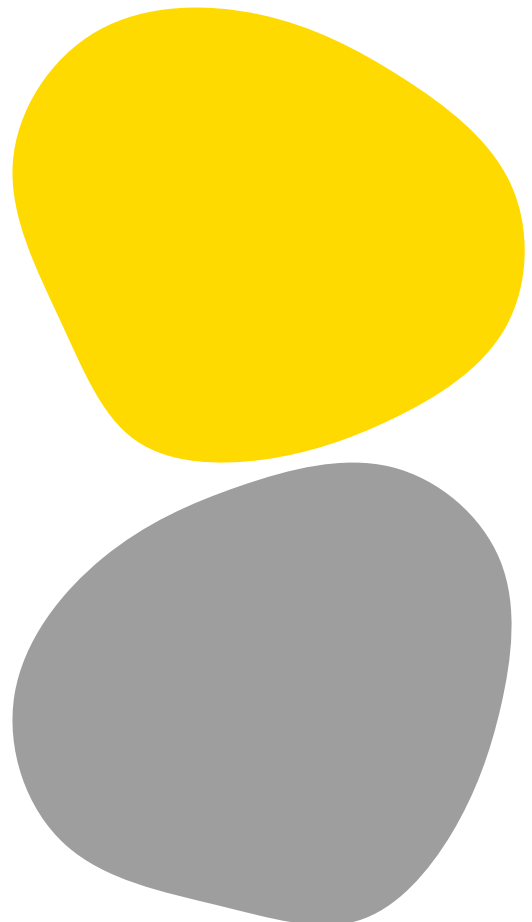




# Comparação dos efeitos adversos dos NOACs versus varfarina em doentes com fibrilação auricular

Cláudia Sofia Beça da Costa

06/2025





UNIDADE LOCAL DE SAÚDE  
SÃO JOÃO

## **Comparação dos efeitos adversos dos NOACs versus varfarina em doentes com fibrilação auricular**

### **Autor**

Cláudia Sofia Beça da Costa

### **Orientadores**

TSDT Especialista em Análises Clínicas e Saúde Pública/Inês Cristina Marques Moreira/Unidade Local de  
Saúde São João

Professora Adjunta Especialista em Análises Clínicas e Saúde Pública/Stephanie Lopes Ferreira/ E2S

*Relatório de Estágio apresentado para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em **Análises Clínicas e Saúde Pública – Ramo de Imunohemoterapia e Transplantação** pela Escola Superior de Saúde do Instituto Politécnico do Porto.*



## Agradecimentos

Com a conclusão desta etapa importante da minha vida, não podia deixar de expressar a minha gratidão a todos, que de alguma forma, contribuíram para esta jornada.

Primeiramente, agradeço profundamente à minha orientadora interna Stephanie Lopes Ferreira, pelo acompanhamento atento, pelas orientações valiosas e apoio contínuo que foram fundamentais para a realização deste relatório de estágio bem como o projeto.

À professora e coordenadora do curso Maria Manuela Amorim Silva e Sousa, pela disponibilidade e atenção no auxílio do desenvolvimento deste relatório.

À minha orientadora externa Inês Moreira, pelo acolhimento no ambiente de estágio, pela partilha de conhecimento, pela disponibilidade e pela orientação prática que contribuiu para o meu desenvolvimento profissional.

Aos Técnicos Superiores de Diagnóstico e Terapêutica, do laboratório de Trombose e Hemostase da ULS São João, pela partilha da sua experiência e pelo ambiente de trabalho colaborativo que tornaram o estágio mais enriquecedor.

Aos meus pais, irmão e avós agradeço a paciência e apoio que me deram ao longo do meu percurso e por estarem sempre disponíveis a ajudar-me quando precisei.

Aos meus amigos Paula Vieira, Pedro Sousa, Ana Moreira e Raquel Campos, obrigada pela vossa amizade, por estarem sempre presentes e pela força nos momentos mais desafiantes desta caminhada.

Ao meu namorado agradeço pelo carinho, pelo apoio nos momentos de maior stress e por estar sempre ao meu lado, em qualquer circunstância.

Por fim, agradeço a mim mesma pelo empenho, perseverança, pela coragem de enfrentar os obstáculos, desenvolvendo a profissional que sempre quis ser.



## Resumo

A fibrilação auricular (FA) é a arritmia cardíaca mais comum. O AVC é a principal causa de morte e incapacidade por doenças cardiovasculares em Portugal, sendo este o motivo pelo qual é importante a sua prevenção nomeadamente com a prevenção do tromboembolismo na FA. Até 2008, os anticoagulantes orais antagonistas da vitamina K, nomeadamente a varfarina, eram os únicos aprovados pela FDA para a prevenção de AVC. Após 2008, vários NOACs têm vindo a ser utilizados tanto nos Estados Unidos como na União Europeia, uma vez que demonstram ser, pelo menos, tão eficazes e seguros como a varfarina, principalmente para a profilaxia de AVC em doentes com FA não valvular.

Os objetivos deste estudo são fornecer evidência clínica atualizada que permita comparar o perfil de segurança dos NOACs em relação à varfarina, focando especialmente em eventos adversos como hemorragia major, hemorragia intracraniana, hemorragia gastrointestinal, entre outros. Apoiar a tomada de decisão clínica na escolha do anticoagulante mais adequado para doentes com fibrilação auricular, tendo em conta o risco de eventos adversos e identificar lacunas na literatura e orientar futuras investigações clínicas sobre segurança e tolerabilidade dos anticoagulantes orais em diferentes subgrupos populacionais (por exemplo, idosos).

Para esta revisão sistemática foram seguidas as *guidelines* PRISMA, efetuando-se a pesquisa na *Pubmed* e *Web of Science*. Para a seleção dos artigos a incluir no estudo foram estabelecidos critérios de inclusão nomeadamente, o tempo (2019–2024), doentes com FA sob terapêutica anticoagulante (varfarina ou NOACs) e apenas os artigos com texto integral disponível em inglês. Os critérios de exclusão definidos foram artigos relativamente a outros fármacos anticoagulantes, artigos que relacionem outros tipos de patologias (obesidade, doenças renais, diabetes e outros tipos de doenças cardiovasculares) com a FA ou relatados isoladamente, artigos sobre intervenções cirúrgicas cardiovasculares e artigos de revisão e meta-análise.

Os NOACs apresentaram diferenças entre si no risco de ocorrência de hemorragias, nos diferentes tipos de hemorragia e na faixa etária mais idosa, em alguns casos, verificou-se que se a terapêutica anticoagulante com varfarina bem controlada apresentava resultados semelhantes aos dos NOACs. Isto indica que a escolha do anticoagulante oral, para o tratamento dos doentes com FA, a utilizar deve ser ponderada tendo em conta a idade dos doentes, o risco de eventos hemorrágicos, o tipo de hemorragia, bem como a eficácia na prevenção de eventos trombóticos, nomeadamente o AVC.

**Palavras-chave:** Fibrilação auricular; terapêutica anticoagulante; varfarina; NOACs



## Abstract

Atrial fibrillation (AF) is the most common cardiac arrhythmia. Stroke is the main cause of death and disability due to cardiovascular diseases in Portugal, which is why it is important to prevent it, particularly by preventing thromboembolism in AF. Until 2008, vitamin K antagonist oral anticoagulants, especially warfarin, were the only ones approved by the FDA for stroke prevention. Since 2008, several NOACs have been used in both the United States and the European Union, as they have been shown to be at least as effective and safe as warfarin, especially for stroke prophylaxis in patients with non-valvular AF.

The objectives of this study are to provide up-to-date clinical evidence to compare the safety profile of NOACs compared to warfarin, focusing especially on adverse events such as major bleeding, intracranial bleeding, gastrointestinal bleeding, among others. To support clinical decision-making in choosing the most appropriate anticoagulant for patients with atrial fibrillation, taking into account the risk of adverse events and to identify gaps in the literature and guide future clinical research into the safety and tolerability of oral anticoagulants in different population subgroups (e.g. the elderly).

The PRISMA *guidelines* were followed for this systematic review, which was searched in *Pubmed* and *Web of Science*. In order to choose the articles to be included in the study, inclusion criteria were established, in particular time (2019–2024), patients with AF exclusively on anticoagulant therapy (warfarin or NOACs) and only articles with full text available in English. The exclusion criteria defined were articles on other anticoagulant drugs, articles relating other types of pathology (obesity, kidney disease, diabetes and other types of cardiovascular disease) to AF or articles only relating cardiovascular surgical interventions and review and meta-analysis articles.

The NOACs showed differences between themselves in the occurrence of subtypes of hemorrhages and in the older age group, in some cases it was found that if the treatment was with well-controlled warfarin, it showed similar results to the NOACs. This indicates that the choice of oral anticoagulant to be used for the treatment of AF patients should be considered taking into consideration the age of the patients, the risk of bleeding and its subtype, as well as its efficacy in preventing strokes.

**Keywords:** atrial fibrillation; anticoagulant therapy; warfarin; NOACs



## Índice

Capítulo I – Estágio na ULS São João no laboratório de Trombose e Hemostase.....	1
1. Caracterização e Contextualização do local de estágio.....	1
2. Receção de amostras .....	1
3. Metodologia dos equipamentos .....	5
3.1. STAR MAX.....	5
3.2. BCS® XP .....	6
3.3. CS-5100 .....	6
3.4. ACL AcuStar®.....	6
3.5. INNOVANCE PFA-200 .....	6
3.6. ROTEM® delta .....	6
4. Avaliação da Hemostase Primária .....	7
4.1. Função plaquetária .....	7
4.2. Anticorpos anti-plaquetários .....	8
4.3. Estudo doença de Von Willebrand .....	9
4.3.1. FvW antigénio.....	9
4.3.2. FvW funcional.....	9
4.3.3. FvW ligado ao colagénio .....	9
5. Avaliação da Hemostase Secundária.....	10
5.1. Estudo sumário da coagulação.....	10
5.1.1. Tempo de Tromboplastina parcial ativado.....	11
5.1.2. Tempo de Protrombina.....	12
5.1.3. Fibrinogénio.....	12
5.2. Estudo de coagulopatias com tendência trombótica .....	13
5.2.1. Trombofilias hereditárias e adquiridas.....	13
5.2.2. Avaliação pós-trombótica.....	16
5.3. Estudo de coagulopatias hemorrágicas.....	17
5.3.1. Quantificação fatores da coagulação .....	17
5.3.2. Pesquisa de inibidores da coagulação.....	18
6. Avaliação global da coagulação.....	19
6.1. Tromboelastrometria .....	20



7.	Monitorização da Terapêutica Anticoagulante .....	20
7.1.	Anatagonistas da vitamina K .....	21
7.2.	Heparinas.....	21
7.2.1.	Anticorpos anti-heparina.....	21
7.3.	Anticoagulantes orais diretos .....	23
8.	Controlo de qualidade .....	23
9.	Manutenções.....	24
10.	Conclusão .....	25
	Capítulo II- Projeto.....	26
1.	Introdução.....	26
1.1.	Anticoagulantes orais diretos .....	28
1.2.	Objetivos e Finalidade .....	28
2.	Metodologia .....	29
4.	Resultados.....	30
4.1.	Caracterização demográfica da amostra .....	31
4.2.	NOACs em estudo .....	32
5.	Discussão.....	50
6.	Conclusão.....	53
7.	Bibliografia.....	54



## Índice de Tabelas

Tabela 1- Condições de centrifugação dependendo do teste a realizar .....	2
Tabela 2- Valores de referência dos testes do laboratório de Trombose e Hemostase.....	3
Tabela 3- Testes e metodologias efetuados em cada equipamento.....	5
Tabela 4- Estudo sumário da coagulação .....	11
Tabela 5- Comparação de efeitos adversos em doentes sob terapêutica anticoagulante oral com NOAC (rivaroxabano e dabigatran) versus varfarina .....	33
Tabela 6- Comparação de efeitos adversos em doentes sob terapêutica anticoagulante oral com NOAC versus varfarina .....	34
Tabela 6- Comparação de efeitos adversos em doentes sob terapêutica anticoagulante oral com NOAC versus varfarina (continuação).....	35
Tabela 6- Comparação de efeitos adversos em doentes sob terapêutica anticoagulante oral com NOAC versus varfarina (continuação).....	36
Tabela 6- Comparação de efeitos adversos em doentes sob terapêutica anticoagulante oral com NOAC versus varfarina (continuação).....	38
Tabela 6- Comparação de efeitos adversos em doentes sob terapêutica anticoagulante oral com NOAC versus varfarina (continuação).....	39
Tabela 7- Comparação de efeitos adversos em doentes sob terapêutica anticoagulante oral com NOAC (apixabano, dabigatran e rivaroxabano) versus varfarina.....	40
Tabela 8- Comparação de efeitos adversos em doentes sob terapêutica anticoagulante oral com NOAC (apixabano) versus varfarina.....	47
Tabela 9- Comparação de efeitos adversos em doentes sob terapêutica anticoagulante oral com NOAC (rivaroxabano) versus varfarina.....	48
Tabela 10- Comparação de efeitos adversos em doentes sob terapêutica anticoagulante oral com NOAC (dabigatran) versus varfarina .....	49

## Índice de Figuras

Figura 1- Algoritmo laboratorial de pesquisa do inibidor lúpico .....	15
Figura 2- Processo de pesquisa de RPCa.....	16
Figura 3- Processo da pesquisa de inibidores .....	19
Figura 4- Fluxograma PRISMA para seleção dos estudos relevantes .....	30



## Lista de Siglas e Abreviaturas

- aPTT- Tempo De Tromboplastina Parcial Ativada
- AT- tratado (do inglês *as Treated*)
- AVC- Acidente Vascular Cerebral
- DvW- Doença de von Willebrand
- EDTA- Ácido Etilenodiamino Tetra-acético
- EMA- Agência Europeia de Medicamentos (do inglês *European Medicines Agency*)
- ESC- Sociedade Europeia de Cardiologia (do inglês *European Society of Cardiology*)
- FA- Fibrilação Auricular
- FDA- Administração de Alimentos e Medicamentos (do inglês *Food and Drug Administration*)
- FvW- Fator de von Willebrand
- FvW: Ag- Antígeno do Fator de von Willebrand
- FvW: CB- Fator de von Willebrand com Ligação ao Colagénio
- FvW: RCo- Fator de von Willebrand Funcional
- HIC- Hemorragia intracraniana
- HGI- Hemorragia gastrointestinal
- INR- Razão Normalizada Internacional (do inglês *International Normalized Ratio*)
- ITT- com intenção de tratar (do inglês *Intention-to-treat*)
- OMS- Organização Mundial de Saúde
- PeP- Protrombina e Proconvertina
- PF4- Fator Plaquetário 4
- PFA- Avaliação Da Função Plaquetária (do inglês *Platelet Function Analyzer*)
- NOACs- Novos Anticoagulantes Orais
- RPCa- Resistência à Proteína C ativada
- ROTEM- Tromboelastrometria rotacional (do inglês *Rotational Thromboelastometry*)
- TA- Terapêutica anticoagulante
- TEV- Tromboembolismo venoso
- TP- Tempo de Protrombina
- TSDT- Técnico Superior de Diagnóstico e Terapêutica
- TTR- Tempo na faixa terapêutica (do inglês *Time in Therapeutic Range*)
- ULS- Unidade Local de Saúde



## Capítulo I – Estágio na ULS São João no laboratório de Trombose e Hemostase

### 1. Caracterização e Contextualização do local de estágio

Neste relatório irá ser abordado as atividades desenvolvidas no decorrer do estágio realizado na valência de Estágio, na Unidade de Saúde Local São João (ULS São João) entre 1 de outubro 2024 e 23 de janeiro 2025.

Os monitores que contribuíram no âmbito do estágio realizado, foram os Técnicos Superiores de Diagnóstico e Terapêutica (TSDT) que fazem parte do Laboratório de Trombose e Hemostase, sob a orientação e responsável da área, Inês Cristina Marques Moreira. O Laboratório onde foi efetuado o estágio insere-se no serviço de Imunohemoterapia, onde se realiza atividades clínicas, laboratoriais e produção de componentes sanguíneos. Este serviço é constituído por 4 Unidades, nomeadamente Banco de Sangue e Centro de Medicina Transfusional, Centro de Biologia Molecular, Aférese e Trombose, sendo neste último incluído o Laboratório de Trombose e Hemostase (1).

Neste relatório de estágio serão explicados todos os métodos usados nos equipamentos no Laboratório de Trombose e Hemostase, bem como o funcionamento de cada teste realizado. Apenas se encontram descritos detalhadamente os testes observados e/ou efetuados durante o período de estágio.

### 2. Receção de amostras

As amostras de sangue são colhidas em tubos com citrato de sódio 0.109M, na proporção de uma parte de anticoagulante, para nove partes de sangue. Para estudos da coagulação são necessários tubos com este anticoagulante, por ser um quelante de cálcio, impedindo a ativação da coagulação(2). Caso o pedido seja para a pesquisa de anticorpos anti-plaquetários, a amostra de sangue tem de ser colhida em tubos com ácido etilenodiamino tetra-acético (EDTA). Estas amostras dão entrada na secretaria, e são registadas a partir do código de barras no sistema informático. As amostras são provenientes dos diversos serviços de internamento, consultas, urgência.

Aquando da receção são verificados os critérios de rejeição, nomeadamente o volume de amostra colhido está adequado e se existe ou não coágulo na amostra. Amostras com volume insuficiente ou com coágulo, é solicitada a colheita de nova amostra. A todas as amostras verifica-se o valor de hematócrito e confirma-se o valor do mesmo. Amostras cujo valor seja superior a 55% é necessário ajustar a



quantidade do anticoagulante, uma vez que há diluição da amostra devido ao excesso de anticoagulante presente. Esta situação provoca um aumento dos tempos de coagulação então teremos um tempo de protrombina (TP) e índice internacional normalizado (INR) alterados, sendo preciso preparar um novo tubo de citrato de sódio retirando-lhe a quantidade de anticoagulante adequada e colhendo-se uma nova amostra para esse tubo (3). De seguida, todas as amostras são centrifugadas à temperatura ambiente, de modo a se obter um plasma pobre em plaquetas, exceto se for pedido avaliação da função plaquetária (PFA) ou tromboelastografia (ROTEM), visto que é necessário usar sangue total em vez de plasma.

Na Tabela 1 estão descritas as condições de centrifugação necessários para cada teste realizado no Laboratório de Trombose e Hemostase. Alguns parâmetros analíticos, nomeadamente o doseamento de fatores/inibidores, anticorpos anti-plaquetários, proteína S e Resistência à proteína C ativada (RPCa), são realizados uma vez por semana, pelo que o plasma das amostras é congelado a  $-70^{\circ}\text{C}$ . No caso do inibidor lúpico, após a primeira centrifugação é retirado o plasma para outro tubo que é centrifugado uma segunda vez, removendo-se o sobrenadante para um novo tubo identificado, para se retirar o máximo de fosfolípidos, nas condições apresentadas na Tabela 1 e posteriormente congela-se o mesmo (4).

Antes da utilização das amostras de plasma congeladas, estas são descongeladas em banho-maria a  $37^{\circ}\text{C}$  durante 10 minutos e, posteriormente, agitadas (4).

Tabela 1- Condições de centrifugação dependendo do teste a realizar

Condições de centrifugação	Testes realizados
Sem centrifugação	Avaliação da função plaquetária (PFA) Tromboelastometria rotacional (ROTEM)
2000 g, 15 minutos	Tempo de tromboplastina parcial ativado (aPTT) Tempo de Protrombina (TP) Razão Normalizada Internacional (INR) Fibrinogénio Tempo de Protrombina e Proconvertina (P-P) aPTT FS Proteína C Proteína S Antitrombina III D-Dímeros Monitorização de anticoagulantes orais Pesquisa de anticorpos antiplaquetários Quantificação de fatores da coagulação Fator Von Willebrand (antigénio, funcional e ligação ao colagénio) Pesquisa de inibidores



1º- 2000 g, 15 minutos 2º- 2500 g, 10 minutos	Pesquisa de inibidor lúpico
2000 g, 20 minutos	Resistência à Proteína C ativada (RPCa)

As amostras provenientes de outros Hospitais fazem-se acompanhar de uma requisição com os testes a realizar descritos, bem como o termo de responsabilidade devidamente assinado pelo médico.

Todos os testes efetuados possuem valores de referência adaptados ao tipo de população da ULS São João e encontram-se presentes na Tabela 2.

Tabela 2- Valores de referência dos testes do laboratório de Trombose e Hemostase

Testes	Valores de referência
aPTT	24.2-36.4 segundos
TP	11.0-12.8 segundos
Fibrinogénio	180.0-350.0 mg/dl
P-P	0.70-1.25 segundos
aPTT FS	23.0-35.9 segundos
Anti-trombina III	0.80-1.20 U/ml
Proteína C funcional	0.70-1.30 U/ml
Proteína S funcional	0.70-1.40 U/ml
D-dímeros	0.00-0.50 µg/ml
Anti-X ativado	0.50-1.00 ng/ml
Apixabano (2.5 mg - 2x/dia)	Pico: 99-221 ng/ml Vale: 34-162 ng/ml
Apixabano (5.0 mg - 2x/dia)	Pico: 91-321 ng/ml Vale: 41-230 ng/ml
Rivaroxabano (20mg - 1x/dia)	Pico: 184-343 ng/ml Vale: 12-137 ng/ml
Edoxabano (30mg - 1x/dia)	Pico: 100-221 ng/ml Vale: 14.6-44.6 ng/ml
Edoxabano (60mg - 1x/dia)	Pico: 144-388 ng/ml Vale: 19.4-62.0 ng/ml
Dabigatran (110mg - 2x/dia)	Pico: 52-275 ng/ml (2 horas) Vale: 28-155 ng/ml (10-16 horas)
Dabigatran (150mg - 2x/dia)	Pico: 74-383 ng/ml (2 horas) Vale: 40-215 ng/ml (10-16 horas)
Fator Von Willebrand (antigénio)	52.2-177.9%



Fator Von Willebrand (funcional)	45.6-176.3%
Fator Von Willebrand (Ligação ao colagénio)	50.5-181.2%
Fatores da coagulação	0.70-1.20 U/ml
PFA colagénio/ADP	71-118 segundos
PFA colagénio/epinefrina	94-193 segundos



### 3. Metodologia dos equipamentos

No laboratório de Trombose e Hemóstase existem 6 equipamentos que são usados diariamente, nomeadamente o STA R MAX e o STA R MAX 3 da *Stago*, o BCS XP, Innovance PFA-200 e o CS-5100 da *Siemens*, o ACL AcuStar e o ROTEM delta da *Werfen*. Na Tabela 3 encontra-se a descrição dos testes realizados em cada equipamento.

