



ARTIGO DE REVISÃO

A terapêutica antitrombótica: atual e em desenvolvimento



Ana Afonso*, Gil Marques, Ana Gonçalves, Pedro Barroso, Antonio Gonzalez, Hugo Rodrigues e Maria José Ferreira

Serviço de Angiologia e Cirurgia Vascular, Hospital Garcia de Orta, Almada, Portugal

Recebido a 2 de abril de 2016; aceite a 8 de agosto de 2016

Disponível na Internet a 8 de setembro de 2016

PALAVRAS-CHAVE

Anticoagulação;
Novos anticoagulantes orais;
Terapêutica antiagregante;
Farmacologia

KEYWORDS

Anticoagulation;
New Oral Anticoagulants;
Anti-Platelet therapy;
Pharmacology

Resumo A trombose é uma das principais causas de morte e o crescente conhecimento das alterações fisiopatológicas inerentes permitiu o desenvolvimento de terapêuticas eficazes (antiagregante, anticoagulante e fibrinolítico) para a prevenção e tratamentos da doença tromboembólica.

Contudo, uma compreensão melhor do processo subjacente é fundamental para o desenvolvimento de novos agentes terapêuticos mais seguros e eficazes.

O objetivo da presente revisão é sumarizar os tratamentos atuais disponíveis, e destacar os novos agentes e o seu papel comprovado ou eventual na cirurgia vascular.

© 2016 Sociedade Portuguesa de Angiologia e Cirurgia Vascular. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Antithrombotic therapy: current status and future developments

Abstract Thrombosis is one of the major causes of death worldwide. Continuous increase in the knowledge about the pathophysiological changes associated with thrombosis led to the development of effective therapies (anti-platelet, anticoagulant and fibrinolytics) for the prevention and treatment of the thromboembolic disease.

However, better understanding of the underlying processes is still crucial for the development of more effective and safer antithrombotic drugs.

The aim of this review is summarize the current treatment, as well as the new agentes and to highlight their proven or possible role in Vascular Surgery.

© 2016 Sociedade Portuguesa de Angiologia e Cirurgia Vascular. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: anarafonso.ribeiro@gmail.com (A. Afonso).

Introdução

O processo da hemóstase deriva de um delicado balanço entre a coagulação e a fibrinólise. O distúrbio deste equilíbrio, tanto por fatores genéticos como adquiridos, leva a complicações trombóticas e hemorrágicas.

A trombose corresponde à formação de trombo localizado na circulação arterial e/ou venosa. A natureza do trombo vai depender da sua localização: no sistema venoso é constituído maioritariamente por fibrina, eritrócitos e poucas plaquetas, e no sistema arterial tem um grande número de plaquetas. Isto vai ter implicação no tipo de agentes usados e os seus alvos celulares.

As plaquetas exercem um papel importante na hemóstase que, a nível arterial, pode ocorrer após rotura, fissura ou erosão da placa de ateroma¹, com exposição e libertação de fatores trombogénicos, e adesão das plaquetas. Na veia, a trombose ocorre através da ativação da cascata de coagulação.

Os fármacos antiagregantes e anticoagulantes são fundamentais para o tratamento de muitas doenças a que estão associadas um incremento do risco trombótico, como a doença coronária, cerebrovascular e arterial periférica aguda e crónica, e prevenção e tratamento da trombose venosa. São ainda fundamentais após tratamentos de revascularização, sejam eles coronários ou periféricos percutâneos, ou cirúrgicos, para aumentar a permeabilidade dos procedimentos².

Existem vários tipos de fármacos, que atuam em diferentes recetores e em pontos-chave da ativação, adesão e agregação plaquetária e ainda na cascata de coagulação. O seu principal efeito adverso, que limita a sua aplicação universal, é o risco hemorrágico e que tem uma variação individual dependendo da reatividade plaquetária e a predisposição individual. Este facto vai complicar o desenvolvimento de doses e mecanismos de monitorização estandardizados³.

O objetivo desta revisão é o de fornecer uma visão geral sobre os mais recentes avanços do tratamento antiagregante e anticoagulante atualmente em uso, bem como o de novos agentes ainda em desenvolvimento. Também será discutida a indicação clínica destes fármacos, a sua farmacocinética e farmacodinâmica bem como o seu manuseio perioperatório.

Hemóstase primária e secundária

Para uma melhor compreensão, é relevante abordar o sistema hemostático e os mecanismos envolvidos.

Na presença de uma lesão da parede do vaso, há uma exposição dos elementos do espaço subendotelial com adesão e ativação das plaquetas através de recetores como a glicoproteína (Gp) Ib-IX-V, que se liga ao fator de Von Willebrand (FvW) e ao colagénio (via Gp V)⁴, e a Gp VI que liga ao colagénio.

Quando ativadas, as plaquetas sofrem uma mudança morfológica e alteram a expressão de fosfolípidos na membrana que acelera a cascata de coagulação. Além disso, secretam agonistas como adenosina difosfato (ADP), tromboxano A₂ (TxA₂), trombina, adrenalina, serotonina, entre outros. O ADP promove a ativação através de 2 recetores (P2Y₁ e P2Y₁₂) e ativa a via da cicloxigenase (COX) com formação de

TxA₂ (após conversão do ácido araquidónico em prostaglandina H₂ e desta em TxA₂ pela tromboxano sintase).

Um dos ativadores com maior ação é a trombina que se liga aos recetores plaquetários: *protease-activated receptor* (PAR) -1 e PAR-4.

Por fim, ocorre ativação da integrina plaquetária Gp IIb/IIIa que liga o fibrinogénio ou o FvW, e intervém na agregação plaquetária.

A cascata da coagulação inicia-se simultaneamente através da via intrínseca (fator XII que converte o fator XI e este ativa o fator IX; o fator IX, por sua vez, vai ativar o fator X na presença do fator VIIIa) e extrínseca (o fator tecidual-FT, liga-se ao fator VII. O complexo VIIa-FT ativa o fator X). Estas 2 vias terminam na via comum, onde o fator Xa converte a protrombina (IIa), na presença do cofator Va, em trombina. Esta última vai transformar o fibrinogénio em fibrina que estabiliza o trombo plaquetário⁵.

As novas direções no tratamento antiagregante

Por mais do que uma década, a dupla antiagregação com o ácido acetilsalicílico (AAS) e clopidogrel, era considerado o tratamento *standard* para prevenir eventos isquémicos recorrentes, tanto na fase aguda como crónica, do tratamento da síndrome coronária aguda (SCA), bem como na doença arterial periférica (DAP). Contudo, os eventos isquémicos continuavam a ocorrer, o que levou à necessidade de desenvolvimento de novos agentes mais potentes, alguns já com aprovação e usados na prática clínica, e outros ainda em desenvolvimento.

