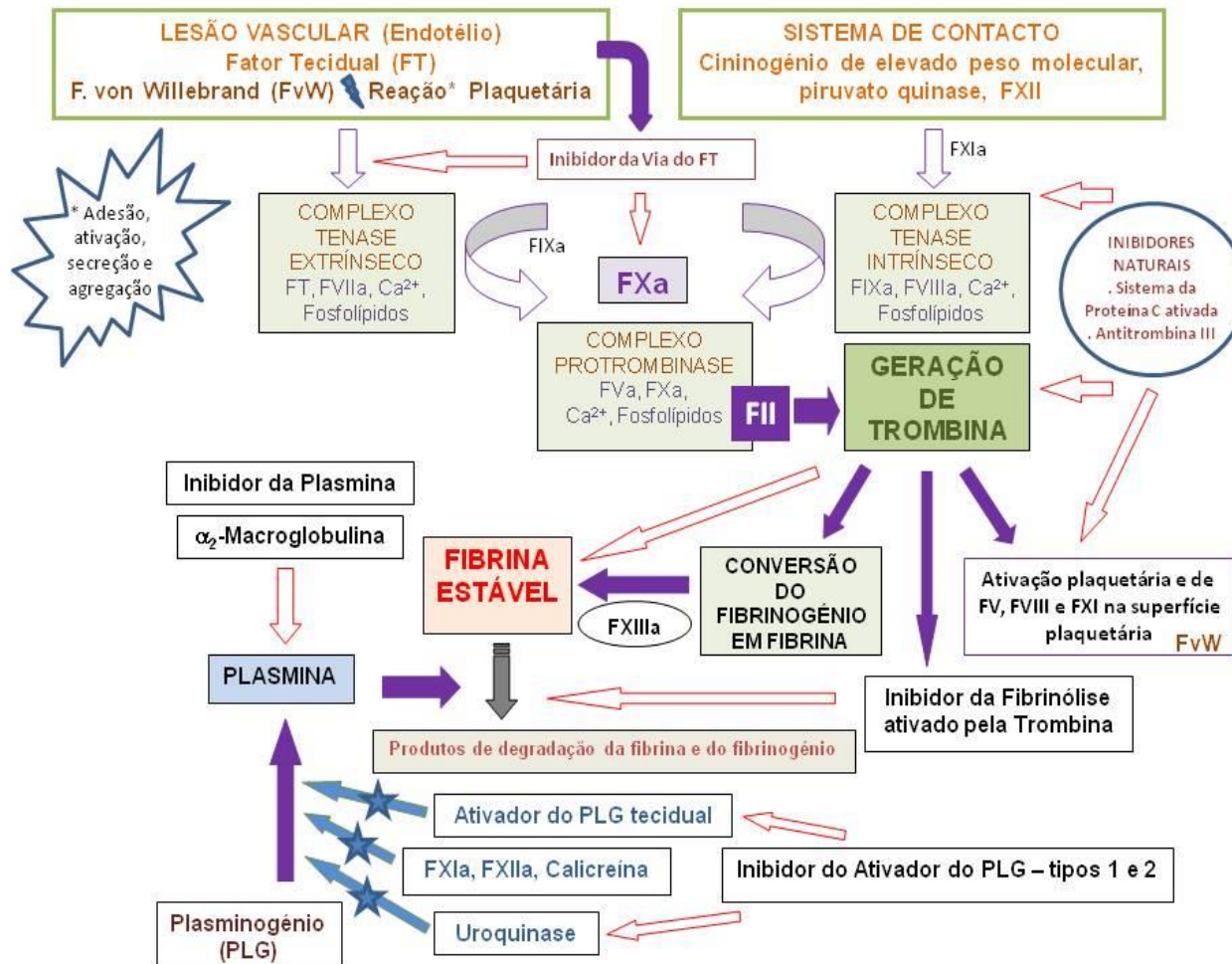
**Coordenação Pedagógica:**

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