Tabela 3- Testes e metodologias efetuados em cada equipamento

Equipamentos	Métodos	Testes
STAR MAX e STAR MAX 3	Coagulométrico	aPTT, TP, fibrinogénio, INR, P-P, aPTT FS, proteína S funcional
	Cromogénico	Proteína C funcional, Anti-trombina III, NOACs e Anti-X ativado
	Turbidimétrico	D-dímeros
BCS® XP	Coagulométrico	aPTT, TP, fibrinogénio, PeP, INR, inibidor lúpico, RPCa
	Turbidimétrico	Proteína S livre
CS-5100	Coagulométrico	aPTT, TP, fibrinogénio, PeP, INR, fatores da coagulação e inibidores
	Cromogénico	Fator XIII
Innovance PFA-200	Agregação plaquetária	Epinefrina, ADP e P2Y
ACL AcuStar®	Quimioluminescência	Antigénio do FvW, FvW funcional e FvW ligado ao colagénio
ROTEM® delta	Tromboelastometria	INTEM, EXTEM, FIBTEM, APTEM e HEPTM

#### 3.1. STAR MAX

O STA R MAX e o STA R MAX3 contêm um sistema de deteção baseado na viscosidade (deteção mecânica), que é o *golden standard* na coagulação, para determinação da maioria dos parâmetros analíticos (5,6). A análise é realizada através da medição da amplitude do movimento de uma esfera metálica numa cuvete, que se irá mover até a amostra formar um coágulo de fibrina e deteta-se o tempo de coagulação (7).

A deteção mecânica permite realizar determinações em amostras hemolisadas, lipémicas ou ictéricas, uma limitação dos testes com deteção ótica (5).

Os testes cromogénicos utilizam um substrato cromogénico sintético incolor que ao ser clivado liberta um cromóforo, cuja quantidade de luz emitida é determinada por um espectrofotómetro e convertida num sinal elétrico, proporcional à atividade da enzima, permitindo a sua quantificação direta,



e por esse motivo, usado na monitorização da terapêutica ou diagnóstico de trombofilias (8). O método turbidimétrico consiste na redução da transmissão de luz devido à dispersão da luz à medida que passa por uma amostra, sendo frequentemente realizadas medições em diferentes comprimentos de onda (9).

### **3.2. BCS® XP**

O método coagulométrico com deteção ótica é utilizado para o estudo sumário, pesquisa de inibidor lúpico e RPCa. O método turbidimétrico permite o doseamento de proteína S livre, sendo detetados de forma ótica (10).

### **3.3. CS-5100**

O CS-5100 possui métodos coagulométricos, cromogénicos, imunológicos e de agregação plaquetária, sendo apenas utilizados, no laboratório de Trombose e Hemostase, os ensaios coagulométricos com deteção ótica para realização do estudo sumário e doseamento dos fatores da coagulação da via intrínseca e extrínseca e os ensaios cromogénicos para a quantificação do fator XIII (11).

### **3.4. ACL AcuStar®**

O ACL AcuStar® é utilizado para doseamento do fator de Von Willebrand (FvW) por quimioluminescência, onde o marcador se liga especificamente ao alvo do ensaio, emitindo luz quando são adicionados um oxidante e um catalisador (12,13).

### **3.5. INNOVANCE PFA-200**

O sistema INNOVANCE PFA-200 simula as condições hemodinâmicas *in vitro* de adesão e agregação plaquetária numa lesão vascular, proporcionando uma deteção rápida de uma disfunção plaquetária adquirida, herdada ou induzida por fármacos (antiagregantes) (14). Para a avaliação da função plaquetária são usados os cartuchos de Teste Dade® PFA Collagen/EPI e o Cartucho de Teste Dade® PFA Collagen/ADP e o teste INNOVANCE PFA® P2Y (14,15).

### **3.6. ROTEM® delta**

O ROTEM® delta é um equipamento que mede a elasticidade do coágulo em amostras de sangue total, permitindo uma avaliação da função das plaquetas, da formação do coágulo e a respetiva lise.



O método é a tromboelastometria, no qual temos a cuvette onde será depositada a amostra e os reagentes, e um pino que se move em relação ao outro, sendo que neste caso o pino é que se move na cuvette. À medida que a fibrina se forma entre a cuvette e o pino, é detetada a impedância a partir da deteção ótica, sendo gerado um tromboelastograma (16).

#### **4. Avaliação da Hemostase Primária**

A hemostase primária consiste na resposta inicial a uma lesão vascular. Quando ocorre dano num tecido há exposição das fibras de colagénio presentes nas paredes dos vasos sanguíneos, que desencadeiam a vasoconstrição, levando a uma diminuição do fluxo sanguíneo. Além disto, as plaquetas são ativadas e aderem ao endotélio danificado no local da lesão. De seguida, estas formam um tampão plaquetário (17). No laboratório a hemostase primária é avaliada através da função plaquetária E doseamento do FvW.

##### **4.1. Função plaquetária**

A avaliação da função plaquetária é realizada no equipamento INNOVANCE PFA-200 da Siemens, permitindo detetar disfunção plaquetária hereditária ou adquirida ou induzida por fármacos. Neste equipamento utiliza-se uma amostra de sangue total com citrato de sódio, visto que a centrifugação iria ativar as plaquetas. Em cada ensaio é determinado o tempo que demora o tampão plaquetário a ocluir a abertura da membrana revestida por colagénio, na presença de um agonista plaquetário (epinefrina e ADP) - tempo de oclusão. No equipamento também existe a solução iniciadora PFA *trigger*, necessária para a realização do teste (14).

Os cartuchos de Teste Dade® PFA Collagen/EPI e o Cartucho de Teste Dade® PFA Collagen/ADP são os mais utilizados, para monitorizar doentes que tomem antiagregantes com ácido acetilsalicílico (aspirina). O teste INNOVANCE PFA® P2Y é usado para a monitorização dos utentes que realizam terapêutica com antiagregantes antagonistas do recetor de ADP P2Y<sub>12</sub>, nomeadamente o Clopidogrel, conjuntamente com os outros dois cartuchos (15).

A combinação do teste INNOVANCE PFA® P2Y, o Cartucho de Teste Dade® PFA Collagen/EPI e o Cartucho de Teste Dade® PFA Collagen/ADP fornece-nos informação sobre o risco de hemorragia pré-operatório (14).

Os cartuchos de Teste Dade® PFA Collagen/EPI e o Cartucho de Teste Dade® PFA Collagen/ADP também são utilizados para a monitorização da resposta à desmopressina, fundamental para avaliar a



eficácia e segurança do uso da mesma em doentes com DvW ou hemofilia A leve. Este estudo é realizado em dois momentos distintos: antes e duas horas após administração da desmopressina. Além destes valores são ainda doseados os fatores VIII e FVW (48) O tempo de coagulação obtido com estes cartuchos é mais curto após a administração de desmopressina, sendo que os tempos de coagulação inferiores indicam uma melhoria na função plaquetária e podem também indicar uma melhoria nos sintomas hemorrágicos e menor necessidade de transfusão (14).

#### **4.2. Anticorpos anti-plaquetários**

Os anticorpos anti-plaquetários são responsáveis pela ocorrência de trombocitopenias imunes. Estas patologias são doenças hemorrágicas que ocorrem devido à desregulação das funções das células B e T, levando à destruição das plaquetas. A trombocitopenia imune pode ser primária, secundária como a púrpura trombocitopénica imune (18). A pesquisa de anticorpos dirigidos a plaquetas é realizada através de um teste de fase sólida, utilizando-se o kit de reagentes *Capture-P® da Immucor* e o plasma do doente após centrifugação da amostra de sangue total colhida num tubo com EDTA. Os poços de teste utilizados são revestidos com um agente específico de ligação às plaquetas, onde as mesmas se ligam e posteriormente são utilizadas para capturar os anticorpos presentes no soro/plasma do doente (19). Para a realização deste teste, efetuam-se os controlos positivo fraco e negativo em duplicado, tal como as amostras, de modo a se assegurar a fiabilidade dos resultados obtidos.

Inicialmente, prepara-se uma diluição de plaquetas 1/10, utilizando-se um concentrado de plaquetas (*pool* do grupo O positivo) e soro fisiológico. De seguida, retira-se o número de poços de teste *Capture-P®* necessários e adiciona-se a amostra diluída de plaquetas preparadas aos poços. Posteriormente, segue-se a centrifugação das tiras a 45-64g durante 5 minutos e também a lavagem dos poços de modo a retirar tudo o que não se ligou. De seguida, adiciona-se *Capture LISS* a cada um dos poços que contêm as plaquetas e adiciona-se 1 gota de controlo positivo fraco a dois dos poços e 1 gota de controlo negativo a outros dois poços. Segue-se a adição do plasma do doente aos respetivos poços, agitação dos poços para misturar o plasma com o potenciador, incubação das tiras a 37°C durante 60 minutos, lavagem das tiras com soro fisiológico. Por fim, adicionam-se os eritrócitos indicadores a cada poço, centrifugam-se as tiras a 700-900g durante 1 minuto e interpretam-se os resultados obtidos.

Quando se obtém um botão de eritrócitos indicadores no fundo do poço de teste é considerado um resultado negativo, mas no caso de se obter aderência dos eritrócitos indicadores parcial ou total é considera-se o resultado como positivo.



### 4.3. Estudo doença de Von Willebrand

A quantificação do FvW plasmático é realizada em casos de suspeita de doença de Von Willebrand (DvW). Esta patologia é a doença hemorrágica mais comum e resulta de um défice e/ou disfunção do FvW. Na prática laboratorial, a identificação da DvW e do seu tipo, podem ser determinadas por testes laboratoriais com o uso de um amplo painel de testes validados (13). A quantificação do FvW em cada amostra, é realizado em duplicado, onde se doseia FvW antigénio, funcional e a ligação ao colagénio, sendo este último realizado com menos frequência.

#### 4.3.1. FvW antigénio

Para a quantificação do antigénio (FvW:Ag) utiliza-se o cartucho *HemosIL AcuStar VWF: Ag*. Em primeiro lugar, as partículas magnéticas revestidas com anticorpos anti-FvW são colocadas em contacto com o tampão do ensaio e o plasma do doente. O FvW presente na amostra liga-se por complementaridade aos anticorpos presentes na superfície das partículas magnéticas. Após a separação magnética e lavagem, adiciona-se um anticorpo policlonal anti-FvW marcado com isoluminol que é incubado na segunda etapa. Após outra separação magnética e lavagem, adicionam-se os dois *triggers* e a reação quimioluminescente obtida é diretamente proporcional ao nível de FvW presente no plasma da amostra, através de deteção ótica (13,20).

#### 4.3.2. FvW funcional

Para a quantificação do FvW funcional (FvW:RCo) utiliza-se o cartucho *HemosIL AcuStar VWF: RCo*. Este teste utiliza plaquetas e reproduz *in vitro* a capacidade do FvW para interagir com um dos seus recetores de plaquetas, o complexo glicoproteína Ib-IX-V, na presença da ristocetina. Esta é um antibiótico que induz a agregação das plaquetas normais fixadas em formalina, na presença do FvW. O princípio do método é igual ao descrito para o doseamento do antigénio do FvW diferindo no conteúdo do cartucho deste teste. Este possui um fragmento recombinante da glicoproteína Ib nas partículas magnéticas para capturar o FvW (13,21).

#### 4.3.3. FvW ligado ao colagénio

A quantificação do FvW ligado ao colagénio é usada como um ensaio complementar aos ensaios da atividade do fator VIII, FvW: Ag e FvW: RCo, possui etapas semelhantes aos outros, com um fragmento peptídico de colagénio tipo III nas partículas magnéticas para capturar o FvW. Utiliza-se o cartucho



*HemosIL AcuStar VWF: CB*, em que ocorre a medição da interação do FvW com o colagénio subendotelial (13,22). A determinação do FvW: CB permite distinguir entre os tipos 2A e 2B do tipo 2M (22).

## **5. Avaliação da Hemostase Secundária**

A hemostase secundária consiste no reforço do tampão plaquetário primário com a formação de um coágulo de fibrina. Esta fase da hemostase envolve uma cascata de reações enzimáticas onde o fibrinogénio é convertido em fibrina, para se formar o coágulo. Nessa cascata existem duas vias: a via intrínseca e extrínseca (17). A avaliação laboratorial desta fase da hemostase é realizada através do estudo sumário da coagulação, estudo de trombofilias hereditárias e adquiridas, avaliação pós-trombótica, quantificação de fatores da coagulação e inibidores.

### **5.1. Estudo sumário da coagulação**

O estudo sumário da coagulação consiste na realização do aPTT, TP e fibrinogénio. Além destes, realiza-se o Tempo de Protrombina e Proconvertina (P-P) que permite o doseamento dos fatores II, VII e X. Este teste é realizado nos STA R MAX, BCS XP e CS-5100, utilizando-se os reagentes da *Stago*, *STA@-Hepato Prest*, Cloreto de Cálcio 0.01 mol/litro e tampão *Owren-koller*. O P-P permite quantificar, na presença de tromboplastina tecidular, o tempo que a amostra demora a coagular na presença de todos os fatores da coagulação, exceto os fatores que se pretende dosear. Este teste permite, então, inferir se a presença de um TP superior a 15 segundos está relacionada a um défice de fatores da coagulação ou não (23).



Na Tabela 4 encontra-se apresentado um resumo do estudo sumário da coagulação realizado no Laboratório de Trombose e Hemóstase.

Tabela 4- Estudo sumário da coagulação

Testes	Utilidade	Reagentes necessários	Equipamentos
aPTT	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Determinar défice de fatores via intrínseca e comum;</li> <li>- Presença de inibidores inespecíficos, nomeadamente lúpico;</li> <li>- Monitorizar terapêutica com heparina não fracionada.</li> </ul>	<p><i>Pathromtin® SL</i></p> <p>Cloreto de Cálcio 0.025 mol/Litro.</p>	<p>STAR MAX e STAR MAX3</p> <p>BCS XP</p> <p>CS-5100</p>
TP	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Determinar défice de fatores via extrínseca e comum;</li> <li>- Monitorizar terapêutica com anticoagulantes orais antagonistas da vitamina K;</li> <li>- Avaliar a função hepática.</li> </ul>	<p><i>Thromborel® S</i></p>	<p>STAR MAX e STAR MAX3</p> <p>BCS XP</p> <p>CS-5100</p>
Fibrinogénio	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Défice de fibrinogénio;</li> <li>- Disfunções congénitas ou adquiridas de fibrinogénio.</li> </ul>	<p><i>Multifibren® U</i> ou <i>Dade® Thrombin Reagent</i></p> <p>Tampão <i>Owren-koller</i>.</p>	<p>STAR MAX e STAR MAX3</p> <p>BCS XP</p> <p>CS-5100</p>

### 5.1.1. Tempo de Tromboplastina parcial ativado

O aPTT permite determinar se há um défice de fator ou fatores da coagulação da via intrínseca (fatores VIII, IX, XI, XII) e via comum (fatores II, V, X e fibrinogénio). Este teste também permite monitorizar utentes sob terapêutica anticoagulante (TA) com heparina não fracionada, onde o tempo de coagulação se encontra tanto mais aumentado quanto maior for quantidade de heparina em circulação. O aPTT também permite verificar a presença de inibidores inespecíficos, nomeadamente o lúpico (17,24).

No laboratório de Trombose e Hemostase utilizam-se reagentes da *Siemens* em todos os equipamentos para o aPTT, o *Pathromtin® SL*, que consiste num reagente líquido à base de fosfolipídios vegetais com partículas de dióxido de silício para ativação plasmática e, adicionalmente, uma solução de Cloreto de Cálcio 0.025 mol/Litro. O princípio do procedimento consiste na incubação do plasma com a quantidade ótima de fosfolipídios e um ativador de superfície que leva à ativação dos fatores de coagulação da via intrínseca, e de seguida, a adição de iões de cálcio desencadeia o processo de



coagulação culminando na formação de um coágulo de fibrina, sendo medido o tempo de formação do mesmo (24).

Perante um tempo prolongado de aPTT, superior ao valor de referência, procede-se á determinação do aPTT FS de modo a verificar se esse aumento se deve ao défice de fatores ou presença de inibidores inespecíficos.

Um valor de aPTT FS dentro do intervalo de referência é indicativo da presença de um inibidor. Valores superior ao intervalo de referência é devido a um défice de fator da via intrínseca ou comum. A diferença entre o aPTT FS e o aPTT, é a composição do reagente, sendo que o reagente *Actin FS* contém maior concentração de fosfolípidos de soja purificados com ácido elágico para ativação plasmática, sendo que ele possui baixa sensibilidade para a presença do anticoagulante lúpico (25). Este aPTT FS tem vindo a ser cada vez mais utilizado substituindo a realização do teste de mistura, com igual quantidade do plasma do doente e plasma de um *pool* com valores normais, e posterior cálculo do Índice Rosner. Isto tem vindo a verificar-se uma vez que permite um resultado mais rápido e de forma automatizada.

### 5.1.2. Tempo de Protrombina

O TP permite determinar um défice de fator ou fatores da coagulação da via extrínseca (fatores VII) e via comum (fatores II, V, X). Este teste também permite monitorizar utentes a realizar terapêutica com anticoagulantes orais antagonistas da vitamina K e permite avaliar a função hepática. O reagente utilizado é o *Thromborel@ S*, que necessita de ser reconstituído antes de ser utilizado (26).

Para a monitorização de utentes sob TA oral antagonista da vitamina k, como a varfarina, é calculado o INR de modo a obter um resultado *standardizado*. O INR é obtido pela razão entre o TP do doente e o TP de controlo padronizado, pela Organização Mundial da Saúde (OMS), de acordo com o reagente de tromboplastina, onde cada reagente possui um índice de sensibilidade internacional (ISI). Quanto mais próximo de 1.0, mais semelhante é a tromboplastina ao reagente de referência (26,27).

### 5.1.3. Fibrinogénio

O fibrinogénio é doseado de modo quantitativo de forma a auxiliar um diagnóstico de défice ou disfunção congénita ou adquirida de fibrinogénio em doentes com hemorragias ou com risco de défice de fibrinogénio devido a um aumento do seu consumo como na coagulopatia intravascular disseminada e



terapêutica fibrinolítica, ou redução da sua síntese devido a doença hepática severa ou hemodiluição (28,29).

O método usado para a quantificação do fibrinogénio com o *Dade® Thrombin* é o método de *Clauss*, que consiste na obtenção do tempo de coagulação do plasma após a adição da trombina que converte o fibrinogénio em fibrina (28). Para o *Multifibren® U*, utiliza-se o método de *Clauss* modificado em que a diferença é que neste reagente há uma maior quantidade de trombina, conferindo maior robustez analítica, sobretudo em amostras com fibrinogénio reduzido ou potencial interferência anticoagulante. O tempo de coagulação obtido é inversamente proporcional à concentração de fibrinogénio presente no plasma da amostra (29).

Apesar das diferenças metodológicas, ambos os reagentes são utilizados rotineiramente na prática laboratorial, sem distinção baseada nas características da amostra ou do perfil clínico do doente.

## **5.2. Estudo de coagulopatias com tendência trombótica**

O estudo pró-trombótico consiste no doseamento de antitrombina III funcional, proteína C e S funcional, pesquisa de inibidor lúpico e RPCa.

A antitrombina é normalmente doseada juntamente com a proteína S e proteína C para a identificação de trombofilias hereditárias (8).

### **5.2.1. Trombofilias hereditárias e adquiridas**

A antitrombina III é um anticoagulante natural que ajuda a manter a hemostasia, inibindo a trombina e todas as protéases pró-coagulantes (FIIa, FIXa, FXa, FXIa e FXIIa). A sua atividade encontra-se aumentada na presença de heparina (30,31).

Os reagentes usados fazem parte do kit *STA® - Stachrom® AT III* que possui três reagentes distintos, para a determinação quantitativa dos níveis de antitrombina no plasma pelo método de substrato cromogénico sintético (31). Além destes reagentes, a sua medição necessita do tampão *Owren-Koller*, para efetuar as diluições necessárias do plasma.

Neste teste, o plasma é incubado com excesso de substrato na presença de excesso de heparina. De seguida, a heparina liga-se e leva a uma alteração conformacional na estrutura da antitrombina, aumentando a sua atividade inibitória. Por fim, adiciona-se o substrato cromogénico específico para a protéase que provoca a clivagem do substrato, havendo uma mudança de cor. A absorvância medida a 405 nm é inversamente proporcional à concentração da atividade da antitrombina no plasma da amostra (31).



A trombina juntamente com a trombomodulina clivam a proteína C, levando à sua ativação. Por sua vez, a proteína C ativada com o seu cofator, proteína S, vai inibir os fatores V e VIII ativados da coagulação. Os défices hereditários da proteína C aumentam o risco de tromboembolismo (8).

A proteína C é determinada pelo método cromogénico (8). Utilizam-se reagentes do kit STA® - Stachrom® Protein C, nomeadamente o reagente 1 que é um ativador específico da proteína C e o reagente 2 que contém o substrato cromogénico. A proteína C é ativada pelo ativador específico presente no reagente 1 e a quantidade de enzima formada é medida através da clivagem do substrato presente no reagente 2, em que a intensidade de cor produzida é diretamente proporcional ao nível de proteína C presente no plasma da amostra (32).

A proteína S funciona como um cofator da proteína C levando à inibição dos fatores V e VIII ativados, sendo ambos anticoagulantes naturais (32). Quando existe um défice de proteína S há um maior risco de trombose venosa (33). A proteína S é medida a partir do método coagulométrico, utilizando-se o kit STA® - Staclot® Protein S, que possui três reagentes: um com plasma deficiente em proteína S, outro com proteína C ativada e o último com fator V ativado (6). Além destes reagentes, a sua medição necessita do tampão Owren-Koller e Cloreto de Cálcio 0.025 mol/litro.

O anticoagulante lúpico está presente em 2-4% da população em geral. Estes inibidores são predominantemente autoanticorpos do tipo IgG e IgM, que se ligam contra fosfolípidos carregados negativamente ligados a proteínas, como a beta-2-glicoproteína I e protrombina, que inibem a coagulação *in vitro* dependente dos fosfolípidos. O anticoagulante lúpico está associado a trombose arterial e venosa, sendo que este risco trombótico é maior em comparação com os anticorpos anti-beta-2-glicoproteína I ou anti-cardiolipina (34).