Atualmente, as principais classes de agentes antiagregantes são as seguintes: 1) inibidor da COX-1 – AAS; 2) antagonistas dos recetores da ADP P2Y₁₂ – ticlodipina, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor, cangrelor e elinogrel; 3) inibidores da Gp IIb/IIIa – abciximab, eptifibatide e tirofiban; 4) antagonistas do recetor da trombina – vorapaxar, atopaxar, e 5) inibidores do TxA₂: picotamida, ridogrel, ramatroban.

Inibidores da cicloxigenase-1

O AAS bloqueia irreversivelmente a COX-1, a enzima que catalisa a síntese do TxA₂ a partir do ácido araquidónico. O TxA₂ liga-se ao recetor prostaglandina endoperóxido causando alterações na conformação da plaqueta, e aumenta o recrutamento e agregação das plaquetas.

O AAS tem claros benefícios na doença cardiovascular e existem numerosas publicações, como a *Antithrombotic Trialist Collaboration*, que mostrou, em doentes com doença aterosclerótica, uma redução de 25% nos eventos cardiovasculares, com o AAS⁶. Contudo, em estudos específicos para a DAP não mostrou redução significativa⁷. Esta eficácia limitada do AAS em monoterapia pode ser explicada pela sua resistência, que parece atingir com mais frequência os doentes com DAP comparativamente à doença coronária⁸.

Contudo, o AAS mantém-se como fármaco de 1.ª linha em baixas doses (55-325 mg/dia), e deve ser substituído por outros agentes apenas em doentes com DAP e que tiveram

um evento vascular estando sob tratamento com AAS, ou em casos de não tolerância⁸.

Antagonistas do recetor P2Y₁₂

O ADP exerce o seu efeito nas plaquetas através dos recetores P2Y₁ e P2Y₁₂. Apesar de serem necessários os 2 recetores para a agregação plaquetária, é o P2Y₁₂ que exerce o principal papel, estabilizando o agregado plaquetário.

Ticlopidina

Inibidor irreversível do recetor do ADP. Está descrito o seu efeito na redução dos eventos cardiovasculares e trombóticos em doentes claudicantes¹⁰. Contudo, os seus efeitos adversos, como a púrpura trombocitopénica trombótica e a neutropenia, limitam o seu uso⁹.

Clopidogrel (Plavix®)

Após a sua aprovação, depressa substituiu a ticlopidina, devido ao seu perfil de segurança mais favorável. Além disso, tem um início de ação mais rápido com a dose de carga¹⁰.

O clopidogrel é uma pró-droga, que necessita de metabolização no fígado via citocromo P450 (CYP450). Devido à sua ação irreversível, tem efeito durante todo o tempo de vida da plaqueta (7-10 dias).

Tal como o AAS, existem resistências a este fármaco e na sua causa estão alterações genéticas na atividade do CYP450, ou interações medicamentosas com fármacos que competem com o mesmo sistema metabólico, como os inibidores da bomba de protões e os bloqueadores dos canais de cálcio.

Tem indicação para o tratamento da DAP, especialmente em doentes alérgicos ou intolerantes ao AAS. O estudo *Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events* (CAPRIE) mostrou que o clopidogrel (75 mg/dia) tem uma vantagem modesta, mas significativa, sobre o AAS (325 mg/dia) para a prevenção de acidente vascular cerebral (AVC), enfarte agudo do miocárdio (EAM) e DAP em doentes com doença aterosclerótica sintomática¹¹.

Relativamente ao papel do clopidogrel na dupla-terapia, de acordo com as guidelines da European Society of Cardiology (ESC), Inter-Society Consensus for the management of Peripheral Arterial Disease (TASC-II), American College of Cardiology Foundation (ACCF)/American Heart Association (AHA) e American College of Chest Physicians (ACCP), o uso por rotina da dupla antiagregação em doentes com DAP estável não está recomendado, devido ao aumento do risco de hemorragia. O risco de complicações hemorrágicas duplica com a dupla terapêutica, comparando com o placebo ou a monoterapia com o clopidogrel¹²⁻¹⁵.

Contudo, pode ser importante em alguns subgrupos de doentes. O estudo *Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance* (CHARISMA) mostrou que, em doentes com EAM ou AVC prévios ou DAP sintomática, tiveram benefício com a dupla antiagregação com clopidogrel e AAS¹⁶. Assim, a dupla terapia deve ser considerada: a) em doentes com doença aterosclerótica difusa, b) naqueles com múltiplos eventos aterotrombóticos e com risco de eventos recorrentes, c) nos doentes cujos fatores de risco não estão controlados (intolerância à estatina, por exemplo). Após

procedimentos de revascularização periféricos percutâneos, as recomendações na duração da dupla terapia são as seguintes: a) *stent* ilíaco: um mês¹⁷⁻¹⁸; b) *stenting* femoro-poplíteo: 1-3 meses, considerar > 3 meses se *stenting* da artéria femoral superficial¹⁹⁻²¹; c) *drug eluting balloons*: 3 meses²²⁻²³; d) *drug-eluting stents*: 2 meses; e e) DES nos vasos tibiais: um ano²⁴.

Contudo, a duração da terapêutica dupla deve ser individualizada, tendo em conta a extensão da doença, qualidade do *inflow* e *outflow*, presença de isquemia crítica, extensão do *stent* e risco de fratura, bem como do risco hemorrágico.

Deve ser suspenso 3-5 dias antes de procedimentos invasivos.

Prasugrel (Efient®)

É uma tienopiridina de 3.^a geração, administrada oralmente sob a forma de pró-droga, que necessita de metabolização hepática para se transformar no seu composto ativo.

Tem as seguintes vantagens sobre o clopidogrel: é mais eficazmente convertida no seu composto ativo, tem um início de ação mais rápido, e um maior grau de inibição plaquetária com menor variabilidade de resposta (pois não é afetada por polimorfismos do CYP450)²⁵.

É mais eficiente que o clopidogrel na redução dos eventos cardiovasculares em doentes com SCA, contudo este benefício é contrabalançado pelo maior número de hemorragias intracranianas, estando então contraindicado em doentes com história de AVC ou acidente isquémico transitório (AIT) e deve ser usado com precaução em doentes com peso < 60 kg e idade > 75 anos.

Não está aprovado para o uso na doença arterial periférica (DAP).

Deve ser suspenso 7 dias antes de procedimentos invasivos.

Ticagrelor (Brilinta®)

É uma ciclo-pentil-triazolopirimidina que inibe diretamente e de forma reversível o recetor P2Y₁₂. Tal como o prasugrel, tem um início de ação rápido e uma atividade mais consistente do que o clopidogrel. Devido à sua reversibilidade e tempo de meia vida de 8-12 h, é necessário uma administração bi-diária. Cerca de 30-40% do seu efeito é atribuído a metabolitos a partir do CYP3A e que também está envolvido na metabolização do próprio fármaco. Como tem excreção hepática, deve ser tida especial atenção em doentes com disfunção hepática.