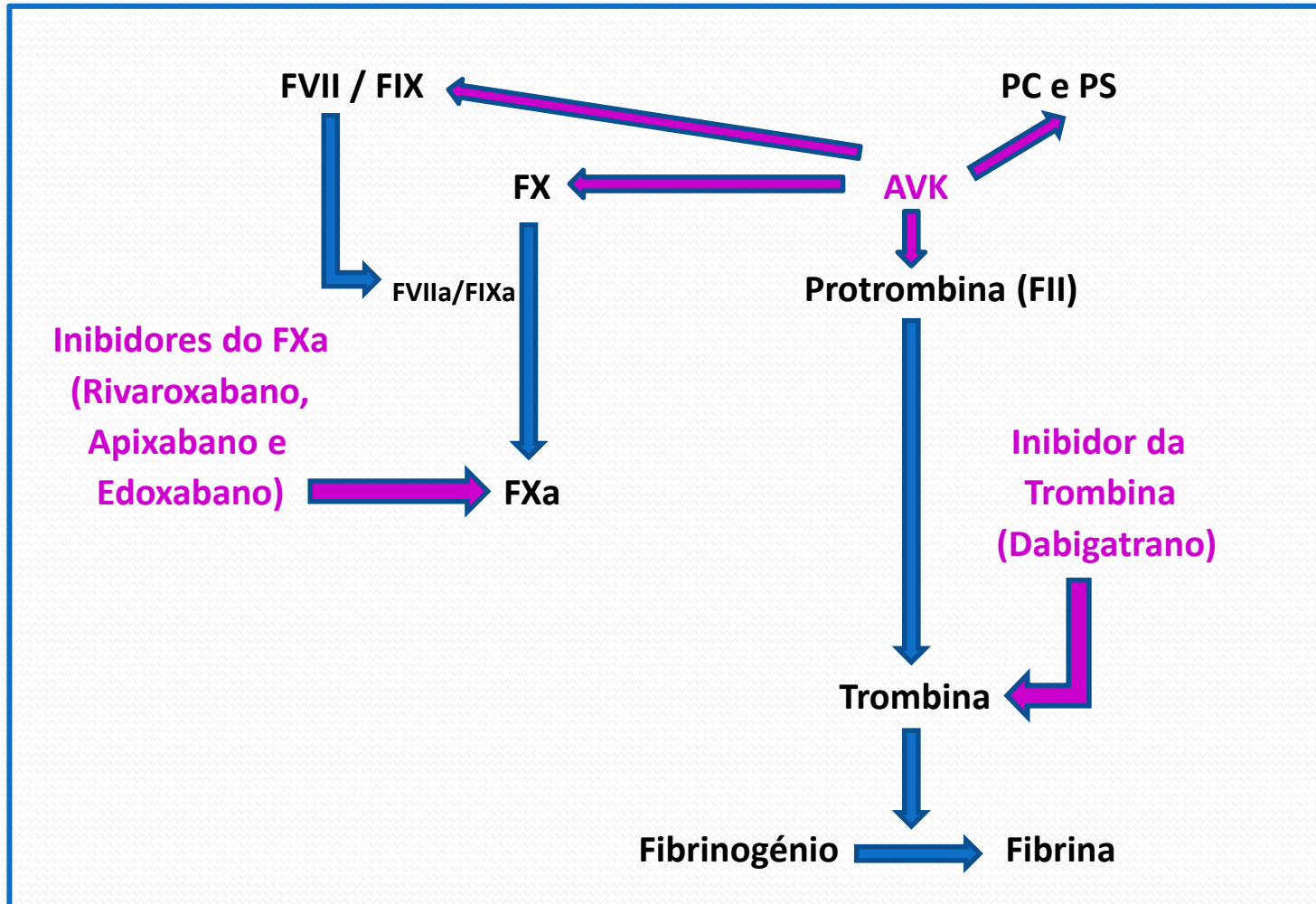
**A CASCATA DA COAGULAÇÃO INTEGRADA NO**