Para a pesquisa de um inibidor lúpico utilizam-se dois reagentes, o LA1 para rastreio do inibidor e o LA2 como teste confirmatório. Ambos possuem veneno da víbora de Russell diluído diferindo na quantidade de fosfolípidos, sendo que o LA2 apresenta maior quantidade que LA1. O LA1 é usado para avaliar a presença do inibidor com menor sensibilidade, enquanto o LA2 ajuda a inibir a atividade do inibidor lúpico o máximo possível.

Utiliza-se também como autocontrolo, um pool de plasma de 30 dadores, que não possuem o inibidor e efetuam-se as determinações com o mesmo procedimento usado para as amostras. Além destes, são realizados em simultâneo o aPTT FSL, que contém maior sensibilidade para o inibidor lúpico e maior quantidade de fosfolípidos que o reagente aPTT convencional e o aPTT FS, com baixa sensibilidade para o inibidor lúpico (35). Na Figura 1 encontra-se descrito o processo de pesquisa de inibidor lúpico.

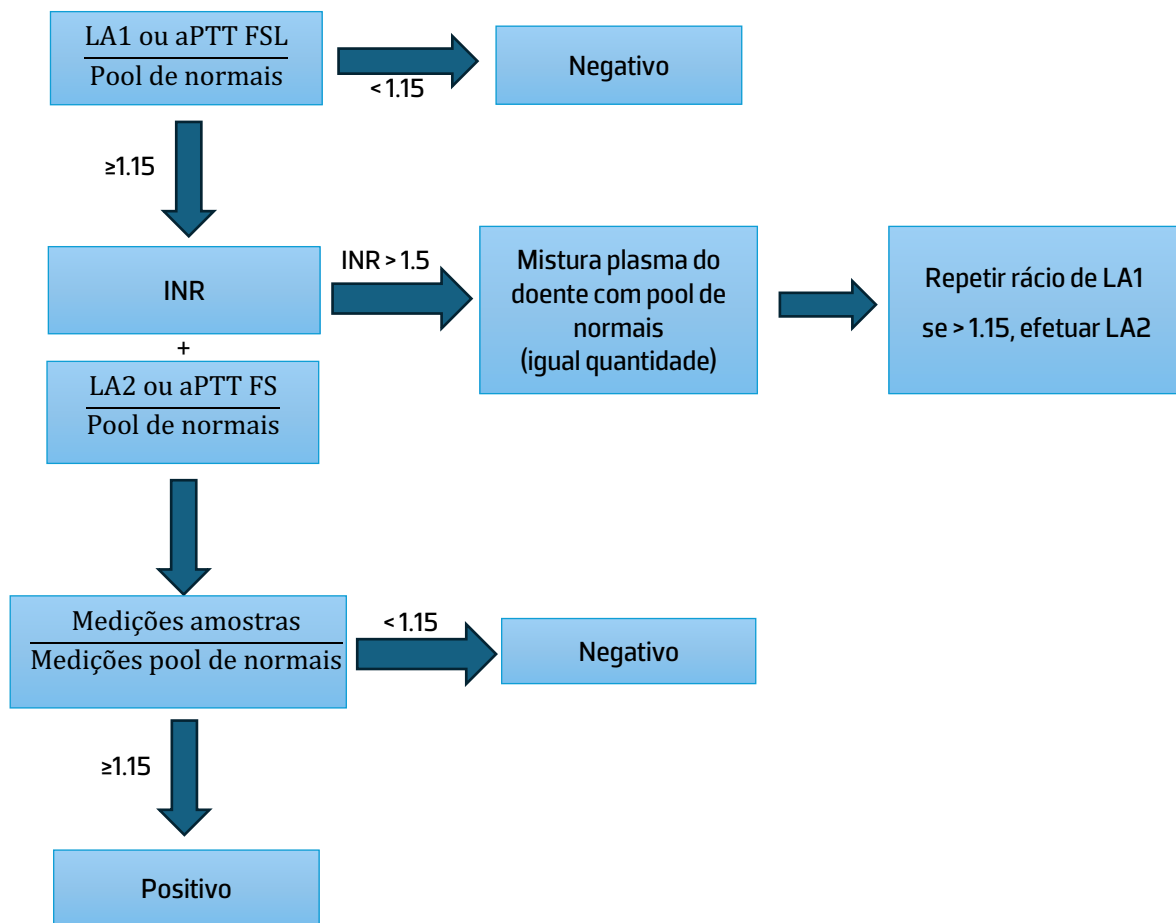


Figura 1- Algoritmo laboratorial de pesquisa do inibidor lúpico

A RPCa é a patologia hereditária mais comum responsável pelo aumento do risco de trombose venosa. Esta condição é maioritariamente provocada pela presença do fator V *Leiden*, uma mutação genética. O objetivo principal da pesquisa da RPCa é para detetar a presença dessa mutação (36).

O teste de rastreio da RPCa é realizado através do método coagulométrico, utilizando-se os reagentes do kit *ProC Ac R* da *Siemens*, que contém dois reagentes. Este teste baseia-se na capacidade da proteína C ativada prolongar o tempo do aPTT. Como a clivagem do fator V e VIII ativados, pela proteína C ativada, prolonga o tempo de aPTT teremos valores superiores ou iguais a 1.8 em situações com ausência RPCa, mas na presença de RPCa esse tempo é encurtado, obtendo-se valores inferiores a 1.8 (37). Estes resultados positivos para provável presença de fator V *Leiden* são posteriormente confirmados por biologia molecular. Na Figura 2 encontra-se descrito como se executa o processo de pesquisa de RPCa.

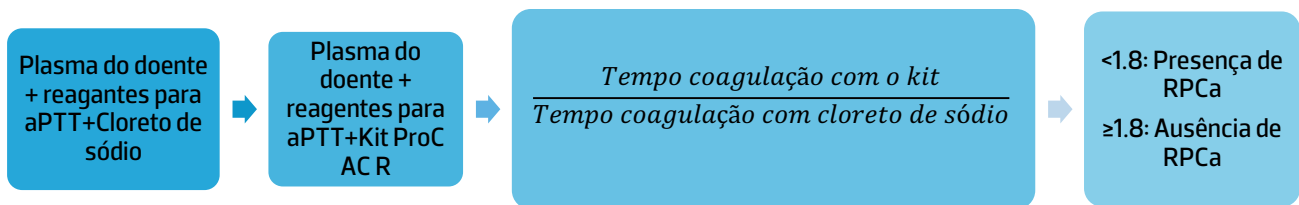


Figura 2- Processo de pesquisa de RPCa

O plasma do doente é incubado com os reagentes necessários para realizar o aPTT, o *Pathromtin@ SL* e o Cloreto de Cálcio 0.025 mol/Litro, e com o Cloreto de sódio. Após este processo obtém-se um tempo de coagulação. De seguida, a amostra do doente é incubada com os mesmos reagentes excetuando-se o cloreto de sódio que é substituído pelos reagentes do kit *ProC Ac R*. De seguida, é medido novamente o tempo de coagulação (36,37).

Como a clivagem do fator V e VIII ativados, pela proteína C ativada, prolonga o tempo de aPTT teremos valores superiores ou iguais a 1.8 em situações com ausência RPCa, mas na presença de RPCa esse tempo é encurtado, obtendo-se valores inferiores a 1.8 (37). Estes resultados positivos para provável presença de fator V *Leiden* são posteriormente confirmados por biologia molecular.

### 5.2.2. Avaliação pós-trombótica

Os D-dímeros são produtos solúveis resultantes da degradação da fibrina, mediada pela plasmina. Estes podem ser considerados biomarcadores da ativação da coagulação e fibrinólise, sendo doseados na rotina para excluir trombose venosa profunda. Atualmente, são utilizados para avaliar o risco de recorrência de trombose venosa profunda, auxiliar na duração ideal da TA neste tipo de doentes, para diagnosticar coagulação intravascular disseminada e mais recentemente utilizados como um marcador prognóstico de COVID-19 (38).

Para o doseamento dos D-dímeros utiliza-se o kit *STA@-Liatest@ D-Di Plus* que contém dois reagentes, o reagente 1 possui um tampão com um agente de bloqueio de anticorpos heterofílicos e o reagente 2 com uma suspensão de micropartículas de látex ligadas a dois tipos de anticorpos monoclonais de rato contra D-dímeros humanos. Além destes reagentes, utiliza-se o tampão *Owren-koller* para a quantificação dos mesmos (39).

As micropartículas de látex ligadas a anticorpos monoclonais presentes no reagente 2 ligam-se aos antígenos do plasma do doente e dá-se uma reação antígeno-anticorpo, ocorrendo uma aglutinação das micropartículas de látex que leva a um aumento da turbidimetria. Esse aumento reflete-se num aumento



da absorvância medida por fotometria. O aumento da absorvância depende da quantidade de D-dímeros presente no plasma do doente (39).

### 5.3. Estudo de coagulopatias hemorrágicas

O estudo de coagulopatias hemorrágicas consiste na quantificação de fatores da coagulação, nomeadamente os fatores VIII e IX, para deteção de hemofilias A e B, respetivamente. Efetua-se também a pesquisa de inibidores da coagulação em doentes com hemofilia.

#### 5.3.1. Quantificação fatores da coagulação

Os fatores da coagulação doseados no Laboratório de Trombose e Hemostase da ULS São João são os fatores II, V, VII, VIII, IX, X, XI, XII e XIII. Normalmente, o fator VIII e IX são os mais realizados. Estes são efetuados no CS-5100 da *Siemens*, utilizando-se o método coagulométrico, excetuando-se a quantificação do fator IX cromogénico que é realizado no STA R MAX. No entanto, os doseamentos do fator VIII e IX pelo método cromogénico são realizados em doentes sob terapêutica com fármacos específicos, nomeadamente *Afstyla (rFVIII)* e *Emicizumab* (anticorpo monoclonal biespecífico) e *Refixia (rFIX)* e *Concizumab* (anticorpo monoclonal anti inibidor da via do fator tecidual). É necessário efetuar-se o doseamento por este método, uma vez que estes fármacos possuem alterações moleculares devido a serem fatores recombinantes que auxiliam a prolongar o tempo de semi-vida, diminuindo a frequência da sua administração (40).

Um défice ou disfunção de fator VIII poderá estar associado à presença de hemofilia A, herdada recessivamente pelo cromossoma X, e um défice ou disfunção de fator IX à hemofilia B, sendo que estas são as patologias hereditárias hemorrágicas severas mais frequentes. Também existe a hemofilia C provocada por um défice ou disfunção do fator XI, mas é rara (41,42). A hemofilia adquirida, patologia rara, deve-se ao aparecimento de inibidores do fator, ou seja, presença de autoanticorpos contra o fator endógeno (43).

Por este motivo, efetuam-se os doseamentos de fator em casos conhecidos de hemofilia ou suspeita da mesma.

Para o doseamento dos fatores da via extrínseca e comum (fatores II, V, VII e X) utiliza-se o reagente *Thromborel® S* da *Siemens*, o diluente e o reagente que contém plasma deficiente em fator que se pretende quantificar (26). Este último contém níveis normais de fibrinogénio e dos outros fatores da coagulação da via extrínseca (35).



Para o doseamento dos fatores da via intrínseca (fatores VIII, IX, XI, XII e XIII) utiliza-se o reagente *Pathromtin® SL* da *Siemens*, cloreto de cálcio 0.25 mol/litro, o diluente e o reagente contém plasma deficiente em fator que se pretende quantificar. O plasma deficiente em fator VIII ou IX contém níveis normais dos restantes fatores da coagulação e do FvW, sendo ideal para monitorizar a terapêutica substitutiva utilizada no doente (35).

### **5.3.2. Pesquisa de inibidores da coagulação**

Os doentes hemofílicos efetuam, comumente, terapêutica ou profilaxia com infusões de fator VIII na hemofilia A ou fator IX na hemofilia B. Atualmente, para a terapêutica da hemofilia A têm surgido produtos de semi-vida prolongada, produtos de terapia génica e terapêutica substitutiva de fator VIII. Essa reposição do fator em déficit pode ser obtida do plasma de dadores voluntários ou através do uso de fator recombinante. Nos casos graves de hemofilia há uma maior resistência à terapêutica de substituição, sendo necessárias doses mais altas de fator (42,44).

Os doentes que efetuam a terapêutica substitutiva podem vir a desenvolver aloanticorpos neutralizadores (inibidores) contra o fator que lhes é infundido, algo que ocorre em cerca de 30% dos doentes com hemofilia A severa. A presença de um inibidor torna os episódios hemorrágicos mais difíceis de controlar, com uma resposta fraca às doses padrão de reposição do fator de coagulação (40,42).

No Laboratório de Trombose e Hemostase, pesquisa-se a presença e quantifica-se o título de inibidor de fator VIII e IX. A quantificação dos inibidores consiste no método de Bethesda, a unidade de Bethesda é calculada através da divisão da percentagem de fator no plasma do doente pela percentagem de fator do *pool* de plasma, e multiplicar por 100. Uma Unidade de Bethesda é definida como a quantidade de inibidor capaz de neutralizar 50% de uma unidade de fator (40). Na Figura 3 encontra-se descrito como se efetua o processo de preparação da amostra para pesquisar inibidores.

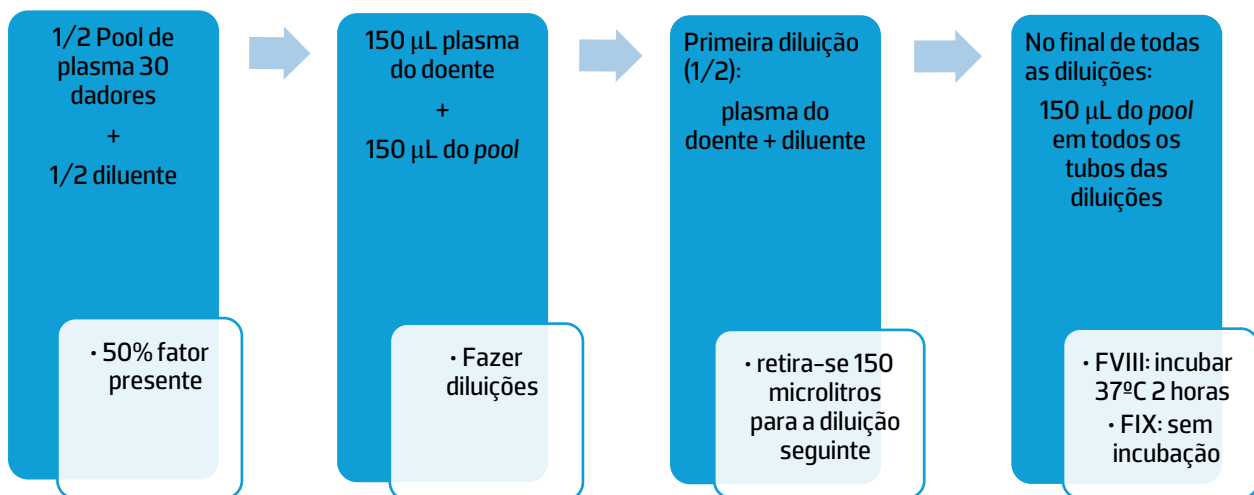


Figura 3- Processo da pesquisa de inibidores

Inicialmente, com um *pool* de plasma de 30 dadores efetua-se uma diluição de 1/2, com 150 µL do *pool* e 150 microlitros de diluente, de modo a se obter cerca de 50% do fator presente. De seguida, realizam-se as diluições de 1/2, 1/4, 1/8, 1/6 e assim sucessivamente. No caso de ser um doente com quantificações anteriores do título de inibidor, vê-se qual foi a diluição onde ele apresentou inibidor e realiza-se todo o processo até à diluição seguinte à anteriormente registada. Se for um doente novo, executam-se algumas diluições e se necessário realizam-se mais. No final das diluições, adiciona-se 150 µL do *pool* em todos os tubos que são posteriormente incubados a 37°C durante 2 horas para a quantificação residual do fator VIII. No caso do inibidor do fator IX não é necessário o passo de incubação.

Após este processo, efetua-se o doseamento do fator VIII ou IX, utilizando-se os mesmos reagentes, referidos anteriormente, que são necessários para a quantificação dos fatores. Por fim, o pretendido é a obtenção de uma percentagem de fator residual entre 25-35%, para se calcular o título de inibidor posteriormente. Para valores inferiores a 25% é necessário realizar diluições posteriores à última diluição efetuada. Pelo contrário, valores superiores a 35% é necessário realizar diluições anteriores à última efetuada. Normalmente, se o resultado obtido de fator residual for superior a 80% considera-se ausência de inibidor.

No final, converte-se a percentagem obtida para Unidades de Bethesda e posteriormente multiplica-se o fator de diluição pelo resultado obtido, no caso de se ter efetuado diluições.

## 6. Avaliação global da coagulação



A avaliação global da coagulação pode ser realizada através da tromboelastrometria que permite uma avaliação do processo inicial do coágulo, da sua formação e estabilidade, utilizando sangue total citratado (16).

### **6.1. Tromboelastrometria**

A tromboelastrometria é um teste de coagulação viscoelástico que permite obter uma visão geral mais abrangente da coagulação de cada doente em comparação com os testes de coagulação usados na rotina. O ROTEM surgiu como uma ferramenta de *point of care* para orientar na retoma da hemostasia de doentes com hemorragias. Este fornece uma avaliação global e rápida (10–30 minutos) acerca da velocidade inicial na coagulação, cinética do crescimento do coágulo, estabilidade e lise do mesmo (45).

Inicialmente, coloca-se o tubo da amostra, com sangue total citratado, na zona de aquecimento do ROTEM e identifica-se amostra com o número do processo, número da requisição e nome do doente. Existem 5 painéis disponíveis, nomeadamente o INTEM, EXTEM, FIBTEM, APTEM e HEPTEM, sendo que os três primeiros são sempre efetuados mudando o quarto painel dependendo da situação em que o doente se encontra. O APTEM é realizado em doentes politraumatizados e o HEPTEM em doentes que se encontram sob o efeito da heparina (45).

O reagente INTEM permite avaliar a via intrínseca, contendo ácido elágico na sua constituição, o EXTEM contém fator tecidual permitindo avaliar a via extrínseca, o FIBTEM possui um inibidor de plaquetas denominado citocalasina D permitindo avaliar a contribuição do fibrinogénio para a formação do coágulo, o APTEM avalia a fibrinólise do coágulo possuindo um inibidor da fibrinólise denominado aprotinina, por último o HEPTEM deteta a presença de heparina e o seu efeito na coagulação contendo heparinase que inibe a heparina presente no sangue e obtém-se o tempo de coagulação sem a mesma interferir (46). É também utilizado um reagente denominado STAR-TEM que é um ativador da coagulação, uma vez que contém cálcio, sendo usado conjuntamente com os reagentes.

## **7. Monitorização da Terapêutica Anticoagulante**

Os anticoagulantes parentéricos monitorizados no Laboratório de Trombose e Hemostase são, rotineiramente, a heparina não fracionada ou a heparina de baixo peso molecular ou fondaparinux. Os anticoagulantes orais monitorizados são a varfarina ou sintrom, que são antagonistas da vitamina K, através do INR.



No entanto, os novos anticoagulantes orais (NOACs) também pertencem aos anticoagulantes orais e são doseados apenas quando o doente necessita de cirurgia, manobras invasivas ou na presença de hemorragia. Os NOACs dividem-se em inibidores diretos do fator X ativado nomeadamente o apixabano, rivaroxabano, edoxabano, que são monitorizados através do teste anti-X ativado e inibidores diretos do fator II ativado (trombina), o dabigatrano, monitorizado através do teste de ecarina (47).

### **7.1. Anatagonistas da vitamina K**

A varfarina é um anticoagulante eficaz para a prevenção primária e secundária do tromboembolismo venoso. A dosagem da varfarina é ajustada para se obter o INR ideal, uma vez que variações genéticas no metabolismo, fatores ambientais nomeadamente medicamentos, dieta e doenças concomitantes levam a variações na resposta da varfarina, sendo necessário uma monitorização regular da sua dosagem de modo a manter o INR dentro do intervalo terapêutico (48).

### **7.2. Heparinas**

A heparina não fracionada ou de baixo peso molecular são anticoagulantes indiretos que potencializam a antitrombina, promovendo a sua capacidade de inativar a trombina e o fator X ativado. Estas são monitorizadas através da realização do aPTT ou do teste anti-X ativado quando o aPTT é indoseável devido a elevadas quantidades de heparina (48).

O teste anti-X ativado necessita do kit *STA®-Liquid Anti-Xa* que contém dois reagentes, o reagente 1 com um substrato cromogénico e o reagente 2 com fator X ativado bovino. O teste baseia-se no método cromogénico onde o fator X ativado adicionado à mistura plasma da amostra-substrato leva à hidrólise do substrato pelo fator X ativado e, por fim, ocorre inibição desse fator pelo complexo heparina/Fondaparinux-antitrombina ou diretamente pelos NOACs. Após algum tempo até a reação de competição atingir o ponto de equilíbrio, a absorvância medida é inversamente proporcional à concentração do anticoagulante presente (49,50).

#### **7.2.1. Anticorpos anti-heparina**

A trombocitopenia induzida pela heparina (HIT) é a complicação imune não hemorrágica clinicamente mais relevante resultante do tratamento com heparina, provocada por anticorpos contra os complexos do fator plaquetário 4 (PF4) e heparina. Quando existe a presença desses anticorpos nos



doentes, estes desenvolvem um estado hipercoagulável profundo provocado por anticorpos ativadores celulares que promovem a produção de trombina (51).

Para isto utiliza-se o teste rápido *STic Expert® HIT* da *Stago*, onde se adiciona a amostra de plasma ou soro no local apropriado da cassete e, de seguida, adiciona-se o tampão reagente. Neste teste, o tampão força a amostra a migrar através da membrana de nitrocelulose da unidade de teste e após 10 minutos lê-se o resultado obtido (52).

Este teste utiliza um tampão reagente composto por complexos PF4/polianióes ligados à biotina e uma membrana contendo nanopartículas de ouro revestidas com anticorpos anti-biotina, bem como IgG de cabra anti-humana imobilizada na linha de teste. No final do teste se obtivermos um resultado positivo para a presença de anticorpos anti-heparina é necessário realizar um teste confirmatório, manualmente, através do método de ELISA (52).



### 7.3. Anticoagulantes orais diretos

O apixabano, rivaroxabano, edoxabano e dabigatrano são anticoagulantes diretos utilizados na prevenção de trombose em eventos cardiovasculares severos. Estes são agentes relativamente novos que demonstram serem tão ou mais eficazes e seguros em relação aos padrões anteriores de terapêutica, nomeadamente os anticoagulantes antagonistas da vitamina K ou heparinas de baixo peso molecular, na redução do risco de complicações tromboembólicas com igual ou menor risco de hemorragia (47).