Tem um perfil de segurança muito bom e há estudos, como o *PLATELET inhibition and patient Outcomes* (PLATO), que mostra menores taxas de mortalidade em relação com o clopidogrel (9,8 vs. 11,7%, p < 0,001) em doentes com SCA, e superioridade na prevenção dos eventos cardiovasculares fatais e não-fatais. Contudo, com maior probabilidade de hemorragia não-fatal (16 vs. 14,6%, p = 0,0084). No subgrupo de doentes com DAP, a redução dos eventos isquémicos com o ticagrelor foi consistente com os restantes resultados deste estudo²⁶⁻²⁷.

O *Prevention of Cardiovascular events in patients with prior heart attack using Ticagrelor compared to placebo on a background of Aspirin-Thrombolysis in Myocardial Infarction 54* (PEGASUS-TIMI 54) mostrou que o ticagrelor reduz

Tabela 1 Características dos antagonistas P2Y₁₂

Fármaco	Tipo	Administração	Ação	Dose	Pico	T ½ vida	Dose manutenção	Interações CYP
Clopidogrel	Tienopiridina 2. ^a geração	Oral	Pró-droga inibição irreversível	300-600 mg (DC); 75 mg (DM)	6-12 h	7-8 h	75 mg/dia	Sim
Prasugrel	Tienopiridina 3. ^a geração	Oral	Pró-droga inibição irreversível	60 mg (DC); 5-10 mg (DM)	2 h	7-8 h	10 mg/dia	Não
Ticagrelor	Triazolopirimidinas	Oral	Ação direta, reversível, não competitiva	180 mg (DC); 90 mg 2x/dia (DM)	2 h	6-8 h	90 mg 2x/dia	Sim
Cangrelor	Análogo do ATP	EV	Inibição direta, reversível, competitiva	30 µg/kg bólus, 4 µg/kg/min perfusão	Seg.	3-9 min	Perfusão contínua	Não
Elinogrel	Quinazolina-2,4-diona	Oral/EV	Inibição direta, reversível, competitiva	Oral: 50-150 mg; EV: 80 ou 120 mg/bólus	4-6 h	12 h	50-150 mg 2x/dia	Não

CYP: citocromo P450; DC: dose de carga; DM: dose de manutenção; EV: endovenoso.

as taxas de morte cardiovascular, EAM ou AVC, comparativamente ao placebo²⁸.

Não está atualmente aprovado na DAP, contudo está a decorrer de momento o estudo *Design and Rationale for the effects of Ticagrelor and Clopidogrel in patients with Peripheral Arterial Disease* (EUCLID), que pretende investigar se o tratamento com ticagrelor vs. clopidogrel, em monoterapia, permite a redução da incidência de eventos cardiovasculares e relacionados com o membro, em doentes com DAP sintomática²⁹.

Deve ser suspenso 5 dias antes de intervenções.

Cangrelor

Composto semelhante do ticagrelor e é o primeiro inibidor reversível, de ação direta e endovenoso do recetor P2Y₁₂³⁰. Devido ao seu rápido início de ação, curta semivida e recuperação rápida da função plaquetária (30-60 min)³¹, torna este fármaco apelativo para o uso em situações clínicas agudas e em doentes sem via oral e em que pode vir a ser necessário a reversão rápida. Foi aprovado em junho de 2015, nos Estados Unidos da América e Inglaterra, para as intervenções coronárias percutâneas.

Elinogrel

É um agente de ação direta, reversível, que se liga competitivamente aos recetores P2Y₁₂ e tem um início de ação mais rápido que o clopidogrel. Como não tem metabolismo pelo sistema CYP, reduz as interações medicamentosas³². O seu desenvolvimento clínico parou após a fase II dos ensaios clínicos³³.

As características dos fármacos antagonistas do recetor P2Y₁₂ estão resumidas na [tabela 1](#)³⁴⁻³⁶.

Inibidores da glicoproteína IIb/IIIa

A ativação da Gp IIb/IIIa permite a ligação do fibrinogénio, adesão das plaquetas e endotélio. Existem

3 fármacos aprovados para uso clínico, contudo apenas com disponibilidade endovenosa e com um rápido início de ação, restringindo o seu uso à fase aguda do tratamento após o evento isquémico.

A sua aplicação está bem estabelecida para as intervenções coronárias, mas existem vários estudos preliminares para avaliar a sua administração nas intervenções arteriais periféricas, particularmente em conjunto com os trombolíticos. Existem muitos estudos que demonstraram que os resultados da trombólise melhoram com a terapêutica conjunta do trombolítico com os inibidores da Gp e nenhum agente em particular demonstrou superioridade³⁷.

Estes agentes também foram estudados no tratamento endovascular de lesões periféricas crónicas, com o objetivo de prevenir a trombose precoce das revascularizações e melhorar a permeabilidade. Os resultados, no que concerne à sua segurança e risco hemorrágico, são unânimes quanto ao seu benefício, contudo, quanto à permeabilidade, os resultados são diferentes: um estudo de Dörffler-Melly et al. mostra que a permeabilidade e resultados clínicos são melhores com o abciximab vs. placebo³⁸, e outro estudo de Ansel et al. não revelou diferenças aos 9 meses após a intervenção³⁹. Estudos adicionais estão atualmente em curso para examinar o papel destes agentes no tratamento endovascular da isquemia crítica e para se identificar a dose ideal, a frequência e mecanismo de administração.

A farmacodinâmica dos antagonistas da Gp IIb/IIIa está sumarizada na [tabela 2](#)³⁵⁻³⁶.

Inibidores do recetor protease-ativado-1

O AAS e os inibidores do recetor P2Y₁₂ têm como alvo as vias de ativação plaquetária do ADP e TxA₂, e pouco afetam vias alternativas, incluindo as que são mediadas pela trombina. Esta tem um papel fundamental na cascata de coagulação, sendo um indutor potente da agregação plaquetária.

Tabela 2 Farmacodinâmica dos antagonistas da Gp IIb/IIIa

Agente	Dose de carga	Dose de manutenção	T ½ vida	Restauração da função plaquetária	Reversibilidade	Clearance	Ajuste na IR
Abciximab	0,25 mg/kg	0,125 mg/kg/min	10-15 min	12 h	Plaquetas	Ligação às plaquetas, degradação protease	Não
Eptifibatide	180 µg/kg	2 µg/kg/min	2,5 h	2-4 h	Tempo	Renal (98%)	Sim
Tirofiban	0,4 µg/kg	0,1 µg/kg/min	2 h	2-4 h	Tempo	Renal (60-70%) Biliar (20-30%)	Sim

T ½ vida: tempo de meia vida; IR: insuficiência renal.