**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  $\leq 60$  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
<b>Cetoconazol, Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol</b>			
<b>Rifampicina</b>			
-	<b>Clarithromicina</b>		<b>Eritromicina</b>
<b>Quinidina</b>	-	-	<b>Quinidina</b>
<b>Amiodarona</b>	-	-	<b>Amiodarona</b>
<b>Verapamil</b>	-	-	<b>Verapamil</b>
<b>Ritonavir</b>			
<b>Ciclosporina, Tacrolimus</b>	-	-	<b>Ciclosporina, Tacrolimus</b>
<b>Antiagregantes plaquetários</b>	-	-	-
-	-	<b>Naproxeno</b>	-
<b>Antiácidos (↓ absorção)</b>	-	-	-
<b>Carbamazepina, Fenobarbital, Fenitoína, <i>Hypericum perforatum</i></b>			



## CONTRAINDICAÇÕES DOS ACOD

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

# CARACTERÍSTICAS FARMACOCINÉTICAS E FARMACODINÂMICAS

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

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

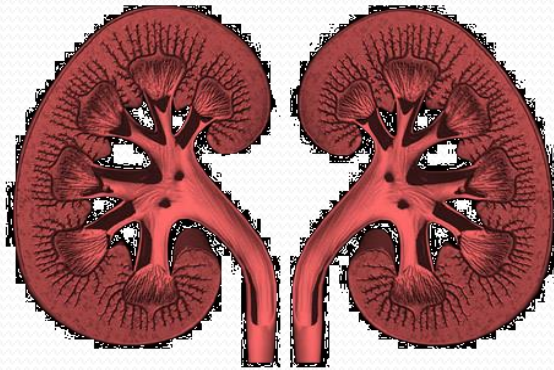


# CARACTERÍSTICAS FARMACOCINÉTICAS E FARMACODINÂMICAS (Continuação)

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

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

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

TESTE	EFEITO NOS RESULTADOS
Atividade da Antitrombina III (baseada no FXa/ <b>FIIa</b> )	Sem efeito/ <b>Falsamente elevada</b>
Atividade da Proteína C ( <b>coagulométrico</b> / cromogénico)	<b>Falsamente elevada</b> / Sem efeito
Atividade da Proteína S ( <b>coagulométrico</b> )	<b>Falsamente elevada</b>
Proteína S livre:Ag (método imunológico)	Sem efeito
D-Dímeros (método imunológico)	Sem efeito
APCR* ( <b>baseado no APTT com plasma deficiente em FV</b> )	<b>Falso negativo (razão aumentada)</b>
*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 ( <b>dRVVT*</b> )	<b>Falsos positivos</b>
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 ( <b>Pico/ Vale</b> )	<b>Razão: 1,3 – 1,6/ Normal</b>
APTT ( <b>Pico/ Vale</b> )	<b>Razão: 1,4 – 1,6; prolongado (5 – 10 seg.)/ Normal</b>
TT	Sem efeito
Fibrinogénio Clauss (alta concentração de trombina/ elevadas diluições do plasma-teste)	Sem efeito
<b>Fibrinogénio derivado do TP</b>	<b>Falsamente elevado</b>
D-Dímeros (método imunológico)	Sem efeito
<b>FII, V, VII e X (TP); FVIII, IX e XI (APTT); FVIII cromogénico</b>	<b>Falsamente baixos</b>