Os primeiros três são monitorizados através da realização do teste do anti-Xa, tal como nas heparinas. No entanto, o dabigatrano é monitorizado através do teste de ecarina, efetuado com o Kit STA®-ECAII. Para o doseamento destes fármacos, utiliza-se também o tampão Owren-koller adicionalmente aos restantes reagentes. O kit para a medição de dabigatrano possui três reagentes, o reagente 1 com protrombina humana, o reagente 2 com substrato cromogénico e o reagente 3 com ecarina, sendo necessário realizar a hidratação do primeiro e terceiro (53).

O método deste teste baseia-se na clivagem da protrombina pela ecarina, uma metaloprotease do veneno da víbora *Echis carinatus*. Os produtos obtidos clivam o substrato cromogénico levando à libertação de paranitroanilina. Esta clivagem é inibida de uma forma dependente da concentração, pelos inibidores diretos da trombina, quando presentes no plasma da amostra. A quantidade libertada de paranitroanilina é quantificada a 405 nm é inversamente proporcional à quantidade de Dabigatrano presente no plasma (47,53).

## 8. Controlo de qualidade

Diariamente, efetuam-se os controlos de qualidade em todos os equipamentos de modo a serem controlados os reagentes necessários para a realização dos diferentes testes, sendo que para cada teste existe um nível normal e um patológico. Para o estudo sumário da coagulação, INR e aPTT FS, os controlos são efetuados a cada 12 horas, devido a uma menor estabilidade dos reagentes. Para os restantes testes realiza-se o controlo de qualidade a cada 24 horas.

Quando ocorre a mudança de lote de um dos reagentes necessários para um determinado teste, tem de se efetuar sempre uma calibração com os calibradores apropriados do reagente em que ocorreu a mudança, seguindo-se o controlo de qualidade.



No caso do FvW é necessária realizar uma calibração quando há uma mudança de lote dos *triggers*, além da mudança do lote dos reagentes. Excetuam-se os reagentes necessários para o doseamento da proteína S funcional que são calibrados sempre que é realizada a sua medição.

Todos os controlos de qualidade são reconstituídos com água desionizada, ficando à temperatura ambiente durante 30 minutos e só depois estão aptos a serem utilizados.

O controlo de qualidade externo é um tipo de controlo que fornece aos laboratórios participantes amostras “cegas”, e estes realizam os ensaios e enviam os resultados, recebendo informações acerca do seu desempenho.

O *NEQAS UK* é realizado bimensalmente, onde se atribui um painel com os testes a realizar de modo aleatório, nomeadamente aPTT, TP, INR, fibrinogénio, fatores da coagulação, antigénio do FvW e rastreio de trombofilia.

O *ECAT Foundation* é realizado trimestralmente, sendo efetuados os testes indicados pela entidade externa, nomeadamente anti-trombina III, proteínas C e S, RPCa, pesquisa de inibidor lúpico, D-dímeros, quantificação dos fatores da via intrínseca, extrínseca e FvW.

## 9. Manutenções

Cada equipamento possui um menu onde é possível observar-se quais as manutenções necessárias diariamente bem como as semanais e mensais.

No STAR MAX, efetua-se diariamente uma lavagem com a solução de lavagem durante 10 minutos. Realiza-se a lavagem dos poços com lixívia diluída para lavagem das agulhas 1 e 2 e com ácido clorídrico para a agulha 3, uma vez que esta fica com resíduos do reagente *Thromborel@ S*, e de seguida, a purga das agulhas.

Todos os dias de manhã, efetua-se o *backup* dos resultados dos controlos de qualidade e das amostras e guarda-se numa pasta no computador e semanalmente é feita uma gravação dos dados.

No CS-5100, diariamente executa-se na manutenção uma *rinse probe*, descarte das cuvetes usadas, verificação e descarte dos fluídos presentes na tampa, descarte dos resíduos líquidos e desliga-se o equipamento. Semanalmente, efetua-se a limpeza do equipamento e lavagem do depósito de lavagem. Todos os dias, ao fim do dia, guardam-se os resultados dos controlos de qualidade e amostras.

No BCS-XP, guardam-se os resultados dos controlos de qualidade e amostras diariamente e também se executa a manutenção diária que consiste na lavagem do sistema quando se desliga o



equipamento e verificação do bom funcionamento das agulhas, ao fim do dia. Na manutenção semanal efetua-se a limpeza da superfície do equipamento e das agulhas.

No ACL AcuStar®, realiza-se a manutenção diária que consiste na limpeza das agulhas com álcool a 70% e as manutenções semanais.

No INNOVANCE-PFA200 é realizada a manutenção quando requisitada no equipamento, sendo diariamente necessário realizar-se o *self test* e semanalmente efetua-se a remoção, limpeza e instalação do *O-ring*.

## 10. Conclusão

O presente relatório de estágio permitiu descrever, de forma sistematizada, as metodologias laboratoriais, os equipamentos utilizados, os testes realizados, bem como os procedimentos de controlo de qualidade e as manutenções técnicas implementadas de forma rotineira no setor de Trombose e Hemostase.

A experiência adquirida durante o estágio contribuiu significativamente para o aprofundamento de competências técnicas e científicas nesta área, proporcionando uma compreensão integrada dos procedimentos laboratoriais, desde a receção e validação das amostras até à execução, interpretação e validação analítica dos resultados. Adicionalmente, permitiu consolidar o conhecimento sobre os princípios e importância do controlo de qualidade interno e externo, essenciais para garantir a fiabilidade e a rastreabilidade dos resultados laboratoriais.

Este estágio representou, assim, uma oportunidade valiosa de aplicar conhecimentos teóricos em contexto real de trabalho, reforçando a formação profissional e académica na área das Análises Clínicas e Saúde Pública, com especial enfoque na Hemostase.



## Capítulo II- Projeto

### 1. Introdução

A fibrilação auricular (FA) é a arritmia cardíaca mais comum, caracterizada por uma atividade elétrica auricular irregular e desordenada que suprime o ritmo sinusal normal. A FA representa um importante fator de risco para o acidente vascular cerebral (AVC), insuficiência cardíaca e mortalidade (54). Posto isto, a FA está associada a uma série de consequências tromboembólicas, nomeadamente lesões cerebrais subclínicas, que podem levar a demência vascular, e tromboembolismo em qualquer órgão, havendo uma contribuição de todos estes fatores para um maior risco de mortalidade devido a FA (55).

O risco de AVC ou outros eventos tromboembólicos aumenta cinco vezes em doentes com FA, sendo esta responsável por mais de 15% de todos os AVC nos Estados Unidos e para sua prevenção é recomendada a toma de anticoagulantes (56). O AVC é a principal causa de morte e incapacidade por doenças cardiovasculares em Portugal, sendo este o motivo pelo qual é importante a sua prevenção nomeadamente com a prevenção do tromboembolismo na FA (57). Segundo as ESC *guidelines*, na Europa a prevalência estimada de FA em adultos é de 2-4% e preve-se um aumento de 2 a 3 vezes, devido ao aumento da esperança média de vida da população e de uma maior procura de casos de FA não diagnosticados (58). Em Portugal, a prevalência de FA corresponde a 2.5%, segundo o estudo FAMA (59). O envelhecimento é um fator de risco relevante para a FA, tal como o crescente impacto de outras comorbidades, incluindo hipertensão, diabetes mellitus, insuficiência cardíaca, doença arterial coronária, doença renal crónica, obesidade e apneia obstrutiva do sono. Os fatores de risco capazes de serem modificados contribuem para o desenvolvimento e progressão da FA (58).

As decisões clínicas em torno da terapêutica para prevenção de AVC em doentes com FA devem ter em conta os riscos de AVC isquémico, os riscos de hemorragia com o tratamento, o benefício clínico e as preferências dos doentes. Os índices de risco de hemorragia mais estudados (HAS-BLED) não estabelecem uma diferenciação significativa entre doentes com e sem hemorragia. A tomada de decisões clínicas é complicada porque incluem vários fatores clínicos que aumentam os riscos de AVC e hemorragia (por exemplo, idade, hipertensão, doença renal e AVC prévio), o que torna difícil estabelecer um equilíbrio entre os benefícios e os riscos da anti coagulação, uma vez que os mesmos fatores de risco também predizem um maior risco de AVC. Em geral, a determinação do risco trombótico é reforçada com a inclusão do índice CHA2DS2-VASc (insuficiência cardíaca congestiva, hipertensão, idade >75 anos, diabetes, AVC/ataque isquémico transitório/tromboembolismo). O índice CHA2DS2-VASc é



considerado o índice mais válido, tendo sido usado para comprovar a eficácia da maioria das terapêuticas (60).

Até 2008, os anticoagulantes orais antagonistas da vitamina K, nomeadamente a varfarina, eram os únicos aprovados pela FDA para a prevenção de AVC. Após 2008, vários NOACs têm vindo a ser utilizados tanto nos Estados Unidos como na União Europeia, uma vez que demonstram ser, pelo menos, tão eficazes e seguros como a varfarina, principalmente para a profilaxia de AVC em doentes com FA não valvular como também para profilaxia e terapêutica de tromboembolismo venoso (TEV) (56,61). Além disso, as ESC *guidelines* referem que os NOACs devem ser utilizados como terapêutica de primeira linha uma vez que permitem um equilíbrio entre a prevenção de tromboembolismo e a preservação da hemostasia, tal como a varfarina, permitindo uma prescrição mais abrangente dos mesmos sem necessidade de monitorização (55).

Desde 1950, a varfarina tem sido usada como primeira linha na terapêutica da FA até ao aparecimento dos NOACs. A varfarina possui uma janela terapêutica estreita baseada no INR, múltiplas interações medicamentosas e alimentares, e por isso necessita de monitorização regular. No entanto, devido ao custo da varfarina ser inferior ao dos NOACs existem diversos doentes com FA que optam pela toma do antagonista da vitamina K (60,61). Em situações urgentes, a reversão dos antagonistas da vitamina K pode ser feita através da administração de complexo protrombínico, plasma fresco congelado e vitamina K (56).

A varfarina continua a ser a terapêutica de primeira linha em doentes com FA valvular e estenose mitral reumática moderada a grave ou com válvulas cardíacas mecânicas. Como não existem evidências para o uso de NOACs na prevenção de eventos tromboembólicos em doentes com FA valvular, o seu uso é apenas recomendado em doentes com FA não valvular (60,62).

Atualmente, as lacunas atuais na evidência indicam uma necessidade de estudos em subgrupos nomeadamente com comorbilidades e idosos. Existe uma lacuna na evidência relativa à dose ideal de NOACs em grupos específicos, incluindo aqueles com doença renal crónica leve a moderada, com índice de massa corporal muito baixo/alto e doentes sob medicação com alto risco de interação metabólica. Além disso, verifica-se que não há evidências suficientes disponíveis relativa à terapêutica anticoagulante oral em idosos, doentes vulneráveis polimedicados, com comprometimento cognitivo/demência, hemorragia recente, HIC anterior, insuficiência renal grave em fase terminal, insuficiência hepática, cancro ou obesidade grave. Nos idosos, a troca de antagonistas da vitamina K para



NOACs está associada a um aumento do risco de hemorragia, mas as razões pelas quais isso acontece não são claras (55,58).

### **1.1. Anticoagulantes orais diretos**

Os NOACs dividem-se em inibidores diretos do fator II ativado (trombina) ou inibidores diretos do fator X ativado. no primeiro grupo insere-se o dabigatrano, responsável pela formação de trombina através da inibição da conversão de fibrinogénio em fibrina, realizada pela trombina, e no segundo grupo inserem-se o apixabano, rivaroxabano e edoxabano que bloqueiam o local ativo do fator X ativado. Todos os NOACs não requerem monitorização através de INR visto que a sua dose diária de toma é fixa, apresentam poucas interações medicamentosas e um início de ação rápido com uma ampla janela terapêutica (56,61). Se o doente toma dabigatrano utiliza-se o Idarucizumab (anticorpo monoclonal), aprovado pela EMA e FDA, para reverter totalmente o seu efeito anticoagulante e no caso dos inibidores diretos do fator X ativado usa-se o Andexanet alfa (proteína recombinante do fator X ativado) aprovado pela FDA (60,63,64).

Os NOACs foram desenvolvidos para contornar as desvantagens da varfarina, sendo atualmente recomendados como terapêutica de primeira linha para a maioria dos doentes com FA (60).

Ao longo do estágio efetuado na ULS São João, no Laboratório de Trombose e Hemostase, verificou-se um aumento na frequência de doseamento de NOACs e, por este motivo, considerou-se relevante realizar uma revisão sistemática sobre o efeito dos NOACs e varfarina nos doentes com FA.

### **1.2. Objetivos e Finalidade**

O objetivo principal deste estudo visa em recolher e sistematizar evidência disponível sobre os efeitos adversos dos NOACs comparativamente à varfarina, em doentes com FA. O objetivo específico consiste em comparar a frequência e a natureza dos efeitos adversos associados a ambos os grupos terapêuticos, incluindo eventos tromboembólicos e hemorrágicos.

Este estudo pretende disponibilizar informação concreta e baseada em estudos científicos atualizados relativa ao perfil de segurança dos NOACs em comparação com a varfarina em doentes com FA, com foco em eventos adversos relevantes como hemorragia major, hemorragia intracraniana (HIC), hemorragia gastrointestinal (HGI). Visa ainda apoiar a tomada de decisão clínica na escolha do anticoagulante mais adequado para doentes com FA, tendo em conta o risco de eventos adversos e orientar futuras investigações clínicas sobre segurança e eficácia dos NOACs em diferentes subgrupos populacionais (por exemplo, idosos).



## 2. Metodologia

Para esta revisão sistemática foram seguidas as *guidelines* PRISMA (65). A pesquisa da literatura foi realizada na *PubMed*, utilizando-se a seguinte *query*: *Apixaban OR Edoxaban OR Rivaroxaban OR Dabigatran AND Warfarin AND Atrial Fibrillation*.

A pesquisa efetuada na *Web of Science*, foi executada com os termos *NOACs AND Atrial Fibrillation AND Warfarin*.

Para a seleção dos artigos a incluir no estudo foram estabelecidos critérios de inclusão nomeadamente, o tempo (2019–2024), doentes com FA, exclusivamente, sob TA (varfarina ou NOACs) e apenas os artigos com texto integral disponível em inglês. Os critérios de exclusão definidos foram artigos relativamente a outros fármacos anticoagulantes, artigos que relacionem outros tipos de patologias (obesidade, doenças renais, diabetes e outros tipos de doenças cardiovasculares) com a FA ou relatados isoladamente, artigos sobre intervenções cirúrgicas cardiovasculares e artigos de revisão e meta-análise.



#### 4. Resultados

A aplicação da *query* nas diferentes bases de dados resultou em 907 artigos científicos. Após a eliminação de todos os artigos de revisão, os restantes foram compilados numa base de dados utilizando o software *Mendeley Desktop*. De seguida, os títulos e os resumos foram analisados de acordo com os critérios de inclusão e exclusão, referidos anteriormente, e após a leitura integral dos artigos elegíveis foram incluídos nesta revisão sistemática 43 artigos (Figura 4). Para o tratamento dos resultados observados em cada artigo, foi criada uma tabela de Excel com informações do: autor, ano, tipo de estudo, amostra (dimensão amostral e idade), terapêutica anticoagulante, resultados e conclusões.

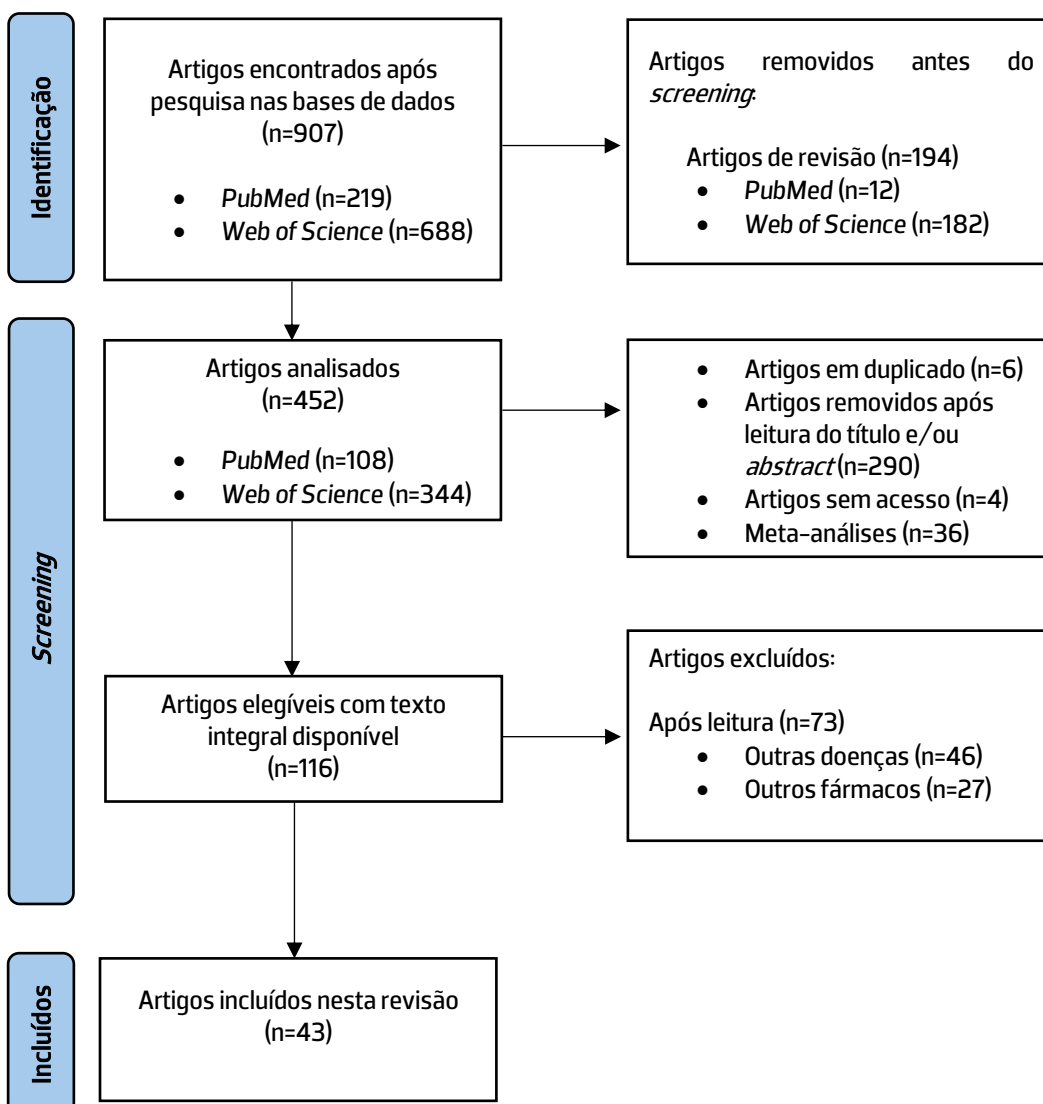


Figura 4- Fluxograma PRISMA para seleção dos estudos relevantes



Os *outcomes* mais frequentemente obtidos nos artigos relativamente aos efeitos adversos incluem AVC isquémico/embolia sistémica, hemorragias major em diversos locais do corpo e ainda, mas em menor número, eventos cardiovasculares severos.

#### 4.1. Caracterização demográfica da amostra

Em relação ao sexo dos doentes, nos 43 artigos selecionados para esta revisão sistemática, 6 (13,95%) deles não têm essa informação disponível. Dos restantes 37 artigos verificou-se que em 12 (27,91%) a maioria dos doentes são do sexo feminino, em 23 (53,49%) a maioria são do sexo masculino e 2 artigos (4,65%) têm igual número de indivíduos do sexo masculino e feminino.

Dos artigos incluídos neste estudo, obtiveram-se 3 (6,98%) sem especificação das idades dos indivíduos. A maioria dos estudos incluídos (27; 62,79%) englobaram adultos com idade superior a 18 anos, havendo pequenas variações nos critérios etários iniciais ( $\geq 18$ ,  $\geq 20$ ,  $\geq 21$  anos). Um subconjunto de estudos concentrou-se em doentes mais idosos, abrangendo idades a partir dos 65, 75, 80 ou 85 anos. Apenas 1 estudo (2,33%) limitou-se especificamente à faixa etária 70–86 anos e outro (2,33%) ao estudo de doentes com idade igual ou superior a 51 anos. Estes dados evidenciam que a maioria dos estudos foca-se em adultos, embora exista uma representação relevante dos grupos geriátricos, frequentemente associados a um maior risco trombótico e hemorrágico.

Verificou-se que nos estudos que incluíram doentes com idade igual ou superior a 18 anos, 12 dos 17 (70,59%) artigos obtiveram melhores resultados com os NOACs do que com o uso de varfarina, ou seja, menor risco de ocorrência de eventos tromboembólicos e hemorrágicos. Os 5 (29,41%) artigos restantes apresentaram resultados semelhantes com o tratamento tanto com NOACs ou varfarina.

Nos estudos com doentes com idade igual ou superior a 20 anos, registou-se de forma geral uma redução do risco de ocorrência de hemorragia major, AVC isquémico e mortalidade.

Nos estudos com doentes com idade igual ou superior a 21 anos existem resultados divergentes. No estudo de *Tiew et al* (2020), as taxas de AVC e hemorragia major foram semelhantes entre NOACs e varfarina. No estudo de *Bradley et al* (2020), o apixabano mostrou menor risco de AVC isquémico, HGI e HIC. (66,67).

No único artigo referente a doentes sob tratamento com NOACs, com idade igual ou superior a 51 anos, *Milentijevic et al* (2021) verificaram uma melhor prevenção de AVC com rivaroxabano versus varfarina, independentemente do seu grau de gravidade (68).



Nos estudos com doentes com idade igual ou superior a 60 anos, *Chen et al (2024)* demonstraram que a varfarina, rivaroxabano e dabigatrano conseguiram prevenir de uma maneira eficaz a ocorrência de trombose em doentes idosos com FA, havendo melhores resultados com os NOACs, visto que apresentaram taxas mais baixas de eventos hemorrágicos (69).

Nos estudos com doentes com idade igual ou superior a 65 anos, os NOACs demonstraram maior eficácia na prevenção de AVC e mortalidade. Contudo, alguns estudos apontaram um risco aumentado de HGI na TA com dabigatrano. As comparações de risco hemorrágico entre NOACs e varfarina foram variáveis (70).