A resposta das plaquetas à trombina é mediada pelos PAR. O subtipo PAR-1 é o recetor principal e é seletivamente bloqueado por 2 fármacos: vorapaxar (aprovado pela *Food and Drug Administration* [FDA], em maio de 2014) e atopaxar.

Está indicado para redução dos eventos trombóticos cardiovasculares em doentes com história prévia de EAM ou DAP.

O estudo *The Preventing Heart Attack and Stroke in Patients With Atherosclerosis* (TRA 2^oP-TIMI 50) avaliou a eficácia e segurança do vorapaxar na prevenção secundária dos doentes com EAM, AVC isquémico prévio ou DAP sintomática. Os resultados demonstraram uma redução global de 13% nos eventos cardiovasculares *major* com este fármaco ($p > 0,001$)⁴⁰.

Em doentes selecionados com DAP sintomática e sem fibrilhação auricular (FA), o vorapaxar reduziu a incidência de isquemia aguda do membro inferior⁴¹.

Inibidores da via do tromboxano A2

A inibição do recetor do tromboxano (TP) vai bloquear o efeito do TxA2 nas plaquetas, bem como o de outros ligandos, como os eicosanoides e endoperóxidos, o que poderá trazer vantagens relativamente ao AAS. Além disso, os TP também são expressos nas células inflamatórias, parede vascular e placas de aterosclerose, o que também pode trazer efeito sobre estas estruturas⁴².

Esta classe inclui os seguintes agentes: picotamida (inibidor da sintase do TxA2 e do recetor do TP), ridogrel (inibidor da sintase do TxA2 e do recetor do TP), rama-troban (inibidor do recetor TP), entre outros em fase de investigação (NCX 4016, Si 8886/terutroban, EV-077)⁴³.

A picotamida foi usada num estudo (estudo *Drug Evaluation in Atherosclerotic Vascular Disease in Diabetics* [DAVID]) em doentes diabéticos e com DAP, em que mostrou reduzir a mortalidade global mas não os eventos cardiovasculares *major*, comparativamente ao AAS⁴⁴.

Papel dos novos antiagregantes na doença arterial periférica

Os doentes com DAP tipicamente têm uma doença aterosclerótica avançada, e >50% têm concomitantemente doença coronária e/ou cerebrovascular. Os doentes que têm doença coronária e DAP têm níveis mais elevados

de marcadores de inflamação e protrombóticos, comparativamente aos doentes com doença coronária apenas⁴⁵. Isto coloca este subgrupo de doentes num risco mais elevado de eventos adversos e com piores resultados clínicos após revascularização⁴⁶.

O AAS é o principal agente antiagregante usado na doença cardiovascular e DAP sintomática, apesar da pouca evidência para o uso desta medicação específica nestes doentes⁴⁵. Assim, de forma a poder avaliar quais os melhores agentes usados na DAP, Katsanos et al. desenvolveram uma revisão dos principais estudos que comparam os diferentes antiagregantes (AAS, ticlopidina, clopidogrel, ticagrelor, cilostazol, picotamida e vorapaxar, em monoterapia ou em combinação com o AAS) para prevenção do *Major Adverse Cardiac Events* (MACE), bem como as amputações *major* em doentes com DAP. Os autores concluem que o AAS, cilostazol, vorapaxar e picotamida não são eficazes na prevenção de eventos cardiovasculares e/ou amputação na DAP. Apenas os antagonistas do ADP (ticlopidina, clopidogrel, clopidogrel + AAS e ticagrelor + AAS), tiveram uma redução significativa na mortalidade cardiovascular, comparativamente ao placebo.

A ticlopidina, apesar de associada a uma redução muito significativa da mortalidade cardiovascular, foi abandonada devido à elevada incidência de alterações hematológicas.

Em termos de segurança, as combinações vorapaxar com AAS e clopidogrel com AAS foram associadas a maior risco hemorrágico.

O estudo confirmou ainda que a dupla antiagregação, com clopidogrel e AAS, reduz a taxa de amputação *major* após revascularização⁴⁷.

Novos anticoagulantes orais

Os anticoagulantes orais são amplamente usados na prevenção e tratamento do tromboembolismo arterial e venoso. Até muito recentemente, os antagonistas da vitamina K, como a varfarina, eram os únicos fármacos orais disponíveis. Apesar da sua eficácia, existe uma imprevisibilidade da farmacocinética e farmacodinâmica, um início lento de ação farmacológica, uma margem terapêutica estreita, metabolismo variável dependente do citocromo P450, e interações com fármacos e outros alimentos. Todos estes fatores levaram à necessidade de encontrar novos fármacos, como o dabigatrano, rivaroxibano, apixabano e edoxabano, os chamados novos anticoagulantes orais

(NACO), que têm a grande vantagem de não exigirem uma monitorização da sua atividade⁴⁸⁻⁴⁹.

Em Portugal, o rivaroxibano (Xarelto®), o dabigatran (Pradaxa®) e o apixabano (Eliquis®) estão aprovados para uso clínico.

Fármacos anticoagulantes orais

Pertencem a 2 classes principais: 1) inibidores fator xa e 2) inibidores diretos da trombina (IDT).

Inibidores do fator xa

O fator xa, que forma um complexo com o fator va (protrombinase) e cliva a protrombina em trombina, é comum às vias intrínseca e extrínseca, logo, os fármacos inibidores deste fator vão ter um impacto em toda a cascata da coagulação. *Rivaroxibano (Xarelto®)*. É um inibidor direto do fator Xa aprovado para uso na FA não valvular (NV), profilaxia (na artoplastia da anca e joelho) e tratamento e prevenção da Trombose Venosa Profunda (TVP) e Tromboembolismo Pulmonar (TEP), e ainda prevenção de eventos aterotrombóticos em doentes adultos após SCA e com biomarcadores cardíacos elevados⁵⁰.

Tem limitações na sua administração a doentes com Clearance de Creatinina (CLCr) < 30 mL/min, devendo ser tomado com precaução em doentes com CLCr entre 15-29 mL/min, e não está recomendado para doentes com CLCr < 15 mL/min.

Para a sua aplicação na DAP, está atualmente em curso o estudo *Efficacy and safety of rivaroxiban in reducing the risk of major thrombotic vascular events in subjects with peripheral artery disease undergoing peripheral revascularization procedures of the lower extremities (VOYAGER-PAD)*, na fase 3 de investigação clínica, que tem como objetivo comprovar se o rivaroxibano, quando adicionado ao tratamento habitual e comparando com o placebo, tem o potencial em reduzir a incidência de complicações cardíacas, cerebrais ou dos membros inferiores, em doentes que foram submetidos recentemente a procedimentos de revascularização dos membros inferiores⁵¹.