## 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

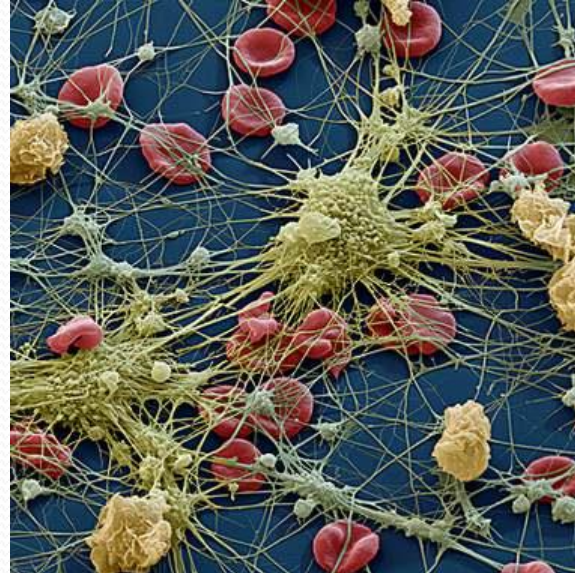
- A trombina-TRAP6 é um agonista da função plaquetária.
- O dabigatrano pode afetar a agregação plaquetária induzida pela trombina, mas LTA (agregometria por transmissão da luz) e PFA (*platelet function analyzer*) não são afetados pelos ACOD.
- TEG e TGA: vários parâmetros afetados (↓/↓↓) pelos ACOD.

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)**

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

# 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)

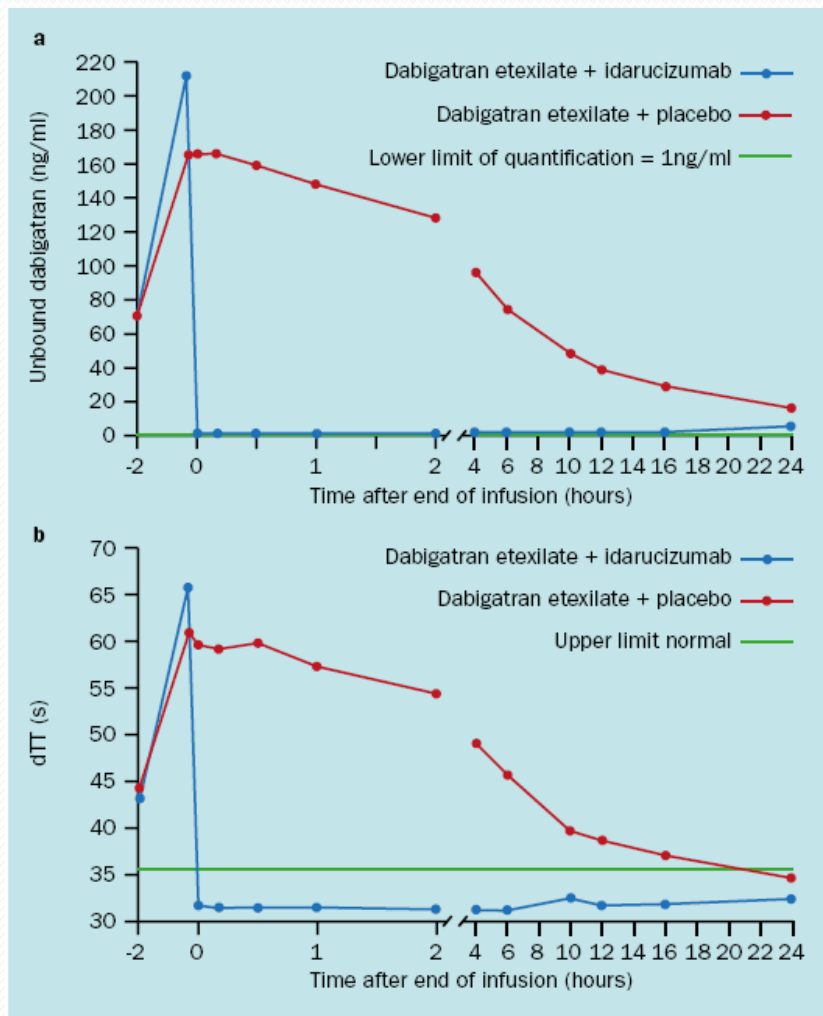
Pico (3 – 4 horas)	Vale (8 – 15 horas)
30 – 572 ng/mL	25 – 208 ng/mL

# 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)<sup>4</sup>

# 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!**