Na faixa etária entre 70–86 anos, *Qazi et al (2021)* demonstraram que os preditores de hemorragia major e os seus subtipos foram semelhantes entre os usuários de NOACs e varfarina (71).

Nos doentes com idade igual ou superior a 75 anos, Os NOACs foram associados a menor risco de AVC/embolismo sistémico e HIC, embora com resultados heterogéneos quanto à hemorragia major (72).

Nos doentes com 80 anos ou mais, foi observada uma redução de eventos tromboembólicos, hemorragia major e mortalidade com NOACs, ainda que a hemorragia major apresentasse variabilidade entre estudos (73,74). Identificaram também que os tratamentos com varfarina bem controlada, tal como com NOACs, possuíam resultados de eficácia e segurança semelhantes (75).

Relativamente aos doentes com 85 anos ou mais, *Bimbo Diaz et al (2024)* demonstraram que os NOACs foram associados a um risco semelhante ou inferior de AVC isquémico/eventos embólicos sistémicos e com um risco menor de HIC e HGI, particularmente com edoxabano e apixabano, face à varfarina (76).

## **4.2. NOACs em estudo**

Dos artigos incluídos nesta análise que comparam os efeitos adversos associados à terapêutica anticoagulante com antagonistas da vitamina K (nomeadamente varfarina) e com anticoagulantes orais diretos (NOACs), verificou-se uma distribuição heterogénea quanto aos fármacos avaliados. Em 2 estudos (4,65%) foi analisada a comparação entre o rivaroxabano e dabigatrano versus varfarina; 14 estudos (32,56%) avaliaram os 4 principais NOACs: apixabano, rivaroxabano, dabigatrano e edoxabano; 22 estudos (51,16%) compararam apixabano, rivaroxabano e dabigatrano com a varfarina; 2 (4,65%) focaram-se apenas no apixabano; 2 (4,65%) no rivaroxabano e 1 (2,33%) no dabigatrano.



Relativamente aos artigos que analisaram a comparação entre rivaroxabano e dabigatrano versus varfarina (Tabela 5), os autores *Chen et al (2024)* relataram taxas menores de eventos hemorrágicos ou trombóticos com o uso dos NOACs, tal como *Zhao et al (2024)* cujos doentes sob TA com dabigatrano ou rivaroxabano demonstraram menor incidência de eventos hemorrágicos, ou menor incidência de eventos cardiovasculares major e AVC isquémico, respetivamente (69,77).

Tabela 5- Comparação de efeitos adversos em doentes sob terapêutica anticoagulante oral com NOAC (rivaroxabano e dabigatrano) versus varfarina

Número	Autores (Ano)	Tipo de estudo	Amostra	Terapêutica anticoagulante	Resultados	Conclusão
1	Cheng Chen et al (2024)	Estudo retrospectivo	180 doentes com FA Idade ≥ 60 anos	varfarina (57) NOACs (123): rivaroxabano (61) dabigatrano (62)	<u>Segurança</u> Reações adversas hemorrágicas: 8 casos, 14,04% - varfarina 3 casos, 4,92% - rivaroxabano 2 casos, 3,23% - dabigatrano	Reduzidas taxas de eventos hemorrágicos nos doentes sob TA com NOACs.
2	Yue Zhao et al (2024)	Estudo coorte retrospectivo	806 doentes com FA Idade ≥ 18 anos	varfarina (300) NOACs (506): rivaroxabano (203) dabigatrano (303)	<u>Segurança</u> 122 (15,1%) eventos hemorrágicos: 58 (19,3%) doentes com varfarina 31 (15,3%) doentes com rivaroxabano 33 (10,9%) doentes com dabigatrano. <u>Eficácia</u> 33 (4,1%) doentes com AVC isquémico, 14 (4,7%) com varfarina, 7 (3,5%) com rivaroxabano e 12 (4,0%) com dabigatrano 87 eventos cardiovasculares, 41 (16,7%) com varfarina, 15 (7,4%) com rivaroxabano e 31 (10,2%) com dabigatrano.	Menor incidência de eventos hemorrágicos nos doentes sob TA com dabigatrano  Menor incidência de eventos cardiovasculares major e AVC isquémico nos doentes sob TA com rivaroxabano

Os artigos relacionados com o uso dos 4 NOACs versus varfarina (Tabela 6) demonstraram que os NOACs apresentam um menor número de ocorrências de eventos hemorrágicos ou trombóticos, de forma geral, tal como menor mortalidade. No entanto, *Akgun et al (2021)* relataram resultados semelhantes entre os doentes tratados com varfarina ou NOACs, contudo recomendaram a TA com NOACs. *Aktan et al (2023)* referiram que o uso de varfarina com *Time in Therapeutic Range (TTR)* ideal é tão eficaz e seguro como o uso dos NOACs. Por outro lado, *Nam et al (2024)* mostraram que os doentes tratados com NOACs de baixa dose não diferiram dos tratados com varfarina tanto na ocorrência de AVC isquémico, embolia sistémica e grandes eventos hemorrágicos, mas os doentes tratados com NOACs de dose padrão foram superiores aos doentes tratados com varfarina em todos os resultados (75,78,79).



Tabela 6- Comparação de efeitos adversos em doentes sob terapêutica anticoagulante oral com NOAC versus varfarina

Número	Autores (ano)	Tipo de estudo	Amostra	Terapêutica anticoagulante	Resultados	Conclusão
3	Meng-Tsang Hsieh et al (2023)	Estudo coorte retrospectivo	3759 doentes com FA Idade ≥ 18 anos	varfarina (208)  NOACs (670): apixabano (212) dabigatrano (159) edoxabano (68) rivaroxabano (231)	<p><u>Efeitos adversos ocorridos:</u> AVC isquémico recorrente (84, 9.6%) HIC/hemorragia subaracnóide (51, 5.8%) AVC fatal recorrente (30, 3.4%) Eventos cardiovasculares major (164, 18.7%) Morte (218, 24.8%)</p> <p><u>Efeitos adversos ocorridos com a transição para qualquer NOACs:</u> Risco reduzido de 69- 77% de evento cardiovascular major. Índice de risco ajustado: 0.25, 95% IC, 0.16-0.39 apixabano 0.23, 95% IC 0.14-0.37 dabigatrano 0.23, 95% IC 0.09-0.60 edoxabano 0.31, 95% IC 0.21-0.45 rivaroxabano Risco reduzido de 69-83% de resultados compostos. Índice de risco ajustado: 0.25, 95% IC, 0.18-0.35 apixabano 0.17, 95% IC 0.11-0.25 dabigatrano 0.31, 95% IC 0.17-0.56 edoxabano 0.31, 95% IC 0.23-0.41 rivaroxabano</p>	Em doentes que sofreram AVC sob TA com NOACs, a substituição por outro NOAC, em vez da transição para um antagonista da vitamina K, foi associada a menores efeitos adversos
4	Shun Kohsaka et al (2019)	Estudo observacional retrospectivo não intervencional	73 989 doentes com FA não valvular Idade ≥18 anos	varfarina (15 902)  NOACs (58 087): apixabano (22 336) dabigatrano (6925) edoxabano (12 262) rivaroxabano (16 564)	<p>NOACs associados a um risco significativamente menor de AVC/embolismo sistémico. Índice de risco (95% IC): 0.63 (0.524-0.759) apixabano 0.90 (0.716-1.140) dabigatrano 0.74 (0.586-0.925) edoxabano 0.74 (0.607-0.909) rivaroxabano</p> <p>NOACs associados a um risco significativamente menor de HIC major. Índice de risco (95% IC): 0.58 (0.452-0.757) apixabano 0.42 (0.283-0.637) dabigatrano 0.60 (0.427-0.836) edoxabano 0.52 (0.379-0.702) rivaroxabano</p> <p>Apixabano associado a um risco significativamente menor de HGI major. Índice de risco (95% IC): 0.76 IC (0.579-0.987) apixabano 0.92 (0.655-1.286) dabigatrano 0.83 (0.602-1.158) edoxabano 0.92 (0.693-1.213) rivaroxabano</p>	Em doentes com FA não valvular tratados principalmente com NOACs, os riscos de AVC/embolismo sistémico e hemorragia major foram significativamente menores com NOACs versus varfarina.



Tabela 7- Comparação de efeitos adversos em doentes sob terapêutica anticoagulante oral com NOAC versus varfarina (continuação)

Número	Autores (ano)	Tipo de estudo	Amostra	Terapêutica anticoagulante	Resultados	Conclusão
5	Soonil Kwon et al (2021)	Estudo coorte observacional retrospectivo	42 048 doentes com FA e hemorragia gastrointestinal prévia  Idade ≥ 20 anos	varfarina (17 267)  NOACs (24781): rivaroxabano (9539) dabigatran (4358) apixabano (6404) edoxabano (4480)	<p><u>AVC isquémico</u>: NOACs com risco menor 39% do que a varfarina (índice de risco: 0.608, 95% IC 0.543–0.680)</p> <p><u>Hemorragia maior</u>: NOACs com risco menor 27% do que a varfarina (0.731, 95% IC 0.642–0.832)</p> <p><u>Ambos outcomes</u>: NOACs com risco menor 34% do que a varfarina (índice de risco: 0.661, 95% IC 0.606–0.721)</p> <p><u>Eventos para todos os outcomes secundários</u>: NOACs foram associados a taxas significativamente mais baixas</p> <p><u>Morte por todas as causas e hemorragia maior</u>: NOACs com risco menor de 18% que a varfarina, exceto para HGI fatal. Índices de risco (95% IC): 0.464; 95% IC 0.346–0.618 HIC 0.827; 95% IC 0.714–0.958 HGI 1.152; 95% IC 0.539–2.514 HGI fatal</p>	Os NOACs demonstraram um risco menor de AVC isquémico e hemorragia maior do que a varfarina entre doentes com FA com hemorragia gastrointestinal anterior. Associados a menores taxas de mortalidade relacionadas com cada outcome clínico, em comparação com a varfarina.
6	Komsing Methavigul et al (2023)	Estudo prospetivo	2568 doentes com FA não valvular  Idade ≥ 18 anos	varfarina: 2340 (91,1%)  NOACs: 228 (8,9%)	<p><u>Eficácia</u> 305 doentes sob varfarina (13,0%) e 21 sob NOACs (9,2%) com um aumento dos mesmos na varfarina (índice de risco: 1.54; 95% IC 0.99–2.83) e com aumento de morte por todas as causas (índice de risco: 1.71; 95% IC 1.03–2.40).</p> <p><u>Segurança</u> 155 doentes sob varfarina (6,6%) e 11 sob NOACs (4,8%), sem diferença significativa entre ambos (índice de risco: 1.50; 95% IC 0.81–2.76).</p> <p><u>Outcomes secundários</u>: doentes sob varfarina tinham significativamente maior ocorrência do que aqueles sob NOACs (índice de risco: 1.74; 95% IC 1.01–2.99).</p>	Doentes com FA sob varfarina apresentaram uma taxa significativamente maior de morte cardiovascular ou AVC isquémico/embolia sistémica ou hemorragia maior em comparação com aqueles tratados com NOACs



Tabela 8- Comparação de efeitos adversos em doentes sob terapêutica anticoagulante oral com NOAC versus varfarina (continuação)

Número	Autores (ano)	Tipo de estudo	Amostra	Terapêutica anticoagulante	Resultados	Conclusão
7	So-Ryoung Lee et al (2019)	Estudo coorte observacional retrospectivo não randomizado	116 804 doentes com FA não valvular	varfarina (25 420)  NOACs (91 383): rivaroxabano (35 965) dabigatrano (17 745) apixabano (22 177) edoxabano (15 496)	<p><u>AVC isquémico</u>: NOACs risco mais baixo que a varfarina. Índice de risco (95% IC): 0.792 (0.771-0.881) rivaroxabano   0.810 (0.711-0.922) dabigatrano 0.685 (0.602-0.779) apixabano   0.629 (0.532-0.740) edoxabano <u>HIC</u>: NOACs risco mais baixo que a varfarina. Índice de risco (95% IC): 0.716 (0.585-0.876) rivaroxabano   0.448 (0.332-0.597) dabigatrano 0.674 (0.530-0.852) apixabano   0.375 (0.254-0.537) edoxabano <u>HGI</u>: NOACs risco mais baixo que a varfarina. Índice de risco (95% IC): 0.803 (0.701-0.921) rivaroxabano   0.697 (0.585-0.828) dabigatrano 0.560 (0.469-0.666) apixabano   0.630 (0.510-0.774) edoxabano <u>Hemorragia maior</u>: NOACs risco mais baixo que a varfarina. Índice de risco (95% IC): 0.778 (0.695-0.872) rivaroxabano   0.624 (0.537-0.724) dabigatrano 0.600 (0.520-0.691) apixabano   0.556 (0.462-0.665) edoxabano <u>AVC isquémico com hemorragia maior</u>: NOACs risco mais baixo que a varfarina. 0.784 (0.724-0.850) rivaroxabano   0.729 (0.659-0.805) dabigatrano 0.643 (0.583-0.709) apixabano   0.601 (0.530-0.680) edoxabano</p>	Os NOACs foram associados a taxas mais baixas de AVC isquémico e hemorragia maior. O apixabano e edoxabano apresentaram uma taxa mais baixa de AVC isquémico em comparação com rivaroxabano e dabigatrano. O apixabano, dabigatrano e edoxabano tiveram uma taxa mais baixa de HGI e hemorragia maior em comparação com o rivaroxabano
8	Alejandro Bimbo Diaz et al (2024)	Estudo coorte retrospectivo	89 683 doentes com FA não valvular  Idade ≥ 85 anos	Varfarina (19 761)  NOACs (69 922): edoxabano(4577) apixabano (9952) rivaroxabano (33 022) dabigatrano (22 371)	<p><u>Tromboembolismo</u>: cada NOAC com risco comparativo ou baixo do que a varfarina. <u>Hemorragia</u>: NOACs com risco baixo em comparação com a varfarina, houve diferenças entre os NOACs nos resultados de eficácia e segurança. <u>HGI</u>: edoxabano e apixabano com um risco estatisticamente significativo mais baixo. Índice de risco (95% IC): 0.27 (0.11-0.69) edoxabano   0.26 (0.11-0.59) apixabano 0.63 (0.40-1.01) rivaroxabano   0.77 (0.49-1.121) dabigatrano) <u>HIC</u>: Significativamente menor com NOACs do que com varfarina e semelhante entre eles. Índice de risco (95% IC): 0.41 (0.18-0.90) edoxabano   0.46 (0.24-0.87) apixabano 0.53 (0.33-0.87) rivaroxabano   0.51 (0.30-0.86) dabigatrano <u>AVC isquémico/eventos embólicos sistémicos</u>: semelhante ou inferior ao da varfarina, com a maior redução com uso de edoxabano. Índice de risco (95% IC): 0.68 (0.45-1.02) edoxabano   0.83 (0.59-1.16) apixabano 0.77 (0.57-1.03) rivaroxabano   0.82 (0.61-1.10) dabigatrano</p>	O risco de HGI varia entre os NOACs, enfatizando a importância da avaliação diligente do doente, seleção da dosagem e monitorização. O edoxabano emergiu como uma opção viável com um perfil de risco baixo de HGI, promovendo a sua utilização clínica contínua



9	Janekij Yamkasikorn et al (2022)	Estudo observacional retrospectivo	180 doentes com FA Idade $\geq$ 18 anos	varfarina (90) NOACs (90)	<p><u>Eventos tromboembólicos ou hemorrágicos</u>: mais frequentes ou ambos nos doentes tratados com varfarina do que tratados com NOACs (razão de probabilidade: 3.17; 95% IC 2.27–4.07).</p> <p><u>Eventos de hemorragia leve</u>: mais frequentes nos doentes sob varfarina (razão de probabilidade: 3.75; 95% IC 2.79–4.71).</p> <p>Não existe uma diferença significativa nos eventos tromboembólicos, hemorragia major ou mortalidade por todas as causas entre os 2 grupos.</p>	<p>Os doentes sob NOACs apresentaram menos eventos hemorrágicos totais ou tromboembólicos ou ambos.</p> <p>No entanto, não existe diferença significativa na frequência de eventos tromboembólicos e hemorragia major entre os 2 grupos.</p>
---	----------------------------------	------------------------------------	--	------------------------------	--	--



Tabela 9- Comparação de efeitos adversos em doentes sob terapêutica anticoagulante oral com NOAC versus varfarina (continuação)

Número	Autores (ano)	Tipo de estudo	Amostra	Terapêutica anticoagulante	Resultados	Conclusão
10	Emanuele Crocetti et al (2021)	Estudo coorte retrospectivo	8543 doentes com FA	varfarina (1104) NOACs (7439): dabigatrano 1636 rivaroxabano 1385 apixabano 2693 edoxabano 1725	<u>Mortalidade</u> : menor risco com NOACs do que com varfarina (de 25% a 49%) <u>Hospitalização por enfarte do miocárdio</u> : menor risco com NOACs do que varfarina (de 16% a 27%, estatisticamente significativa para apixabano, edoxabano e rivaroxabano) <u>AVC isquémico</u> : menor risco com NOACs do que com varfarina (de 23% a 41%, significativa para dabigatrano e apixabano). O risco de hemorragia é mais baixo em doentes tratados com rivaroxabano (33%), sem diferença significativa para os outros NOACs.	Os doentes sob NOACs mostraram uma redução significativa da mortalidade geral, internamento hospitalar por enfarte do miocárdio, AVC isquémico e hemorragia
11	Arzu Neslihan Akgün et al (2021)	Estudo retrospectivo de centro único	322 doentes com FA não valvular Idade ≥ 80 anos	varfarina (102) NOACs (220)	<u>AVC ou eventos embólicos sistémicos</u> : incidência ligeiramente maior entre os doentes sob varfarina (5,8/100 doentes-anos) do que no grupo NOACs (5,1/100 doentes-anos), mas sem diferença estatisticamente significativa. <u>Eventos hemorrágicos major</u> : taxas semelhantes entre os grupos de tratamento, onde ocorreu hemorragia major em 11 (5,0%) doentes sob NOACs e 5 (6,8%) doentes sob varfarina, sendo a HGI a causa mais comum. Ocorreu HIC em 1 (0,5%) doente sob NOACs e 3 (4,0%) doentes sob varfarina.	TA com varfarina bem controlada, e com NOACs, apresentaram resultados de eficácia e segurança semelhantes. NOACs são preferidos para a anticoagulação nestes doentes
12	Sheng-Feng Lin et al (2020)	Estudo coorte retrospectivo	82 423 doentes com FA que tiveram AVC Idade ≥ 20 anos	varfarina (42583) NOACs (39840): rivaroxabano (20687) dabigatrano (12090) apixabano (5122) edoxabano (1941)	<u>AVC recorrente</u> : NOACs demonstraram superioridade na sua prevenção em relação à varfarina (índice de risco ajustado: 0.67; 95% IC 0.63-0.71) <u>AVC isquémico</u> : NOACs foram equivalentes à varfarina na sua prevenção (índice de risco ajustado: 1.11; 95% IC 0.86-0.43) <u>AVC hemorrágico</u> : NOACs foram superiores à varfarina na sua prevenção (índice de risco ajustado: 0.64; 95% IC 0.55-0.74) Os resultados de AVC isquémico foram os mesmos para todos os tipos de AVC (índice de risco ajustado: 0.66; 95% IC 0.62-0.70)	Os NOACs foram geralmente superiores à varfarina em termos de eficácia e segurança em doentes com AVC prévio.
13	Adem Aktan et al (2022)	Estudo observacional prospectivo multicentrico	1140 doentes com FA não valvular Idade ≥ 18 anos	Varfarina (254) NOACs (886): Dabigatrano (243) rivaroxabano (393) apixabano (205) edoxabano (45)	Os grupos tratados com varfarina e NOACs durante o follow up não demonstraram diferenças entre eles, respetivamente: <u>Doença cerebrovascular isquémica/acidente isquémico transitório</u> (3,9% vs. 6,2%) <u>HIC</u> (0,4% vs. 0,5%) <u>Taxa de mortalidade num ano</u> (7,1% vs. 8,1%) <u>Taxa de mortalidade em cinco anos</u> (24% vs. 26,3%)	A varfarina com TTR eficaz é, pelo menos, tão eficaz e segura quanto os NOACs em termos de mortalidade por todas as causas e frequência de eventos cerebrovasculares entre um e cinco anos



Tabela 10- Comparação de efeitos adversos em doentes sob terapêutica anticoagulante oral com NOAC versus varfarina (continuação)

Número	Autores (ano)	Tipo de estudo	Amostra	Terapêutica anticoagulante	Resultados	Conclusão
14	Hancheol Lee et al (2023)	Estudo retrospectivo do registo de dados clínicos (CDW)	7774 doentes com FA Idade ≥ 20 anos	No grupo CDW+C: varfarina (858) e NOACs (2343)  No grupo CDW+0: varfarina (788) e NOACs (1754)	<p>No grupo CDW+C:</p> <p><u>Incidência de AVC isquémico</u>: 199 (23,2%) no grupo da varfarina e 209 (8,9%) no grupo NOACs  <u>HIC</u>: 70 doentes (8,2%) no grupo da varfarina e 61 (2,6%) no grupo NOACs.  <u>HGI</u>: 69 doentes (8,0%) no grupo da varfarina e 78 (3,3%) no grupo NOACs  <u>Mortalidade por todas as causas</u>: 439 (51,2%) no grupo varfarina e 433 (18,5%) nos NOACs</p> <p>No grupo CDW+0:</p> <p><u>Incidência de AVC isquémico</u>: 68 (8,6%) no grupo da varfarina e de 60 (3,4%) no dos NOACs  <u>HIC</u>: 25 doentes (3,2%) no grupo da varfarina e 19 (1,1%) no dos NOACs.  <u>HGI</u>: 55 (7,0%) doentes no grupo da varfarina e 83 (4,7%) nos NOACs  <u>Mortalidade por todas as causas</u>: 134 (17,0%) no grupo varfarina e 130 (7,4%) nos NOACs</p>	<p>NOACs são mais eficazes para a prevenção de AVC isquémico e redução dos efeitos colaterais hemorrágicos.</p> <p>Os doentes com FA devem ser tratados com NOACs para reduzir a incidência de AVC isquémico.</p>
15	So-Ryoung Lee et al (2019)	Estudo coorte observacional retrospectivo	5712 doentes com FA não valvular Idade ≥ 20 anos	varfarina (2434)  NOACs (3278)	<p><u>AVC isquémico</u>: em comparação com a varfarina, o uso de NOACs foi associado a um risco mais baixo (índice de risco: 0.77; 95% IC 0.61-0.97)  <u>HIC</u>: risco menor com NOACs do que varfarina (índice de risco: 0.66; 95% IC 0.47-0.92)  <u>Ambos em conjunto</u>: menor risco com NOACs (índice de risco: 0.73; 95% IC 0.60-0.88)  Em comparação com a varfarina, os NOACs foram também associados a riscos menores de:  AVC isquémico fatal (índice de risco: 0.54; 95% IC 0.32-0.89)  Morte devido a AVC isquémico+HIC (índice de risco: 0.53; 95% IC 0.34-0.81)  Morte por todas as causas (índice de risco: 0.83; 95% IC 0.69-0.99)</p> <p>No entanto, a redução do risco de HIC fatal (índice de risco: 0.47; 95% IC 0.20-1.03) com NOACs, em comparação com a varfarina, não foi estatisticamente significativa.</p>	<p>NOACs foram associados a um risco significativamente mais baixo de HIC e AVC isquémico em comparação com a varfarina.</p>
16	Ki-Woong Nam et al (2024)	Estudo coorte nacional baseado na população	21 064 doentes com FA não valvular Idade ≥ 20 anos	varfarina (2925)  NOACs (18139)	<p><u>AVC isquémico</u>: NOACs apresentaram um risco significativamente mais baixo (índice de risco ajustado: 0.89; 95% IC 0.81-0.99)  <u>AVC isquémico+embolia sistémica</u>: NOACs com risco significativamente mais baixo (índice de risco ajustado: 0.86; 95% IC 0.78-0.95)  <u>Hemorragia maior</u>: NOACs com risco significativamente mais baixo (índice de risco ajustado: 0.78; 95% IC 0.68-0.89)  <u>Morte por todas as causas</u>: NOACs com risco significativamente mais baixo (índice de risco ajustado: 0.87; 95% IC 0.81-0.93)</p> <p>Os doentes sob NOACs dose padrão tiveram um risco mais baixo de AVC isquémico, embolia sistémica e eventos hemorrágicos maior. No entanto, os NOACs de dose reduzida não apresentaram diferenças no risco para todos os outcomes.</p>	<p>NOACs associados a um risco mais baixo de eventos tromboembólicos secundários e complicações hemorrágicas em doentes com AVC isquémico com FA não valvular.</p>