Apixabano (Eliquis®). Tal como o rivaroxibano, é um inibidor direto do factor Xa e está aprovado em Portugal para a prevenção do AVC e embolismo sistémico em doentes adultos com FA NV, com um ou mais fatores de risco, e tratamento da TVP e TEP e prevenção de TVP recorrente e TEP em adultos.

O seu perfil farmacocinético faz com que a sua posologia habitual seja a de um comprimido, 2 vezes por dia. Esta diferença, comparativamente aos outros agentes, pode ter implicações na *compliance* e na manutenção de níveis eficazes de hipocoagulação.

Deve ser tomado com precaução em doentes com insuficiência renal grave (*clearance* de creatinina 15-29 ml/min) e na doença hepática (contraindicado na doença hepática associada e coagulopatia e no compromisso hepático grave não está recomendado)⁵².

Edoxabano (Lixiana®). No edoxabano, a ligação às proteínas plasmáticas é 55%, inferior ao do apixabano (87%) e rivaroxibano (~90%). Esta característica é importante para os doentes em hemodiálise, pois esta não vai afetar a *clearance* do edoxabano⁵³.

Teve aprovação de comercialização na Europa em junho de 2015, para tratamento do TVP e TEP em doentes que foram tratados inicialmente com anticoagulação

parentérica nos primeiros 5-10 dias e na prevenção do AVC, e embolismo sistémico na FA NV.

Inibidores diretos da trombina

Os IDT bloqueiam a atividade da trombina impedindo a conversão de fibrinogénio em fibrina.

Dabigatran (Pradaxa®). IDT aprovado para a prevenção do AVC na FA NV. Schulman et al. (2013) demonstraram ser também eficaz no tratamento do TEV⁵⁴.

As principais características farmacodinâmicas e farmacocinéticas dos NACO e indicações clínicas; as recomendações para suspensão antes de procedimentos invasivos e a sua reintrodução pós-operatória estão sumarizadas nas [tabelas 3-5](#)^{40,55-59}, respetivamente.

Principais estudos sobre os novos anticoagulantes orais

Os NACO foram testados no tratamento de TEV e comparados com a terapêutica convencional (heparina de baixo peso molecular e/ou varfarina). Alguns destes estudos, como o RE-COVER I e II, EINSTEIN, AMPLIFY e HOKUSAY, são resumidos de seguida:

- RE-COVER I e II (Efficacy and safety of dabigatran compared to warfarin for 6 months of acute symptomatic VTE)*: o estudo compara o dabigatran com a varfarina após um período inicial de anticoagulação parentérica. O *outcome* primário, que correspondia à incidência de tromboembolismo venoso recorrente sintomático, ou morte relacionada, ocorreu em 2,4% dos doentes no grupo dabigatran e 2,1% no grupo varfarina. A incidência de episódio hemorrágico *major* foi semelhante nos 2 grupos; 1,6% no grupo dabigatran e 1,9% no grupo varfarina, enquanto o aparecimento de qualquer hemorragia foi ligeiramente superior no grupo da varfarina (21,9 vs. 16,9%). Os autores concluíram que no tratamento do TEV agudo, o dabigatran é tão eficaz quanto a varfarina, apresentando um perfil de segurança semelhante^{45,60}.
- EINSTEIN (Evaluating Oral, Direct Factor Xa Inhibitor Rivaroxiban in patients with acute symptomatic DVT or PE)*: o rivaroxibano foi comparado com a terapêutica *standard* (enoxaparina seguida de varfarina ou acenocumarol ajustada a um INR-alvo de 2,0-3,0). O *outcome* primário, que consistiu na recorrência do TEV, ocorreu em 2,1% dos doentes no grupo do rivaroxibano e 3% no grupo da terapêutica *standard*, o que traduz uma eficácia semelhante para os 2 esquema anticoagulantes. A ocorrência de hemorragia *major* ou clinicamente relevante foi idêntica nos 2 grupos, 8,1%. Os autores concluíram que, na dose utilizada, o rivaroxibano em monoterapia tem a mesma eficácia e segurança que o esquema anticoagulante *standard*⁶¹.
- AMPLIFY (The Apixaban for the Initial Management of Pulmonary Embolism and Deep-Vein Thrombosis as First-Line Therapy)*: mostrou que o apixabano teve resultados não inferiores à terapêutica convencional (enoxaparina/varfarina) em relação ao *outcome* primário que foi o TEV sintomático recorrente ou morte relacionada com o TEV (2,3 vs. 2,7%) e esteve associada a menos eventos hemorrágicos *major* (0,6 vs. 1,8%, $p < 0,001$)⁶².

Tabela 3 Características farmacocinéticas, indicações e dosagem dos novos anticoagulantes orais comparativamente à varfarina

Características	Varfarina	Dabigatran	Apixabano	Rivaroxibano	Edoxabano
<i>Biodisponibilidade (%)</i>	98	6-7	66	63-79	50
<i>T_{max} (h)</i>	71-100	2-3	1-3	2-4	1-3
<i>t_{1/2} (h)</i>	20-60	12-17	7-8	5-9	9-11
<i>Ligação proteínas (%)</i>	99	35	87	7-13	9-11
<i>Efeitos alimentos</i>	Sim	Atraso absorção	Não	Atraso absorção	Não
<i>Posologia (vezes dia)</i>	1	2	2	1	1
<i>Metabolismo/eliminação</i>	100%	80% renal	25% renal	1/3 renal	35% renal
	hepática	20% hepática	75% intestinal	2/3 hepática	65% hepática
<i>Substrato CYP</i>	2C9, 3A4	Não	3A4	3A4, 2J2	3A4
<i>Monitorização</i>	Sim	Não	Não	Não	Não
<i>Alvo</i>	II, VII, IX, X, P-S, P-C	II	Xa	Xa	Xa
<i>Antídoto</i>	Sim	Não	Não	Não	Não
<i>Indicações e dose</i>					
Prevenção primária do TEV na prótese total da anca	Guiada INR	220 mg 1x/dia ou 110 mg 2x/dia	2,5 mg 2x/dia	10 mg 1x/dia (ClCr > 15 mL/min)	
Prevenção primária do TEV na prótese total do joelho		150 mg 1x/dia ^a			
Tratamento e prevenção secundária do TEV		1-21 dias: 150 mg 2x/dia (Tratamento com HNF ou HBPM durante ≥ 5 dias)	1 ^a semana: 10 mg 2x/dia (ClCr > 15 mL/min)	1-21 dias; 15 mg 2x/dia	Após tratamento com HNF ou HBPM durante 5-10 dias: > 60 Kg: 60 mg 1x/dia ≤ 60 Kg: 30 mg 1x/dia ^d
		> 21 dias 150 mg 2x/dia 110 mg 2x/dia ^b	> 1 ^a semana a 6 meses: 5 mg 2x/dia > 6 meses: 2,5-5 mg 2x/dia (ClCr > 15 mL/min)	> 21 dias: 20 mg 1x/dia 15 mg 1x/dua se ClCr 15-49 mL/min	
Prevenção do AVC nos doentes com FANV		150 mg 2x/dia 110 mg 2xdia ^b	5 mg 2x/dia 2,5 mg 2x/dia ^c	20 mg 1x/dia 15 mg 1x/dia se ClCr 15-40 mL/min	60 mg 1x/dia ^c
Prevenção de eventos aterotrombóticos após SCA com biomarcadores cardíacos elevados				2,5 mg 2x/dia	

^a Nos doentes com IR moderada com ClCr 30-50 mL/min, idade > 75 anos ou a receber amiodarona.