Os artigos que abordam a TA com apixabano, rivaroxabano e dabigatrano versus varfarina (Tabela 11) demonstraram que a sua maioria apresenta menos efeitos adversos (AVC isquémico/hemorragias/mortalidade) com tratamento com NOACs. No entanto, 10 desses artigos relatam riscos semelhantes ou menores de ocorrência de efeitos adversos com o uso de NOACs em comparação com a varfarina. *Cho et al* (2019) relataram que o uso de NOACs foi associado a um menor risco de AVC isquémico ou embolia sistémica e morte do que com o uso de varfarina, sendo também o risco de hemorragia major menor com o uso de dabigatrano e apixabano, enquanto o rivaroxabano mostrou um risco semelhante (80). De forma consistente, *Rutherford et al* (2022), *Amin et al* (2019) e *Deitelzweig et al* (2019) demonstraram, em populações idosas, eficácia comparável entre os fármacos, com menor ou semelhante risco hemorrágico com os NOACs. *Gupta et al* (2019) demonstraram que o apixabano foi associado a um risco significativamente menor de AVC/embolismo sistémico e hemorragia major em comparação com a varfarina (81). *Kjerpeseth et al* (2019) reforçaram a eficácia global dos NOACs na prevenção de eventos tromboembólicos, com menor risco de hemorragia intracraniana e gastrointestinal, especialmente com apixabano (82). Por outro lado, *Lip et al* (2021), *Tiew et al* (2020), *Qazi et al* (2021) e *Halvorsen et al* (2022) reportaram eficácia semelhante entre NOACs e varfarina, com variações nos perfis de risco hemorrágico, nomeadamente menor com apixabano e dabigatrano e superior com rivaroxabano (83).

Tabela 11- Comparação de efeitos adversos em doentes sob terapêutica anticoagulante oral com NOAC (apixabano, dabigatrano e rivaroxabano) versus varfarina.

Número	Autores (ano)	Tipo de estudo	Amostra	Terapêutica anticoagulante	Resultados	Conclusão
17	Manuel E Machado-Duque et al (2023)	Estudo coorte observacional retrospectivo	2076 doentes com FA não valvular  Idade ≥ 18 anos	varfarina (459)  NOACs (1617): rivaroxabano (950) apixabano (405) dabigatrano (262)	<p><u>Total de efeitos adversos:</u> 71,0% (n = 326/459) dos doentes sob TA com varfarina 24,6% (n = 397/1617) dos doentes sob TA com NOACs</p> <p>AVC (3,1%)   HGI (2,0%)</p> <p>Não houve diferenças significativas entre doentes sob TA com varfarina e NOACs em relação aos eventos trombóticos. Varfarina associada a maior número de eventos hemorrágicos</p>	NOACs foram considerados eficazes, mais seguros e com uma menor probabilidade de suspensão ou alteração da terapêutica.



Número	Autores (ano)	Tipo de estudo	Amostra	Terapêutica anticoagulante	Resultados	Conclusão
18	M. Jansson et al (2023)	Estudo coorte retrospectivo não randomizado	40 564 doentes com FA não valvular Idade ≥ 18 anos	Varfarina (29 481)  NOACs (11 083): Apixabano (6592) dabigatran (2162) rivaroxabano (2329)	<u>Hemorragia maior</u> : NOACs associados a menor risco (0.85; 95% IC 0.78-0.93) apixabano (0.70; 95% IC 0.63-0.78)   dabigatran (0.80; 95% IC 0.69-0.94) - menor risco de hemorragia maior <u>HIC</u> : NOACs associados a menor risco (0.64; 95% IC 0.51-0.80) <u>HGI</u> : NOACs associados a menor risco (0.81; 95% IC 0.69-0.96)  <u>AVC hemorrágico/devido a outra causa</u> : NOACs associados a menor risco (0.68; 95% IC 0.50-0.92) rivaroxabano associado a menor risco de AVC isquémico (0.73; 95% IC 0.59-0.96), mas com um maior risco de hemorragia maior (1.31; 95% IC 1.15-1.48)  apixabano (1.12; 95% IC 1.03-1.21) associado a maior taxa de mortalidade por todas as causas, comparativamente com a varfarina.	TA com NOACs em dose baixa está associado a um menor risco de hemorragia maior e AVC.
19	Saowaluk Srikajornlar p et al (2022)	Estudo coorte retrospectivo	1680 doentes com FA Idade ≥ 18 anos	varfarina (1193)  NOACs (447): apixabano (140) dabigatran (193) rivaroxabano (114)	<u>Resultado composto</u> (hemorragia maior, AVC isquémico e tromboembolismo sistémico): 197 de 1193 (16,5%) doentes com varfarina   49 de 447 (11%) doentes com NOACs (19,3% apixabano; 9,3% rivaroxabano; 3,5% dabigatran)  <u>Taxa de mortalidade por todas as causas</u> : 98 em 1193 doentes (8%) com varfarina   22 em 447 doentes (4,9%) com NOACs  <u>Taxa de mortalidade provocada por doença</u> : 12 em 1193 doentes (1%) com varfarina   2 em 447 doentes (0,4%) com NOACs	NOACs apresentaram um menor risco de hemorragia maior, AVC isquémico e tromboembolismo sistémico, em comparação com os tratados com varfarina, e também demonstraram uma menor taxa de mortalidade.
20	Gregory Y. H. Lip et al (2022)	Estudo observacional retrospectivo	244 563 doentes com FA não valvular Idade ≥ 18 anos	varfarina (138723)  NOACs (105840): Apixabano (55094) Dabigatran (12500) Rivaroxabano (38246)	<u>AVC/embolismo sistémico</u> : apixabano (0.76, 95% IC 0.70-0.83) e rivaroxabano (0.79, 95% IC 0.71-0.87) apresentaram um menor risco em comparação com a varfarina.  <u>Hemorragia maior</u> : apixabano (0.67, 95% IC 0.64-0.70) e dabigatran (0.88, 95% IC 0.81-0.96) tiveram um menor risco de relativamente à varfarina.  <u>HGI</u> (tipo mais comum): apixabano (0.75, 95% IC 0.71-0.79) apresentou menor risco e o rivaroxabano (1.17, 95% IC 1.10-1.25) maior risco, em comparação com a varfarina.  <u>HIC</u> : todos os NOACs apresentaram um baixo risco de HIC em comparação com a varfarina.	Os NOACs foram associados a um risco semelhante ou menor de AVC/embolismo sistémico e hemorragia maior em comparação com a varfarina.



Número	Autores (ano)	Tipo de estudo	Amostra	Terapêutica anticoagulante	Resultados	Conclusão
21	Gregory Y. H. Lip et al (2021)	Estudo coorte retrospectivo	381 054 doentes com FA não valvular Idade ≥ 75 anos	varfarina (145063)  NOACs (235991): Apixabano (89296) Dabigatrano (28317) Rivaroxabano (118378)	<u>AVC e/ou embolismo sistémico</u> : menor risco com NOACs em comparação com a varfarina. Índice de risco (95% IC): 0.60 (0.52-0.68) apixabano 0.75 (0.64-0.88) dabigatrano   0.79 (0.73-0.86) rivaroxabano  <u>Hemorragia major</u> : apixabano (0.59, 95% IC 0.56-0.63) e dabigatrano (0.78, 95% IC 0.70-0.86) associados a menor risco comparativamente com a varfarina, ao contrário do rivaroxabano (1.11, 95% IC 1.05-1.16).  <u>HGI</u> : apixabano (0.59, 95% IC 0.54-0.64) associado a baixo risco e o rivaroxabano (1.29, 95% IC 1.20-1.38) a maior risco, do que a varfarina. O dabigatrano (1.04, 95% IC 0.91-1.19) apresentou risco semelhante relativamente à varfarina.	Neste estudo de doentes com FA e alto risco de hemorragia gastrointestinal, os NOACs foram associados a taxas mais baixas de AVC e/ou embolismo sistémico, mas apresentaram riscos variados de hemorragia major em comparação com a varfarina.
22	Sigrun Halvorsen et al (2021)	Estudo coorte prospetivo	219 545 doentes com FA Idade ≥ 18 anos	varfarina (79171)  NOACs (140374): apixabano (71585) dabigatrano (31209) rivaroxabano (37580)  Grupos: apixa-varf (111162) dabiga-varf (56856) rivarox-varf (61198)	<u>apixabano vs. varfarina</u> : AVC/embolismo sistémico: 0.96 (95% IC 0.87-1.06)   Hemorragia major: 0.73 (95% IC 0.67-0.78)  <u>dabigatrano vs. varfarina</u> : AVC/embolismo sistémico: 0.89 (95% IC 0.80-1.00)   Hemorragia major: 0.89 (95% IC 0.82-0.97)  <u>rivaroxabano vs. varfarina</u> : AVC/embolismo sistémico: 1.03 (95% IC 0.92-1.14)   Hemorragia major: 1.15 (95% IC 1.07-1.25)	Os NOACs foram associados a taxas comparáveis de AVC e/ou embolismo sistémico relativamente à varfarina. O apixabano e dabigatrano foram associados a taxas mais baixas de hemorragia em comparação com a varfarina, enquanto o rivaroxabano foi associado a taxas mais altas de hemorragia em comparação com a varfarina.
23	Jakub Z. Qazi et al (2021)	Estudo coorte retrospectivo	36 381 doentes com FA Idade 70-86 anos	varfarina (14 741)  NOACs (21 640): dabigatrano (3 722) rivaroxabano (6 722) apixabano (11 196)	Doentes tratados com NOACs (ambas as doses) tiveram incidências cumulativas: HIC: 0.35 a 0.92 eventos por 100 pessoas-ano   HIG: 0.89 a 1.80 eventos por 100 pessoas-ano 0.64 a 1.77 eventos por 100 pessoas-ano hemorragia extracraniana não gastrointestinal 2.11 a 4.27 eventos por 100 pessoas-ano hemorragia major  Doentes tratados com varfarina tiveram incidências cumulativas: HIC: 1.05 eventos por 100 pessoas-ano HI   HCI: 1.57 eventos por 100 pessoas-ano 1.28 eventos por 100 pessoas-ano hemorragia extracraniana não gastrointestinal 2.84 eventos por 100 pessoas-ano hemorragia major  Os doentes tratados com ambas as dosagens de apixabano apresentaram as incidências mais baixas de todos os subtipos de hemorragias em relação aos doentes tratados com varfarina.	Os preditores de hemorragia major e os seus subtipos foram semelhantes entre os usuários de NOACs e varfarina.



Número	Autores (ano)	Tipo de estudo	Amostra	Terapêutica anticoagulante	Resultados	Conclusão
24	Wen Jun Tiew et al (2020)	Estudo coorte retrospectivo de centro único	439 doentes com FA não valvular Idade ≥ 21 anos	varfarina (157) NOACs (282): rivaroxabano (154) apixabano (98) dabigatrano (30)	<p><u>Taxas de AVC por ano:</u> 0,7% varfarina   1,7% rivaroxabano   2,2% apixabano   0% dabigatrano</p> <p><u>Taxas de hemorragias major por ano:</u> 2,7% varfarina   1,4% rivaroxabano   2,2% apixabano   0% dabigatrano</p> <p>Em comparação com a varfarina, não foram observadas diferenças significativas para riscos de AVC e hemorragia major para o rivaroxabano e apixabano.</p> <p><u>Taxas de eventos tromboembólicos por ano:</u> 1,0% varfarina   3,4% rivaroxabano   6,6% apixabano   0% dabigatrano</p> <p>Existem diferenças estatisticamente significativas entre os grupos, nomeadamente maior risco no rivaroxabano e apixabano.</p> <p><u>Taxas de hemorragia geral por ano:</u> 4,7% varfarina   5,5% rivaroxabano   8,3% apixabano   4,0% dabigatrano</p> <p>Em comparação com o grupo da varfarina, não houve diferença significativa nos riscos de hemorragia geral para o rivaroxabano, apixabano e dabigatrano.</p>	Os NOACs foram associados a taxas similares de AVC e hemorragia major comparativamente com a varfarina em doentes com FA não valvular.
25	G. Y. H. Lip et al (2020)	Estudo comparativo observacional retrospectivo	150 487 doentes vulneráveis e idosos com FA não valvular Idade ≥ 65 anos	varfarina (63155) NOACs (87332): apixabano (35780) dabigatrano (9324) rivaroxabano 42228)	<p><u>Menor risco de AVC/embolismo sistémico:</u> índice de risco 95% apixabano (0.61; 0.55–0.69)   rivaroxabano (0.79; 0.72–0.87)</p> <p><u>Menor risco de AVC hemorrágico:</u> todos os NOACs.</p> <p><u>Hemorragia major:</u> Menor risco com apixabano e dabigatrano e maior com rivaroxabano. apixabano (0.62; 0.57–0.66)   dabigatrano (0.79; 0.70–0.89)   rivaroxabano (1.14; 1.08–1.21)</p> <p><u>HGI:</u> apixabano associado a um risco menor e o rivaroxabano a um risco maior, do que a varfarina.</p> <p><u>HIC:</u> NOACs associados a um menor risco comparativamente com a varfarina.</p>	O apixabano e rivaroxabano foram associados a menor risco de AVC/embolismo sistémico e todos NOACs foram associados a riscos semelhantes variados de hemorragia major em comparação com a varfarina.
26	Lars J. Kjerpeseth et al (2019)	Estudo coorte baseado em registos	30 820 doentes que com FA não valvular Idade ≥ 18 anos	varfarina (6435) NOACs (24 385): apixabano (10 550) dabigatrano (5984) rivaroxabano (7851)	<p><u>AVC isquémico, acidente isquémico transitório ou embolia sistémica:</u> índices de risco (95%IC) 0.96 (0.71–1.28) dabigatrano   1.12 (0.87–1.45) rivaroxabano   0.97 (0.75–1.26) apixabano</p> <p><u>Hemorragias não major clinicamente relevantes ou major:</u> índices de risco (95%IC) 0.73 (0.62–0.86) dabigatrano   0.97 (0.84–1.12) rivaroxabano   0.71 (0.62–0.82) apixabano</p> <p>Observaram-se diferenças estatisticamente significativas de outros outcomes de segurança, em comparação com a varfarina: menos HIC com os NOACs e menos HGI com apixabano menos hemorragias noutras locais com dabigatrano e apixabano</p>	Os NOACs foram tão eficazes quanto a varfarina na prevenção de AVC isquémico, acidente isquémico transitório ou embolia sistémica. A ocorrência de hemorragias foi semelhante ou melhor com os NOACs



Número	Autores (ano)	Tipo de estudo	Amostra	Terapêutica anticoagulante	Resultados	Conclusão
27	Kiran Gupta et al (2019)	Estudo observacional retrospectivo	41 001 doentes FA Idade ≥ 18 anos	varfarina (9255) NOACs (31 746): dabigatrano (4312) rivaroxabano (15680) apixabano (11754)	<u>AVC/embolismo sistémico</u> : índices de risco (95%IC) apixabano foi o único NOAC que apresentou um risco significativamente baixo (0.55; 0.39-0.77) dabigatrano e rivaroxabano foram associados a um risco similar (0.68; 0.43-1.07; 0.83, 0.64-1.09, respetivamente) comparativamente com a varfarina  <u>Hemorragia maior</u> : índices de risco (95%IC) apixabano único NOAC com risco significativamente baixo (0.65; 0.53-0.80) dabigatrano e rivaroxabano apresentaram risco semelhante (1.05, 0.79-1.40; 1.07, 0.91-1.27, respetivamente) à varfarina	O apixabano foi associado a um risco significativamente menor de AVC/embolismo sistémico e hemorragia maior em comparação com a varfarina. O dabigatrano e rivaroxabano foram associados a um risco semelhante de AVC/embolismo sistémico e hemorragia maior em comparação com a varfarina.
28	Steven Deitelzweig et al (2019)	Estudo observacional retrospectivo	103 525 doentes com FA não valvular Idade ≥ 80 anos	varfarina (49 801) NOACs (53710): apixabano (19752) dabigatrano (6741) rivaroxabano (27 217)	<u>AVC/embolismo sistémico</u> : menor risco com NOACs do que com varfarina. Índice de risco (95% IC): 0.77 (0.49-0.69) apixabano   0.74 (0.65-0.85) dabigatrano   0.58 (0.49-0.69) rivaroxabano  <u>Hemorragia maior</u> : apixabano associado com menor risco, dabigatrano a um risco semelhante e o rivaroxabano com um risco maior do que a varfarina. Índice de risco (95% IC): 0.60 (0.54-0.67) apixabano   0.92 (0.78-1.07) dabigatrano   1.16 (1.07-1.24) rivaroxabano	Os NOACs foram associados a taxas mais baixas de AVC/embolismo sistémico e taxas variáveis de hemorragia maior em comparação com a varfarina.
29	Alpesh Amin et al (2019)	Estudo observacional retrospectivo	198 171 doentes com FA não valvular Idade ≥ 65 anos	varfarina (81410) NOACs (116 761): apixabano (38 466) dabigatrano (18 162) rivaroxabano (60133)	<u>AVC/embolismo sistémico</u> : apixabano e rivaroxabano com um risco significativamente mais baixo e dabigatrano com semelhante, em comparação com varfarina. Índice de risco (95% IC): 0.69 (0.59-0.81) apixabano   0.82 (0.73-0.91) rivaroxabano   0.88 (0.72-1.07) dabigatrano <u>Hemorragia maior</u> : apixabano e dabigatrano demonstraram um menor risco e o rivaroxabano apresentou um maior risco, do que a varfarina. 0.61 (0.57-0.67) apixabano   0.79 (0.71-0.89) dabigatrano   1.08 (1.02-1.14) rivaroxabano <u>Eventos adversos cardíacos</u> : NOACs apresentaram um risco baixo de em comparação com a varfarina.	Os NOACs foram associados a um risco menor ou semelhante de AVC/embolismo sistémico e eventos adversos cardíacos maiores, mas com riscos comparativos variados para hemorragia maior e esta conjuntamente com AVC/embolismo sistémico.
30	Sola Han et al (2021)	Estudo observacional	48 389 doentes com FA não valvular Idade ≥ 18 anos	varfarina (8648) NOACs (39741): apixabano (10548) dabigatrano (11414) rivaroxabano (17779)	<u>AVC isquémico/embolia sistémica</u> : NOACs de dose reduzida mostraram um risco significativamente menor do que a varfarina. Índice de risco (95% IC): 0,63 (0,52-0,75) apixabano   0,51 (0,42-0,61) dabigatrano   0,67 (0,57-0,79) rivaroxabano <u>Hemorragia maior</u> : NOACs mostraram um risco significativamente menor. Índice de risco (95% IC): 0,54 (0,45-0,65) apixabano   0,58 (0,49-0,69) dabigatrano   0,73 (0,63-0,85) rivaroxabano O dabigatrano apresentou a menor taxa destes resultados (5.88 por 100 pessoas-ano).	Os NOACs de dose reduzida foram associados a um risco tromboembólico mais baixo e de hemorragia em comparação com a varfarina.