^b Doentes ≥ 80 anos; a tomar concomitantemente verapamilo; compromisso renal moderado; gastrite, esofagite ou refluxo gastro-esofágico; doentes a realizar antiagregantes; doentes com risco aumentado de hemorragia.

^c Se 2 das 3 condições seguintes: idade ≥ 80 anos, peso < 60 kg; creatinina ≥ 1,5 mg/dL (133 micromol/L).

^d Não usar de ClCr > 95 mL/min pois aumenta o risco de acidente vascular cerebral isquémicos comparativamente com a varfarina. Ajustar dose para 30 mg 1x/dia se ClCr 15-50 mL/min. Sem aprovação em Portugal.

FA NV: Fibrilação auricular não-valvular; CYP: citocromo P450; TEV: tromboembolismo venoso; T_{1/2} vida: tempo de meia vida; T_{max}: tempo para alcançar a concentração plasmática máxima; INR: *International Normalized Ratio*; HNF: heparina não-fracionada; HBPM: heparina de baixo peso molecular; SCA: síndrome coronária aguda.

d) *HOKUSAY (Edoxabano versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism)*: concluiu que o edoxabano, iniciado após o tratamento inicial com heparina, teve resultados não inferiores à terapia *standard* e causou menos eventos hemorrágicos⁶³.

Discussão

A dupla antiagregação, com AAS e clopidogrel, tem sido o tratamento *standard* na prevenção secundária de eventos tromboticos em doentes com doença cardiovascular.

Tabela 4 Recomendações para a descontinuação dos NACO, antes de cirurgias com risco de hemorragia baixo (12-25% de efeito anticoagulante residual na altura da cirurgia) ou elevado (< 10% de efeito anticoagulante residual na altura da cirurgia)

Função renal (ClCr)	Dabigatrano (150 mg 2x/dia)			Rivaroxibano (20 mg 1x/dia)			Apixabano (5 mg 2x/dia)		
	T ½ vida	Risco baixo	Risco elevado	T ½ vida	Risco baixo	Risco elevado	T ½ vida	Risco baixo	Risco elevado
> 50 mL/min	12-17 h	≥ 48 h	2-4 dias	5-9 h	≥ 24 h	≥ 2 dias	7-8 h	24-36 h	3 dias
30-50 mL/min	13-23 h	≥ 60 h	≥ 4 dias	9-13 h	≥ 36 h	≥ 3 dias	17-18 h	48 h	4 dias

T ½ vida: tempo de meia vida; Cl Cr: clearance de creatinina.

Tabela 5 Reintrodução pós-operatória dos NACO: abordagem sugerida

Fármaco	Risco hemorrágico baixo	Risco hemorrágico elevado
Dabigatrano	24 h após cirurgia (150 mg 2x/dia) ^a	48-72 h após cirurgia 150 mg 2x/dia ^a
Rivaroxibano	24 h após cirurgia 20 mg /dia ^b	48-72 h dias após cirurgia 20 mg/dia ^b
Apixabano	24 h após cirurgia 5 mg 2x/dia ^b	48-72 h após cirurgia 5 mg 2x/dia ^b

^a Para doentes com risco elevado de tromboembolismo, considerar administrar uma dose reduzida de dabigatrano 110-150 mg, na noite da cirurgia e o 1.º dia pós-operatório.

^b Considerar uma dose reduzida (rivaroxibano 10 mg 1x/dia ou apixabano 2,5 mg 2x/dia) em doentes de elevado risco tromboembólico.

Contudo, apesar do benefício desta conjugação, os eventos aterotrombóticos continuavam a ocorrer. A juntar a este facto, estão os efeitos variáveis de doses fixas do clopidogrel que levaram à necessidade de desenvolvimento novos agentes.

As novas tienopiridinas, como o prasugrel, produzem uma inibição da agregação plaquetária, induzida pelo ADP, mais potente e consistente. Os inibidores diretos do P2Y₁₂, como o ticagrelor, não só ultrapassam o início e término de ação mais lentos das tienopiridinas, mas também oferecem uma maior potência no bloqueio do recetor ADP. Contudo, o grande desafio destes agentes é a segurança pois, quando adicionadas ao AAS, estão associados a mais eventos hemorrágicos do que o clopidogrel.

Quanto ao papel destes novos fármacos, na DAP, tem sido extensamente investigado e apenas os inibidores dos recetores de ADP demonstraram prevenir significativamente os eventos *major* cardiovasculares nestes doentes. O clopidogrel é o fármaco com o perfil risco/benefício mais favorável e a dupla anti agregação, com a combinação da AAS e clopidogrel, permite reduzir a taxa de amputações *major* após revascularização, apesar do risco acrescido de hemorragia *major*.

A anticoagulação oral é uma terapêutica muito eficaz para a prevenção e tratamento dos fenómenos tromboembólicos. Durante muitos anos, os antagonistas da vitamina K eram a única opção terapêutica, contudo com limitações, como a imprevisibilidade do seu metabolismo, farmacocinética e farmacodinâmicas especiais, e necessidade de monitorização laboratorial da sua atividade antitrombótica. Estas limitações levantaram o interesse no desenvolvimento de novos fármacos.

Assim, surgiram o dabigatrano, rivaroxibano e apixabano, atualmente comercializados em Portugal e que apresentam

vantagens relativamente aos antagonista da vitamina K, nomeadamente, a sua farmacocinética, com tempos de vida plasmáticos mais curtos, que permitem uma suspensão segura, num tempo mais curto previamente à cirurgia, e o seu metabolismo previsível dispensando a monitorização da sua ação. Contudo, também têm desvantagens como a ausência de antídoto disponível e o seu preço mais elevado.

Apesar de todos os desenvolvimentos atuais e o constante aparecimento de novos fármacos, a busca pelo agente ideal continua: administração oral apenas uma vez por dia, elevada eficácia na redução dos eventos tromboembólicos; cinética e resposta à dose previsíveis; baixa taxa de eventos hemorrágicos; sem necessidade de monitorização da sua ação farmacológica; janela terapêutica alargada; sem necessidade de ajuste de dose; pouca interação com alimentos ou outros fármacos; baixa ligação não-específica às proteínas plasmáticas; inibição concomitante dos fatores de coagulação livre e ligados ao coágulo. Contudo, com os NACO esta busca já foi iniciada.