Número	Autores (ano)	Tipo de estudo	Amostra	Terapêutica anticoagulante	Resultados	Conclusão
31	Shin-Huei Liu et al (2023)	Estudo coorte retrospectivo	54 803 doentes com FA Idade ≥ 20 anos	varfarina continuamente e sobrevivência durante 90 dias no mínimo (8007). Deste grupo continuaram a varfarina 6635. Mudança para NOACs (1372)	Em comparação com os doentes que continuaram tratamento com a varfarina (grupo de referência), os que mudaram para NOACs foram associados a um risco mais baixo, sem diferenças significativas para a mortalidade de todas as causas e HIC: AVC isquémico (índice de risco ajustado: 0.849; 95% IC 0.790–0.993) hemorragia maior (índice de risco ajustado: 0.886; 95% IC 0.756–0.953)  Os resultados compostos de "AVC isquémico ou hemorragia maior" ou "AVC isquémico ou HIC" foram significativamente mais baixos nos doentes que mudaram de varfarina para NOACs.	Mesmo nos doentes com FA sob varfarina durante anos que não tiveram AVC isquémico e HIC, os que trocaram para NOACs foram associados a melhores resultados clínicos. O uso de NOACs deve ser considerado nesses doentes
32	Chuan-Tsai Tsai et al (2020)	Estudo coorte nacional	4540 doentes com FA Idade ≥ 75 anos	varfarina (1047)  NOACs (3493): dabigatran (1430) rivaroxabano (1686) apixabano (377)	<u>Mortalidade por todas as causas</u> : o uso de NOACs foi associado a um risco estatisticamente significativamente mais baixo (índice de subrisco: 0.517; 95% IC 0.457–0.585), do que a varfarina.  <u>HIC e hemorragia maior</u> : NOACs com risco menor (índice de subrisco: 0.556; 95% IC 0.389–0.796, 0.645; 95% IC 0.525–0.793, respetivamente), em relação à varfarina.  <u>AVC isquémico</u> : NOACs e varfarina com risco similar (índice de subrisco: 0.879; 95% IC 0.678–1.141).	NOACs associados a taxas mais baixas de HIC e hemorragia maior em comparação com o uso de varfarina, onde a taxa de AVC isquémico foi semelhante nos 2 grupos.
33	Ole-Christian Walter Rutherford et al (2021)	Estudo coorte nacional	30 401 doentes com FA Idade ≥ 75 anos	varfarina (6650)  NOACs (23751): apixabano (13786) rivaroxabano (6108) dabigatran (3857)	<u>AVC/embolismo sistémico</u> : NOACs, em comparação com a varfarina, tinham riscos semelhantes. dose padrão (0.74; 95% IC 0.60–0.91)   dose reduzida (0.78; 95% IC 0.64–0.96) <u>Hemorragia maior</u> : ambas as doses de apixabano – risco mais baixo em comparação com a varfarina ambas as doses de dabigatran e rivaroxabano – riscos semelhantes <u>Mortalidade por todas as causas</u> : sem diferenças significativas entre dose padrão NOACs e varfarina. dose reduzida de rivaroxabano (índice de risco: 1.42; 95% IC 1.25–1.61) – risco significativamente maior dose reduzida de apixabano (índice de risco: 1.38; 95% IC 1.22–1.56) – risco significativamente maior	Os NOACs de dose padrão e reduzida foram associados a riscos semelhantes de AVC/embolismo sistémico com a varfarina e a um risco mais baixo ou semelhante de hemorragia. Os NOACs parecem ser uma opção segura também em doentes idosos.
34	Min Soo Cho et al (2019)	Estudo coorte nacional	56 504 doentes com FA não valvular Idade ≥ 18 anos	varfarina (10409)  NOACs (46095): apixabano (12502) rivaroxabano (21000) dabigatran (12593)	<u>AVC isquémico ou embolia sistémica</u> : os 3 NOACs foram significativamente associados a um risco baixo, comparativamente à varfarina. Índice de risco (95% IC): 0.76 (0.75–0.81) dabigatran   0.74 (0.65–0.83) rivaroxabano   0.68 (0.59–0.78) apixabano <u>Mortalidade</u> : todos os NOACs foram associados a um risco baixo em comparação com a varfarina. 0.76 (0.67–0.85) dabigatran   0.76 (0.68–0.84) rivaroxabano   0.73 (0.65–0.83) apixabano <u>Resultados de segurança</u> : dabigatran e apixabano foram associados a um menor risco de hemorragia maior ou qualquer hemorragia do que a varfarina; mas o rivaroxabano mostrou um risco de hemorragia semelhante à varfarina. 0.81 (0.69–0.95) dabigatran   0.67 (0.56–0.79) apixabano   0.96 (0.84–1.11) rivaroxabano	NOACs associados a um menor risco de AVC isquémico ou embolia sistémica e morte do que em comparação com o uso de varfarina; o risco de hemorragia maior também foi menor com o uso de dabigatran e apixabano.



Número	Autores (ano)	Tipo de estudo	Amostra	Terapêutica anticoagulante	Resultados	Conclusão
35	Hye Mee Kim et al (2019)	Estudo coorte retrospectivo	687 doentes com FA não valvular Idade ≥ 80 anos	varfarina (284)  NOACs (403): dabigatrano (141) rivaroxabano (158) apixabano (104)	<u>AVC ou embolismo sistémico</u> : 19 doentes <u>Hemorragia maior</u> : 18 doentes  <u>Eventos tromboembólicos</u> : NOACs apresentaram um risco mais baixo (0.134, 95% IC 0.038-0.0479) <u>Hemorragia maior</u> : NOACs apresentaram um risco mais baixo (0.110, 95% IC 0.024-0.0493) <u>Morte por todas as causas</u> : doentes tratados com NOACs apresentaram um risco mais baixo (0.298, 95% IC 0.108-0.824)	NOACs mostraram melhores resultados na diminuição do risco de eventos tromboembólicos, grandes eventos hemorrágicos e morte por todas as causas quando comparados com a varfarina.
36	Sergey Yu. Martsevich et al (2022)	Estudo observacional prospectivo	201 doentes com FA não valvular	201 doentes, 15 recusaram-se a TA NOAC e 186 iniciaram: varfarina (7) rivaroxabano (93) dabigatrano (46) apixabano (40)	55 eventos adversos relacionados com a farmacoterapia, 25 dos quais foram graves, incluindo 4 mortes. <u>Eventos adversos</u> : 18 hemorragias - 8 (8,6%) com rivaroxabano; 4 (8,5%) com dabigatrano, 3 (7,5%) com apixabano e 3 (42,9%) com varfarina.  As diferenças no número de eventos hemorrágicos entre NOACs são estatisticamente não significativas e a diferença entre NOACs e varfarina é estatisticamente significativa.	Os eventos adversos mais frequentes foram hemorragias, cuja incidência foi de aproximadamente 8% a 9% no tratamento com NOACs e 42,9% com varfarina
37	Oh Young Bang et al (2020)	Estudo coorte retrospectivo	48389 doentes com FA não valvular Idade ≥ 18 anos	varfarina (8648)  NOACs (39 741): apixabano (10 548) dabigatrano (11 414) rivaroxabano (17 779)	<u>AVC/embolismo sistémico</u> : apixabano, dabigatrano e rivaroxabano mostraram um risco significativamente mais baixo, comparativamente com a varfarina. Índice de risco (95% IC): 0.62 (0.54-0.71) apixabano   0.60 (0.53-0.69) dabigatrano   0.71 (0.56-0.88) rivaroxabano <u>Hemorragia maior e HIC</u> : apixabano e dabigatrano foram associados a riscos significativamente mais baixos, o rivaroxabano foi associado a um risco de HIC significativamente mais baixo, mas não a um risco menor de hemorragia maior, em comparação com varfarina. Os índices de risco (95% IC) para hemorragia maior: 0.58 (0.51-0.66) apixabano   0.75 (0.60-0.95) dabigatrano   0.84 (0.69-1.04) rivaroxabano Os índices de risco (95% IC) para HIC: 0.37 (0.21-0.66) apixabano   0.54 (0.39-0.74) dabigatrano   0.66 (0.51-0.87) rivaroxabano	NOACs foram associados a um risco significativamente mais baixo de AVC/embolismo sistémico e o apixabano e dabigatrano a um risco significativamente mais baixo de hemorragia maior do que a varfarina.
38	Fong-Ci Lin et al (2019)	Estudo coorte retrospectivo	2357 doentes com FA Idade ≥ 20 anos	Subcoorte AVC isquémico: 656 NOACs-varfarina  Subcoorte HIC: 784 NOACs-varfarina	<u>AVC isquémico</u> : doentes com varfarina apresentaram as maiores taxas de incidência bruta: varfarina: 6.26 eventos   NOACs: 2.82 eventos por 100 000 doentes-ano ITT varfarina: 10.68 eventos   NOACs: 6.57 eventos por 100 000 doentes-ano AT  <u>HIC</u> : doentes com varfarina apresentaram taxas de incidência bruta mais baixas: varfarina: 0.43 eventos   NOACs: 1.91 eventos por 100 000 doentes-ano ITT varfarina: 0.54 eventos   NOACs: 0.72 eventos por 100 000 doentes-ano AT	Na subcoorte de AVC isquémico, NOACs apresentaram um risco menor na IT, mas um risco semelhante na AT. Na subcoorte de HIC, NOACs não mostraram um risco significativamente distinto em ambas as análises.

ITT- *Intention to treat* (acompanhamento dos doentes como se tivessem seguido completamente o desenho original do estudo); AT- *as treated* (atribuição do tratamento baseia-se no tratamento efetivo que os doentes recebem e não no tratamento que deveriam receber de acordo com o desenho original do estudo).



Ambos os artigos relacionados com o uso de apixabano versus varfarina (Tabela 12) apresentaram menos ocorrências de efeitos adversos com o NOAC, nomeadamente, hemorragias major e AVC/embolismo sistémico (67,84).

Tabela 12- Comparação de efeitos adversos em doentes sob terapêutica anticoagulante oral com NOAC (apixabano) versus varfarina.

Número	Autor (ano)	Tipo de estudo	Amostra	Terapêutica anticoagulante	Resultados	Conclusão
39	Yukihiro Koretsune et al (2022)	Estudo coorte retrospectivo	12090 doentes com FA não valvular Idade ≥ 20 anos	varfarina (4523) apixabano (4523)	<p><u>Taxa de incidência de hemorragia major, bem como de AVC/embolismo sistémico:</u> TA com apixabano (1.17 por 100 pessoas-ano para hemorragia e 1.14 para AVC) TA com varfarina (1.64 por 100 pessoas-ano para hemorragia e 1.73 para AVC)</p> <p><u>Taxa de incidência de qualquer tipo de hemorragia:</u> TA com apixabano (11.73 por 100 pessoas-ano) TA com varfarina (9.51 por 100 pessoas-ano)</p>	Apixabano associado a um risco reduzido de hemorragia major e AVC/embolismo sistémico comparativamente com varfarina
40	Marie Bradley et al (2020)	Estudo coorte retrospectivo	193 631 doentes com FA não valvular Idade ≥ 21 anos	varfarina (55038) apixabano (55 038)	<p><u>Taxa de incidência de HGI (por 1000 pessoas/ano):</u> apixabano - 14,85   varfarina - 25</p> <p><u>Taxa de incidência de HIC (por 1000 pessoas/ano):</u> apixabano - 3,46   varfarina - 6,73</p> <p><u>Taxa de incidência de AVC isquémico (por 1000 pessoas/ano):</u> apixabano - 5,27   varfarina - 8,90</p>	Apixabano associado a um risco reduzido de hemorragia gastrointestinal, intracraniana e AVC isquémico em comparação com a varfarina.



Ambos os artigos relacionados com o uso de rivaroxabano versus varfarina (Tabela 13) apresentaram um menor risco de ocorrência de AVC, independentemente do grau de gravidade (68,85).

Tabela 13- Comparação de efeitos adversos em doentes sob terapêutica anticoagulante oral com NOAC (rivaroxabano) versus varfarina

Número	Autor	Tipo de estudo	Amostra	Terapêutica anticoagulante	Resultados	Conclusão
41	Dejan Milentijevic et al (2021)	Estudo coorte retrospectivo	53460 doentes com FA não valvular Idade ≥ 50 anos	varfarina (39861) rivaroxabano (13599)	<u>Ataque isquémico transitório ou AVC isquémico ou hemorrágico:</u> 272 (2,0%) doentes com rivaroxabano e 1 303 (3,3%) com varfarina  O rivaroxabano apresentou riscos mais baixos de todos os derrames (menos 18%), AVC leve (menos 17%), AVC moderado (menos 12%) e AVC grave (menos 56%)	Melhor prevenção de AVC com rivaroxabano versus varfarina, independentemente do seu grau de gravidade.
42	Mark Alberts et al (2019)	Estudo coorte retrospectivo	20473 doentes com FA não valvular Idade ≥ 18 anos	varfarina (13597) rivaroxabano (6876)	<u>AVC:</u> 175 doentes com rivaroxabano e 536 com varfarina  Nos doentes sob rivaroxabano verificou-se: redução do risco de AVC (19%) redução do risco de AVC severo (48%) e de AVC leve (19%) redução do risco da mortalidade de 20% por todas as causas após o início do tratamento redução do risco de mortalidade por rivaroxabano de 24% após AVC e 59% em 30 dias.	Doentes tratados com rivaroxabano tiveram uma redução significativa do risco de AVC, e mortalidade por todas as causas após um AVC



O artigo que relata os efeitos adversos do dabigatrano versus varfarina (Tabela 14) demonstrou que o NOAC foi associado a menor risco de mortalidade e de AVC isquémico, contudo com maior risco de hemorragia gastrointestinal. Os resultados dos doentes em tratamento inicial, sugeriram que esses benefícios podem ser diminuídos no caso de troca e descontinuação (86).

Tabela 14- Comparação de efeitos adversos em doentes sob terapêutica anticoagulante oral com NOAC (dabigatrano) versus varfarina

Número	Autor (ano)	Tipo de estudo	Amostra	Terapêutica anticoagulante	Resultados	Conclusão
43	Michael Webster-Clark et al (2020)	Estudo de dados do mundo real ( <i>real-world</i> )	85 608 doentes com FA não valvular Idade > 65 anos	Varfarina (74 891) Dabigatrano (10 717)	A terapêutica inicial com dabigatrano está associada a menos AVC isquémicos e menor mortalidade, mas maior risco de HGI. Nos doentes acompanhados, o dabigatrano esteve associado a uma menor mortalidade, mas com um maior risco de AVC isquémico. O risco de HGI foi menor neste grupo em relação aos doentes já em tratamento.	O dabigatrano foi associado a menor risco de mortalidade e AVC isquémico. Os resultados dos doentes em tratamento inicial, sugeriram que esses benefícios podem ser diminuídos no caso de troca de anticoagulante oral e interrupção da terapêutica.

Em síntese, os NOACs demonstraram uma eficácia (prevenção de eventos tromboembólicos nomeadamente AVC) e segurança (prevenção de eventos hemorrágicos) semelhante ou superior à varfarina como TA em doentes com FA.

Relativamente à ocorrência de eventos tromboembólicos, como o AVC isquémico e hemorrágicos e embolia sistémica, na maioria dos estudos os NOACs apresentaram um menor risco em comparação com a varfarina. O uso de rivaroxabano e/ou apixabano demonstrou um menor risco de AVC (87).

No que diz respeito à ocorrência de eventos hemorrágicos, os estudos evidenciaram que os NOACs comparativamente à varfarina apresentaram um menor risco, nomeadamente de hemorragias major (à exceção do rivaroxabano) hemorragias intracranianas, hemorragias gastrointestinais (à exceção do rivaroxabano) (87–91). Os NOACs também apresentaram menor ocorrência de eventos cardiovasculares major do que a varfarina e demonstraram uma menor taxa de mortalidade versus varfarina (77,79,92–94).



## 5. Discussão

A presente revisão teve como objetivo comparar a ocorrência de efeitos adversos da varfarina e NOACs em doentes com FA, onde se verificou uma distribuição heterogénea quanto aos fármacos avaliados. Os estudos incluídos apresentaram heterogeneidade considerável quanto ao desenho (predominantemente observacional), características populacionais, definições de desfecho e duração do seguimento. Tal diversidade, embora evidencie o interesse crescente em perfis de segurança comparativos, limita a comparabilidade direta dos resultados e inviabilizou, nesta síntese, a realização de meta-análises quantitativas. Ainda assim, os dados extraídos revelam tendências consistentes que permitem inferências de valor clínico.

De forma geral, os NOACs mostraram serem mais eficazes, ou seja, apresentaram menos ocorrências de AVC/embolia sistémica, bem como mais seguros, com menor risco para o surgimento de hemorragias major, nomeadamente hemorragias gastrointestinais e intracranianas, em comparação com a varfarina. O uso de anticoagulantes antagonistas da vitamina K, como a varfarina, está relacionado com um aumento risco de hemorragia intracraniana, tal como foi possível ver nesta revisão sistemática, sendo responsável por 90% das mortes por hemorragia nos doentes com FA tratados com este fármaco. Isto ocorre porque o cérebro é um órgão com elevada expressão de fator tecidual que se irá ligar ao fator VII ativado e ativar a coagulação. Este último é sintetizado com intervenção da vitamina K, logo o uso de antagonistas da mesma para a abordagem terapêutica da FA leva a um aumento de hemorragias nesse local (57). Além disso, os NOACs foram associados a menor mortalidade global e redução de eventos cardiovasculares graves face à varfarina. Estes resultados estão em consonância com as *guidelines* da *American Heart Association* de 2023 que referem o apixabano e o dabigatrano associados a menor risco de hemorragias major; todos os NOACs reduzem significativamente o risco de HIC, enquanto o rivaroxabano evidencia risco ligeiramente superior de HGI (60).

No que diz respeito às diferenças entre NOACs, apixabano e dabigatrano destacaram-se pelos seus perfis de segurança mais favoráveis, sobretudo em relação à HIC. Por outro lado, o rivaroxabano apresentou maior associação a HGI, possivelmente relacionada com a sua administração em dose única diária e picos de concentração plasmática. Este fármaco deve ser usado com cautela em doentes com história de patologia digestiva alta. O edoxabano, embora menos estudado, apresentou resultados intermédios, sendo necessário mais evidência em populações europeias.

Importa salientar que a eficácia da varfarina depende fortemente do *Time in Therapeutic Range* (TTR) (58). Alguns estudos observaram resultados comparáveis aos NOACs quando o TTR excedia 70 %.



Contudo, tal controlo é difícil de atingir de forma consistente devido a interações alimentares, farmacológicas e variabilidade genética (CYP2C9, VKORC1). A ausência de dados uniformes sobre TTR nos estudos representa uma limitação relevante, dificultando a avaliação comparativa precisa entre as estratégias anticoagulantes.

Independentemente das faixas etárias dos doentes com FA, é visível que os NOACs apresentam resultados superiores à varfarina em relação à ocorrência de eventos hemorrágicos e tromboembólicos. A segurança dos NOACs varia consoante o fármaco utilizado e a susceptibilidade do doente a hemorragia gastrointestinal ou intracraniana.

O subgrupo com idade igual ou superior a 18 anos (n= 17) representa um peso clínico uma vez que são o grupo populacional mais amplo. Os doentes com idade igual ou superior a 65 anos (n= 3) correspondem à população geriátrica frequentemente alvo de TA, onde os resultados obtidos podem ser utilizados para orientação na prática clínica. Nos doentes com idade igual ou superior a 80 anos (n= 3 estudos) destaca-se a eficácia dos NOACs, mesmos nos doentes mais vulneráveis. O estudo com doentes cuja idade era igual ou superior a 85 anos (n= 1 estudo) permitiu retirar informação relevante para tomada de decisões clínicas em doentes muito idosos, um grupo frequentemente subestudado.

A população idosa, com mais de 60 anos, apresentaram um maior risco para eventos tromboembólicos e hemorrágicos, agravado pela frequente polimedicação, alterações farmacocinéticas e comorbilidades associadas. Neste subgrupo os NOACs mostram-se preferenciais face à varfarina, não só pela menor taxa de complicações, como pela reduzida carga de interações medicamentosas (56). Nesta faixa etária, verificou-se que os NOACs tendem a ser mais eficazes na prevenção de eventos tromboembólicos, como o AVC/embolia sistémica, e mais seguros com taxas de hemorragias major mais baixas, em comparação com a varfarina. Em alguns casos, verificou-se que a TA com varfarina bem controlada apresentou resultados semelhantes aos dos NOACs (75).

A maioria dos estudos incluídos apresenta desenho observacional, o que levanta preocupações relativas ao risco de viés de seleção, confusão residual e viés de publicação. Outro aspeto crítico prende-se com a eliminação renal parcial de **todos os NOACs (25-85%)** (95), pelo que alterações na função renal foi critério de exclusão frequente nos estudos, resultando numa sub-representação de doentes com insuficiência renal moderada a grave. Esta limitação sublinha a necessidade de ajustar a dose consoante o *clearance* da creatinina, bem como realizar monitorização periódica da função renal, sobretudo em idosos. A ausência, nesta revisão, de avaliação formal do risco de viés constitui uma limitação que deve ser explicitamente reconhecida, pois poderá sobre- ou subestimar a magnitude dos benefícios dos



NOACs. Adicionalmente, a variabilidade entre os estudos, tanto em termos de população, como de desfechos e tempo de seguimento, limita a comparabilidade direta e a extrapolação universal dos dados.

Apesar das limitações, esta revisão sistemática contribui de forma significativa para a sistematização da evidência atual sobre a utilização de NOACs versus varfarina em FA. A preferência pelos NOACs é sustentada por uma relação benefício-risco superior, menor necessidade de monitorização laboratorial e perfil de segurança mais favorável. Futuros estudos deverão incluir ensaios clínicos randomizados comparativos entre os quatro NOACs, incorporar avaliação sistemática do risco de viés, realização de meta-análise por subgrupos e explorar estratégias de reversão dos NOACs em cenários de hemorragia aguda.



## 6. Conclusão

Com esta revisão sistemática foi possível analisar a ocorrência de eventos adversos, nomeadamente tromboembólicos e hemorrágicos, no tratamento dos doentes com FA sob TA com NOACs ou varfarina. De forma global, os NOACs demonstraram superioridade em termos de eficácia na prevenção de acidente vascular cerebral e embolia sistémica, assim como um perfil de segurança mais favorável, com menor incidência de hemorragias major, incluindo intracranianas e gastrointestinais, quando comparados com a varfarina.

Apesar destes resultados consistentes, verificaram-se diferenças entre os NOACs no que respeita ao tipo de hemorragia associada e à sua utilização em populações mais idosas. Adicionalmente, em determinados contextos clínicos, a varfarina, quando rigorosamente controlada (com *Time in Therapeutic Range* adequado), pode alcançar resultados semelhantes aos dos NOACs.

Estes dados reforçam que a escolha do anticoagulante oral deve ser individualizada, tendo em consideração fatores como a idade do doente, o perfil hemorrágico (incluindo o tipo de hemorragia mais provável), a função renal, a presença de comorbilidades, o risco tromboembólico e a capacidade de adesão e monitorização. A adoção de uma abordagem personalizada, baseada na melhor evidência disponível e nas características específicas de cada doente, é essencial para otimizar os resultados clínicos no tratamento da FA.