Responsabilidades éticas

Proteção de pessoas e animais. Os autores declaram que para esta investigação não se realizaram experiências em seres humanos e/ou animais.

Confidencialidade dos dados. Os autores declaram que não aparecem dados de pacientes neste artigo.

Direito à privacidade e consentimento escrito. Os autores declaram que não aparecem dados de pacientes neste artigo.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Referências

1. Davi G, Patrono C. Platelet activation and atherothrombosis. *N Engl J Med*. 2007;357:2482–92.
2. Bhatt DL, Topol EJ. Scientific and therapeutic advances in antiplatelet therapy. *Nat Rev Drug Discov*. 2003;2:15–28, <http://dx.doi.org/10.1038/nrd985>.
3. Garg VP, Halperin JL. Novel antiplatelet and anticoagulant agents in the cardiac care unit. *Cardiol Clin*. 2013;31:533–44.
4. Moog S, Mangin P, Lenain N, et al. Platelet glycoprotein V binds to collagen and participates in platelet adhesion and aggregation. *Blood*. 2011;98:1038–46.
5. Gale AJ. Continuing education course #2: Current understanding of hemostasis. *Toxicol Pathol*. 2011;39:273–80.
6. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy-I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ*. 1994;308:81–106.
7. Berger JS, Krantz MJ, Kittelson JM, et al. Aspirin for the prevention of cardiovascular events in patients with peripheral artery disease: A meta-analysis of randomized trials. *JAMA*. 2009;301:1909–19.
8. Halawani S, Brittenden J, Bachoo P, et al. Evaluation of Aspirin Resistance in Peripheral Arterial Disease. *J Thromb Haemost*. 2005;5:1:P1140.
9. Janzon L, Bergqvist D, Boberg J, et al. Prevention of myocardial infarction and stroke in patients with intermittent claudication; effects of ticlopidine. Results from STIMS, the Swedish Ticlopidine Multicentre Study. *J Intern Med*. 1990;227:301–8.
10. Cadroy Y, Bossavy JP, Thalamas C, et al. Early potent antithrombotic effect with combined aspirin and a loading dose of clopidogrel on experimental arterial thrombogenesis in humans. *Circulation*. 2000;101:2823–8.
11. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet*. 1996;348:1329–39.
12. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, et al. Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). *J Vasc Surg*. 2007;45 Suppl:S5–67.
13. Rooke TW, Hirsch AT, Misra S, et al. Focused update of the Guideline for the Management of Patients With Peripheral Artery Disease (Updating the 2005 Guideline): A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:2020–45.
14. Tendera M, Aboyans V, Bartelink ML, et al. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2011;32:2851–906.
15. Alonso-Coello P, Bellmunt S, McGorrian C, et al. Antithrombotic therapy in peripheral artery disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141 2Suppl:e669S–90S.
16. Bhatt Deepak L, Topol EJ, CHARISMA Executive Committee. Clopidogrel added to aspirin versus aspirin alone in secondary prevention and high-risk primary prevention: Rationale and design of the Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance (CHARISMA) trial. *Am Heart J*. 2004;148:263–8.
17. Scheinert D, Schroder M, Ludwig J, et al. Stent-supported recanalization of chronic iliac occlusions. *Am J Med*. 2001;110:708–15.
18. Mwapatayi BP, Thomas S, Wong J, et al. A comparison of covered versus bare expandable stents for the treatment of aortoiliac occlusive disease. *J Vasc Surg*. 2011;54:1561–70.
19. Sabeti S, Mlekusch W, Amighi J, et al. Primary patency of long-segment self-expanding nitinol stents in the femoropopliteal arteries. *J Endovasc Ther*. 2005;12:6–12.
20. Laird JR, Katzen BT, Scheinert DT, et al. Nitinol stent implantation versus balloon angioplasty for lesions in the superficial femoral artery and proximal popliteal artery. Twelve-month results from the RESILIENT randomized trial. *Circ Cardiovasc Interv*. 2010;3:267–76.
21. Dake M, Ansel G, Jaff MR, et al. Paclitaxel-eluting stents show superiority to balloon angioplasty and bare-metal stents in femoropopliteal disease: Twelve-month Zilver PTX randomized study results. *Circ Cardiovasc Interv*. 2011;4:495–504.
22. Werk M, Langner S, Reinkensmeier B, et al. Inhibition of restenosis in femoropopliteal arteries: Paclitaxel-Coated Versus Uncoated Balloon: Femoral Paclitaxel Randomized pilot trial. *Circulation*. 2008;118:1358–65.
23. Micari A, Cioppa A, Vadalà G, et al. Clinical evaluation of a paclitaxel-eluting balloon for treatment of femoropopliteal arterial disease: 12-month results from a multicenter Italian registry. *JACC Cardiovasc Interv*. 2012;5:331–8.
24. Eisenstein EL, Anstrom KJ, Kong DF, et al. Clopidogrel use and long-term clinical outcomes after drug-eluting stent implantation. *JAMA*. 2007;297:159–68.
25. Cocheri S. Antiplatelet drugs – do we need new options? With a reappraisal of direct thromboxan inhibitors. *Drugs*. 2010;70:887–908.
26. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;361:1045–57.
27. Patel MR, Becker RC, Wojdyla DM, et al. Cardiovascular events in acute coronary syndrome patients with peripheral arterial disease treated with ticagrelor compared with clopidogrel: Data from the PLATO Trial. *Eur J Prev Cardiol*. 2015;22:734–42.
28. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2015;372:1791–800.
29. Berger JS, Katona BG, Jones WS, et al. Design and rationale for the effects of ticagrelor and clopidogrel in patients with peripheral artery disease (EUCLID) Trial. *Am Heart J*. 2016.
30. Ferreiro JL, Ueno M, Angiolillo DJ. Cangrelor: A review on its mechanism of action and clinical development. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2009;7:1195–201.
31. Ferreiro JL, Ueno M, Tello-Montoliu A, et al. Effects of cangrelor in coronary artery disease patients with and without diabetes mellitus: An in vitro pharmacodynamic investigation. *J Thromb Thrombolysis*. 2013;35:155–64.
32. Oestreich JH. Elinogrel, a reversible P2Y12 receptor antagonist for the treatment of acute coronary syndrome and prevention of secondary thrombotic events. *Curr Opin Investig Drugs*. 2010;11:340–8.
33. Komosa A, Lesiak M, Siniawski A, et al. Significance of antiplatelet therapy in emergency myocardial infarction treatment. *Postępy Kardiologii Interwencyjnej*. 2014;10:32–9, <http://dx.doi.org/10.5114/pwki.2014.41466>.
34. Ferri N, Corsini A, Bellosta S. Pharmacology of the new P2Y12 receptor inhibitors: Insights on pharmacokinetic and pharmacodynamic properties. *Drugs*. 2013;73:1681–709.
35. Siller-Matula JM, Krumphuber J, Bernd J. Pharmacokinetic, pharmacodynamic and clinical profile of novel antiplatelet drugs targeting vascular diseases. *Br J Pharmacol*. 2010;159:502–17.

36. Kalantzi KI, Tsoumani ME, Goudevenos IA, et al. Pharmacodynamic properties of antiplatelet agents: Current knowledge and future perspectives. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2012;5:319–36.
37. Stangl PA, Lewis S. Review of currently available GP IIb/IIIa inhibitors and their role in peripheral vascular interventions. *Semin Intervent Radiol*. 2010;27(No. 4). Thieme Medical Publishers.
38. Dörrfler-Melly J, Mahler F, Do DD, et al. Adjunctive abciximab improves patency and functional outcome in endovascular treatment of femoropopliteal occlusions: Initial experience. *Radiology*. 2005;237:1103–9.
39. Ansel GM, Silver MJ, Botti CF Jr, et al. Functional and clinical outcomes of nitinol stenting with and without abciximab for complex superficial femoral artery disease: A randomized trial. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2006;67:288–97.
40. Morrow DA, Scirica BM, Fox KA, et al. Evaluation of a novel antiplatelet agent for secondary prevention in patients with a history of atherosclerotic disease: Design and rationale for the Thrombin-Receptor Antagonist in Secondary Prevention of Atherothrombotic Ischemic Events (TRA 2 degrees P)-TIMI 50 trial. *Am Heart J*. 2009;158:335–41, e3.
41. Bonaca MP, Gutierrez JA, Creager M, et al. Acute Limb Ischemia and Outcomes With Vorapaxar in Patients With Peripheral Artery Disease Results From the Trial to Assess the Effects of Vorapaxar in Preventing Heart Attack and Stroke in Patients With Atherosclerosis–Thrombolysis in Myocardial Infarction 50 (TRA2° P-TIMI 50). *Circulation*. 2016;133:997–1005.
42. (a) Celestini A, Violi F. A review of picotamide in the reduction of cardiovascular events in diabetic patients. *Vasc Health Risk Manag*. 2007;3:93–8;
(b) Berger JS, Krantz MJ, Kittelson JM, et al. Aspirin for the prevention of cardiovascular events in patients with peripheral artery disease: A meta-analysis of randomized trials. *JAMA*. 2009;301:1909–19, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2009.623> pmid:19436018. Epub 2009/05/14.
43. Ferreiro JL, Angiolillo DJ. New directions in antiplatelet therapy. *Circ Cardiovasc Interv*. 2012;5:433–45.
44. Neri Serneri GG, Coccheri S, Marubini E, et al. Picotamide, a combined inhibitor of thromboxane A2 synthase and receptor, reduces 2-year mortality in diabetics with peripheral arterial disease: The DAVID study. *Eur Heart J*. 2004;25:1845–52.
45. Pignone M, Alberts MJ, Colwell JA, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: A position statement of the American Diabetes Association, a scientific statement of the American Heart Association, and an expert consensus document of the American College of Cardiology Foundation. *Circulation*. 2010;121:2694–701, <http://dx.doi.org/10.1161/CIR.0b013e3181e3b133> pmid:20508178. Epub 2010/05/29.
46. Berger JS, Lala A, Krantz MJ, et al. Aspirin for the prevention of cardiovascular events in patients without clinical cardiovascular disease: A meta-analysis of randomized trials. *Am Heart J*. 2011;162:115–24, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2011.04.006> pmid:21742097, e2. Epub 2011/07/12.
47. Katsanos K, Spiliopoulos S, Saha P, et al. Comparative efficacy and safety of different antiplatelet agents for prevention of major cardiovascular events and leg amputations in patients with peripheral arterial disease: A systematic review and network meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10.8:e0135692.
48. Silvestre L, Ministro A, Evangelista A, et al. Novos anticoagulantes orais no tromboembolismo venoso e fibrilhação auricular. *Ang Cir Vasc*. 2012;8:06–11.
49. Eikelboom J, Weitz J. Update on Antithrombotic Therapy - New Anticoagulants. *Circulation*. 2010;121:1523–32.
50. Mueck W, Stampfuss J, Kubitzka D, et al. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of rivaroxaban. *Clin Pharmacokinet*. 2014;53:1–16, <http://dx.doi.org/10.1007/s40262-013-0100-7>.
51. ClinicalTrials.gov [Internet]. Identifier NCT02504126 Efficacy and Safety of Rivaroxaban in Reducing the Risk of Major Thrombotic Vascular Events in Subjects with Peripheral Disease Undergoing Peripheral Revascularization Procedures of the Lower Extremities (VOYAGER PAD) [acessado em 9 de março de 2016]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02504216>
52. Ordovas Baines JP, Climent Grana E, Jover Botella A, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the new oral anticoagulants dabigatran and rivaroxaban. *Farm Hosp*. 2009;33:125–33.
53. Parasrampur DA, Marbury T, Matsushima N, et al. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of edoxaban in end-stage renal disease subjects undergoing hemodialysis. *J Thromb Haemost*. 2015;113:719–27.
54. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2009;361:2342–52.
55. Fonseca C, Alves J, Araújo F. Manuseio peri-operatório dos doentes medicados com anticoagulantes e anti-agregantes plaquetário: resultado na 3.ª reunião de consenso da Sociedade Portuguesa de Anestesiologia. *Rev Soc Port Anesthesiol*. 2014;23:76–93.
56. Gogarten W, Vandermeulen E, van Aken H, et al. Regional anaesthesia and antithrombotic agents: Recommendations of the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol*. 2010;27:999–1015.
57. Spyropoulos A, Douketis J. How I treat anticoagulated patients undergoing an elective procedure or surgery. *Blood*. 2012;120:2954–62.
58. Lip GYH, Douketis JD. Perioperative management of patients receiving anticoagulants. *UpToDate.com* online; 12/2014.
59. Daley BJ, Taylor D, Aycinena Goicolea JF. Perioperative Anticoagulation Management. *eMedicine from WebMD*. 2012. Updated January 17 [acessado em 10 de março de 2016]. Available at: <http://emedicine.medscape.com/article/285265-overview>
60. Schulman S, Kakkar AK, Schellong SM, et al. A randomized trial of dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism (RE-COVER II). San Diego, CA: Presented at the American Society of Hematology Annual Meeting; 2011. December 10-13.
61. The EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2010;363:2499–510.
62. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al., AMPLIFY Investigators. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;369:799–808.
63. Büller HR, Décousus H, Grosso MA, et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;369.15:1406–15.