## 7. Bibliografia

1. ULS São João. ULS São João [Internet]. 2024 [cited 2025 May 31]. Available from: <https://portal-chsj.min-saude.pt/a-nossa-saude/clinicos/uag-de-medicina/imunohemoterapia>
2. Mann KG, Whelihan MF, Butenas S, Orfeo T. Citrate anticoagulation and the dynamics of thrombin generation. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* [Internet]. 2007 Oct;5(10):2055–61. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1538783622080278>
3. Silva VM, Rezende DC, Garcia ES, Cavalheiro C, Strunz CC. Effect of anticoagulant adjustment on prothrombin time test using two different PT reagents in patients with elevated hematocrit. *Pract Lab Med* [Internet]. 2020 Nov 1;22:e00177. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2352551720301402>
4. Magnette A, Chatelain M, Chatelain B, Ten Cate H, Mullier F. Pre-analytical issues in the haemostasis laboratory: guidance for the clinical laboratories. *Thromb J* [Internet]. 2016 Dec 12;14(1):49. Available from: <http://thrombosisjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12959-016-0123-z>
5. Stago. STA R Max3 [Internet]. 2024 [cited 2024 Oct 31]. Available from: <https://www.stago.com/products-services/max-generation-analysers/sta-r-max3/>
6. Stago. Catalogue - Diagnostics is in our blood [Internet]. 2024 May. Available from: [www.stagowebinars.com](http://www.stagowebinars.com)
7. Aggarwal S, Nayak DM, Manohar C. Discrepancy in Optical & Mechanical Method in Coagulation Tests in a Turbid Sample. *Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion*. 2014 Jan 1;30:402–4.
8. Cooper PC, Pavlova A, Moore GW, Hickey KP, Marlar RA. Recommendations for clinical laboratory testing for protein C deficiency, for the subcommittee on plasma coagulation inhibitors of the ISTH. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* [Internet]. 2020 Feb 1;18(2):271–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1538783622015045>
9. Belcher HA, Litwa K, Guthold M, Hudson NE. The Applicability of Current Turbidimetric Approaches for Analyzing Fibrin Fibers and Other Filamentous Networks. *Biomolecules*. 2022 Jun 9;12(6):1–26.
10. Siemens Healthineers. Siemens Healthineers. 2024 [cited 2024 Oct 28]. BCS XP System. Available from: <https://www.siemens-healthineers.com/hemostasis/systems/bcs-xp-system>



11. Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH. CS-5100 Hemostasis System – Break through the routine with PSI technology [Internet]. Marburg, Germany; 2024 Mar [cited 2024 Oct 28]. Available from: [https://marketing.webassets.siemens-healthineers.com/7b8dd34697ab1892/234fed14c7ab/Siemens\\_Healthineers\\_CS-5100\\_System\\_Brochure\\_OUS\\_03-2024.pdf](https://marketing.webassets.siemens-healthineers.com/7b8dd34697ab1892/234fed14c7ab/Siemens_Healthineers_CS-5100_System_Brochure_OUS_03-2024.pdf)
12. Werfen. Werfen. 2024 [cited 2024 Oct 31]. ACL AcuStar. Available from: <https://www.werfen.com/pt/pt-pt/hemostase/acl-acustar>
13. Favaloro EJ, Mohammed S. Evaluation of a von Willebrand factor three test panel and chemiluminescent-based assay system for identification of, and therapy monitoring in, von Willebrand disease. *Thromb Res* [Internet]. 2016 May 1;141:202–11. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0049384815302255>
14. Siemens Healthcare. Siemens Healthcare. 2024 [cited 2024 Oct 31]. INNOVANCE® PFA-200 System. Available from: <https://www.siemens-healthineers.com/pt/hemostasis/systems/innovance-pfa-200>
15. Lim HH, Li S, An GD, Woo KS, Kim KH, Kim JM, et al. Platelet function analyzer-200 P2Y results are predictive of the risk of major adverse cardiac events in Korean patients receiving clopidogrel therapy following acute coronary syndrome. *Ann Lab Med*. 2018;38(5):413–9.
16. Luddington RJ. Thrombelastography/thromboelastometry. *Clin Lab Haematol*. 2005 Apr;27(2):81–90.
17. Santoro RC, Molinari AC, Leotta M, Martini T. Isolated Prolongation of Activated Partial Thromboplastin Time: Not Just Bleeding Risk! *Medicina (Lithuania)*. 2023 Jun 1;59(6).
18. Zheng SS, Ahmadi Z, Leung HHL, Wong R, Yan F, Perdomo JS, et al. Antiplatelet antibody predicts platelet desialylation and apoptosis in immune thrombocytopenia. *Haematologica* [Internet]. 2022 Feb 24;107(9):2195–205. Available from: <https://haematologica.org/article/view/haematol.2021.279751>
19. Immucor. CAPTURE-P®: Sistema de Fase Sólida para Detecção de Anticorpos IgG destinados a Plaquetas. 2014 Nov.
20. Werfen. HemosIL AcuStar Von Willebrand Factor Antigen. 2016 Dec.
21. Wefen. HemosIL AcuStar Von Willebrand Factor Ristocetin Cofactor. 2018 Jul.
22. Werfen. HemosIL AcuStar Von Willebrand Factor Collagen Binding Activity. 2024 Jan.
23. Stago. STA®-Hepato Prest. 2020 Jun.



24. Siemens Healthineers. Pathromtin® SL [Internet]. 2021 Jun [cited 2024 Oct 29]. Available from: <https://doclib.siemens-healthineers.com/rest/v1/view?document-id=859623>
25. Siemens Healthineers. Dade® Actin® FS Activated PTT Reagent [Internet]. 2021 Jun [cited 2024 Oct 29]. Available from: <https://doclib.siemens-healthineers.com/rest/v1/view?document-id=857064>
26. Siemens Healthcare Diagnostics. Thromborel® S [Internet]. 2018 Aug [cited 2024 Oct 29]. Available from: <https://doclib.siemens-healthineers.com/rest/v1/view?document-id=751057>
27. Shikdar S, Vashisht R, Bhattacharya PT. International Normalized Ratio (INR) [Internet]. StatPearls Publishing LLC; 2024 [cited 2024 Oct 29]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507707/>
28. Siemens Healthineers. Dade® Thrombin Reagent [Internet]. 2021 Sep [cited 2024 Nov 7]. Available from: <https://doclib.siemens-healthineers.com/rest/v1/view?document-id=850086>
29. Siemens Healthineers. Multifibren® U [Internet]. 2021 Sep [cited 2024 Oct 29]. Available from: <https://doclib.siemens-healthineers.com/rest/v1/view?document-id=850088>
30. Rezaie AR, Giri H. Anticoagulant and signaling functions of antithrombin. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020 Dec 1;18(12):3142–53.
31. Stago. STA® - Stachrom® AT III [Internet]. 2018 Oct [cited 2024 Nov 14]. Available from: [https://tsdrsec.uspto.gov/ts/cd/pdfs?f=/S08N09/2022/10/20/20221020154853474865-2656206-006\\_005/SPN0-430215246-20221020153712356533\\_-\\_stachrom\\_5.pdf](https://tsdrsec.uspto.gov/ts/cd/pdfs?f=/S08N09/2022/10/20/20221020154853474865-2656206-006_005/SPN0-430215246-20221020153712356533_-_stachrom_5.pdf)
32. Stago. STA® - Stachrom® Protein C [Internet]. 2018 May [cited 2024 Nov 16]. Available from: [https://tsdrsec.uspto.gov/ts/cd/pdfs?f=/S08N09/2022/10/20/20221020154853474865-2656206-006\\_003/SPN0-430215246-20221020153712356533\\_-\\_stachrom\\_3.pdf](https://tsdrsec.uspto.gov/ts/cd/pdfs?f=/S08N09/2022/10/20/20221020154853474865-2656206-006_003/SPN0-430215246-20221020153712356533_-_stachrom_3.pdf)
33. Gierula M, Ahnström J. Anticoagulant protein S—New insights on interactions and functions. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020 Jul 10;18(11):2801–11.
34. Rasool ZS, Tiwari V. Biochemistry, Lupus Anticoagulant [Internet]. StatPearls; 2024 [cited 2025 May 31]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544357/>
35. Siemens Healthcare Diagnostics Inc. Hemostasis reagents portfolio [Internet]. 2024 Jul [cited 2024 Oct 28]. Available from: [https://marketing.webassets.siemens-healthineers.com/6c86fc3467e6463a/a071d8e62d63/siemens-healthineers\\_LD\\_Hemostasis-Reagent-Portfolio-Brochure-07-2024.pdf](https://marketing.webassets.siemens-healthineers.com/6c86fc3467e6463a/a071d8e62d63/siemens-healthineers_LD_Hemostasis-Reagent-Portfolio-Brochure-07-2024.pdf)



36. Kadauke S, Khor B, Van Cott EM. Activated protein C resistance testing for factor V Leiden. *Am J Hematol* [Internet]. 2014 Dec 19;89(12):1147–50. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajh.23867>
37. Toulon P, Adda R, Perez P. Sensitivity of the ProC® Global Assay for Protein C Pathway Abnormalities. *Thromb Res* [Internet]. 2001 Oct 15 [cited 2024 Nov 19];104(2):93–103. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0049384801003619>
38. Tonne B, Pedersen MH, Fronas SG, Jorgensen CT, Amundsen EK, Maehlum JB, et al. Evaluation of the diagnostic performance of three D-dimer assays in patients with suspected deep vein thrombosis: STA-Liatest D-Di plus, Tina-quant D-dimer Gen. 2, and INNOVANCE D-dimer. *Thrombosis Update*. 2023 Dec 1;13:100147.
39. Stago. STA®-Liatest® D-DI Plus. 2023 Apr.
40. Teichman J, Chaudhry HR, Sholzberg M. Novel assays in the coagulation laboratory: a clinical and laboratory perspective. *Transfusion and Apheresis Science* [Internet]. 2018 Aug 1;57(4):480–4. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1473050218302866>
41. Mehta P, Reddivari AKR. StatPearls Publishing. 2024 [cited 2024 Nov 26]. Hemophilia – StatPearls – NCBI Bookshelf. Available from: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551607/#\\_article-22748\\_s12\\_](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551607/#_article-22748_s12_)
42. Boylan B, Niemeyer GP, Werner B, Miller CH. Evaluation of anti-factor VIII antibody levels in patients with haemophilia A receiving immune tolerance induction therapy or bypassing agents. *Haemophilia* [Internet]. 2021 Jan 20;27(1):e40–50. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/hae.14202>
43. Kruse-Jarres R, Kempton CL, Baudo F, Collins PW, Knoebl P, Leissing CA, et al. Acquired hemophilia: Updated review of evidence and treatment guidance. *Am J Hematol* [Internet]. 2017 Jul;92(7):695–705. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajh.24777>
44. Bouyadmar M, El khorassani M, El Kababri M, Kili A, Hessissen L. The prevalence of anti-factor VIII and anti-factor IX antibodies among patients with hemophilia in Rabat, Morocco: a single center experience. *Pan African Medical Journal* [Internet]. 2022 Jan 1;41. Available from: <https://www.panafrican-med-journal.com/content/article/41/126/full>
45. Gonzalez E, Moore EE, Moore HB. Management of Trauma-Induced Coagulopathy with Thrombelastography. *Crit Care Clin* [Internet]. 2017 Jan 1;33(1):119–34. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0749070416300951>



46. Amgalan A, Allen T, Othman M, Ahmadzia HK. Systematic review of viscoelastic testing (TEG/ROTEM) in obstetrics and recommendations from the women's SSC of the ISTH. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* [Internet]. 2020 Aug 1;18(8):1813–38. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1538783622016117>
47. Chen A, Stecker E, A. Warden B. Direct Oral Anticoagulant Use: A Practical Guide to Common Clinical Challenges. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2020 Jul 7;9(13). Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.120.017559>
48. Bates SM, Weitz JI. Coagulation Assays. *Circulation* [Internet]. 2005 Jul 26;112(4):53–60. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.478222>
49. Becker RC, Yang H, Barrett Y, Mohan P, Wang J, Wallentin L, et al. Chromogenic laboratory assays to measure the factor Xa-inhibiting properties of apixaban- An oral, direct and selective factor Xa inhibitor. *J Thromb Thrombolysis*. 2011 Apr 23;32(2):183–7.
50. Stago. STA®-Liquid Anti-Xa . 2018 Jan.
51. Arepally GM. Heparin-induced thrombocytopenia. *Blood* [Internet]. 2017 May 25;129(21):2864–72. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/129/21/2864/36268/Heparininduced-thrombocytopenia>
52. Leroux D, Hezard N, Lebreton A, Bauters A, Suchon P, de Maistre E, et al. Prospective evaluation of a rapid nanoparticle-based lateral flow immunoassay (STic Expert® HIT) for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *Br J Haematol*. 2014 May 12;166(5):774–82.
53. Stago. STA®-ECAII. 2022 Nov.
54. Saleh K, Haldar S. Atrial fibrillation: a contemporary update. *Clinical Medicine* [Internet]. 2023 Sep 1;23(5):437–41. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470211824045482>
55. Van Gelder IC, Rienstra M, Bunting K V, Casado-Arroyo R, Caso V, Crijns HJGM, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* [Internet]. 2024 Sep 29;45(36):3314–414. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/45/36/3314/7738779>
56. Patel P, Pandya J, Goldberg M. NOACs vs. Warfarin for Stroke Prevention in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Cureus*. 2017 Jun 26;



57. Aguiar C. Quanto importa a escolha do anticoagulante oral direto para a redução da carga de acidente vascular cerebral na fibrilhação auricular? *Revista Portuguesa de Cardiologia* [Internet]. 2016 Mar;35(3):149–51. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0870255116000391>
58. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* [Internet]. 2021 Feb 1;42(5):373–498. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/42/5/373/5899003>
59. Carvalho Vilarinho MM, de Carvalho Rodrigues M. *Revista Portuguesa de Hipertensão e Risco Cardiovascular*. 2021 [cited 2025 Jun 3]. p. 16–25 Fibrilhação Auricular: Incidência, prevalência e percentagem de hipocoagulados numa consulta hospitalar de uma unidade de saúde do interior. Available from: <https://revistahipertensao.pt/index.php/rh/article/view/35>
60. Joglar JA, Chung MK, Armbruster AL, Benjamin EJ, Chyou JY, Cronin EM, et al. 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS Guideline for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* [Internet]. 2024 Jan 2;149(1):e1–156. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000001193>
61. Oktay E. Will NOACs become the new standard of care in anticoagulation therapy? *International Journal of the Cardiovascular Academy* [Internet]. 2015 Jun;1(1):1–4. Available from: <https://ijcva.org/articles/doi/j.ijcac.2015.06.007>
62. Wunderlich NC, Dalvi B, Ho SY, Küx H, Siegel RJ. Rheumatic Mitral Valve Stenosis: Diagnosis and Treatment Options. *Curr Cardiol Rep* [Internet]. 2019 Mar 28;21(3):14. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11886-019-1099-7>
63. van der Horst SFB, Martens ESL, den Exter PL, Bos MHA, van Mens TE, Huisman MV, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal: A systematic review and meta-analysis of indications and outcomes. *Thromb Res* [Internet]. 2023 Aug 1;228:21–32. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0049384823001524>
64. Reed M, Tadi P, Nicolas D. Andexanet Alfa [Internet]. *StatPearls*. StatPearls; 2025. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29926311>



65. Page MJ, Moher D, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. PRISMA 2020 explanation and elaboration: Updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. *The BMJ*. 2021;372.
66. Tiew WJ, Wong VL, Tan VH, Tan YC, Lee EM. A Real-world Experience of the Safety and Efficacy of Non-vitamin K Oral Anticoagulants Versus Warfarin in Patients with Non-valvular Atrial Fibrillation— A Single-centre Retrospective Cohort Study in Singapore. *Ann Acad Med Singap* [Internet]. 2020 Nov 30;49(11):838–47. Available from: <https://www.annals.edu.sg/pdf/49VolNo11Nov2020/V49N11p838.pdf>
67. Bradley M, Welch EC, Eworuke E, Graham DJ, Zhang R, Huang TY. Risk of Stroke and Bleeding in Atrial Fibrillation Treated with Apixaban Compared with Warfarin. *J Gen Intern Med* [Internet]. 2020 Dec 28;35(12):3597–604. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s11606-020-06180-8>
68. Milentijevic D, Lin JH, Connolly N, Chen YW, Kogan E, Shrivastava S, et al. Risk of Stroke Outcomes in Atrial Fibrillation Patients Treated with Rivaroxaban and Warfarin. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* [Internet]. 2021 May 1;30(5):105715. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S105230572100118X>
69. Chen C, Tian Q, Cheng C, Ji X, Feng M, Tan H, et al. Application Value and Safety Analysis of Warfarin, Rivaroxaban, and Dabigatran Ester in Elderly Patients With Atrial Fibrillation. *Clin Cardiol* [Internet]. 2024 Sep 9;47(9). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/clc.70014>
70. Amin A, Keshishian A, Dina O, Dhamane A, Nadkarni A, Carda E, et al. Comparative clinical outcomes between direct oral anticoagulants and warfarin among elderly patients with non-valvular atrial fibrillation in the CMS medicare population. *J Thromb Thrombolysis* [Internet]. 2019 Aug 15;48(2):240–9. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11239-019-01838-5>
71. Qazi JZ, Schnitzer ME, Côté R, Martel MJ, Dorais M, Perreault S. Predicting major bleeding among hospitalized patients using oral anticoagulants for atrial fibrillation after discharge. Savarese G, editor. *PLoS One* [Internet]. 2021 Mar 3;16(3):e0246691. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0246691>
72. Rutherford OCW, Jonasson C, Ghanima W, Söderdahl F, Halvorsen S. Effectiveness and safety of oral anticoagulants in elderly patients with atrial fibrillation. *Heart* [Internet]. 2022 Mar 1;108(5):345–52. Available from: <https://heart.bmj.com/lookup/doi/10.1136/heartjnl-2020-318753>



73. Deitelzweig S, Keshishian A, Li X, Kang A, Dhamane AD, Luo X, et al. Comparisons between Oral Anticoagulants among Older Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients. *J Am Geriatr Soc* [Internet]. 2019 Aug 21;67(8):1662–71. Available from: <https://agsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jgs.15956>
74. Kim HM, Choi EK, Park CS, Cha MJ, Lee SY, Kwon JM, et al. Effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in octogenarian patients with non-valvular atrial fibrillation. ten Cate H, editor. *PLoS One* [Internet]. 2019 Mar 7;14(3):e0211766. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0211766>
75. Akgun AN, Karacaglar E, Bal UA, Ozin MB. Comparison of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and well-controlled warfarin in octogenarians with non-valvular atrial fibrillation: Real-world data from a single tertiary center. *The Anatolian Journal of Cardiology* [Internet]. 2021 Jul 5;25(7):462–7. Available from: <https://anatoljcardiol.com/article/AJC-25058>
76. Bimbo Diaz A, Chow J, Hoo FK, Keong GLC, Venketasubramanian N, Rey N, et al. Risk of gastrointestinal bleeding in Asian patients receiving oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation. *Drugs Context* [Internet]. 2024 Aug 12;13:1–15. Available from: <https://www.drugsincontext.com/risk-of-gastrointestinal-bleeding-in-asian-patients-receiving-oral-anticoagulants-for-stroke-prevention-in-atrial-fibrillation>
77. Zhao Y, Ren H, Xu S. Comparison of warfarin, rivaroxaban, and dabigatran for effectiveness and safety in atrial fibrillation patients with different CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc scores: a retrospective cohort study. *BMC Cardiovasc Disord* [Internet]. 2024 Jul 16;24(1):361. Available from: <https://bmccardiovascdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12872-024-04020-9>
78. Aktan A, Güzel T, Aslan B, Kılıç R, Günlü S, Özbek M, et al. Comparison of the real-life clinical outcomes of warfarin with effective time in therapeutic range and non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: Insight from the AFTER-2 trial. *Kardiologia Polska* [Internet]. 2023 Feb 28;81(2):132–40. Available from: [https://journals.viamedica.pl/kardiologia\\_polska/article/view/92877](https://journals.viamedica.pl/kardiologia_polska/article/view/92877)
79. Nam KW, Kwon HM, Lee YS, Won SH, Moon HS, Park JH. Outcomes of non-vitamin K oral anticoagulants for secondary prevention in ischemic stroke with atrial fibrillation. *Sci Rep* [Internet]. 2024 Apr 29;14(1):9838. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-024-60660-z>
80. Cho MS, Yun JE, Park JJ, Kim YJ, Lee J, Kim H, et al. Outcomes After Use of Standard- and Low-Dose Non-Vitamin K Oral Anticoagulants in Asian Patients With Atrial Fibrillation. *Stroke*



- [Internet]. 2019 Jan;50(1):110–8. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STROKEAHA.118.023093>
81. Gupta K, Trocio J, Keshishian A, Zhang Q, Dina O, Mardekian J, et al. Effectiveness and safety of direct oral anticoagulants compared to warfarin in treatment naïve non-valvular atrial fibrillation patients in the US Department of defense population. *BMC Cardiovasc Disord* [Internet]. 2019 Dec 13;19(1):142. Available from: <https://bmccardiovascdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12872-019-1116-1>
82. Kjerpeseth LJ, Selmer R, Ariansen I, Karlstad Ø, Ellekjær H, Skovlund E. Comparative effectiveness of warfarin, dabigatran, rivaroxaban and apixaban in non-valvular atrial fibrillation: A nationwide pharmacoepidemiological study. Garcia de Frutos P, editor. *PLoS One* [Internet]. 2019 Aug 26;14(8):e0221500. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0221500>
83. Halvorsen S, Johnsen SP, Madsen M, Linder M, Sulo G, Ghanima W, et al. Effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in atrial fibrillation: a Scandinavian population-based cohort study. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* [Internet]. 2022 Aug 17;8(5):577–87. Available from: <https://academic.oup.com/ehjqcco/article/8/5/577/6318368>
84. Koretsune Y, Hoshino H, Matsuo Y, Ibuki T, Morimoto T. Comparative Safety and Effectiveness of Apixaban vs. Warfarin in Oral Anticoagulant-Naïve Japanese Patients With Non-Valvular Atrial Fibrillation — A Retrospective Chart Review Study —. *Circulation Journal* [Internet]. 2022 Jan 25;86(2):CJ-21-0682. Available from: [https://www.jstage.jst.go.jp/article/circj/86/2/86\\_CJ-21-0682/\\_article](https://www.jstage.jst.go.jp/article/circj/86/2/86_CJ-21-0682/_article)
85. Alberts M, Chen YW, Lin JH, Kogan E, Twyman K, Milentijevic D. Risks of Stroke and Mortality in Atrial Fibrillation Patients Treated With Rivaroxaban and Warfarin. *Stroke* [Internet]. 2020 Feb 1;51(2):549–55. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STROKEAHA.119.025554>
86. Webster-Clark M, Stürmer T, Edwards JK, Poole C, Simpson RJ, Lund JL. Real-world on-treatment and initial treatment absolute risk differences for dabigatran vs warfarin in older US adults. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* [Internet]. 2020 Aug 15;29(8):832–41. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pds.5069>
87. Kohsaka S, Katada J, Saito K, Jenkins A, Li B, Mardekian J, et al. Safety and effectiveness of non-vitamin K oral anticoagulants versus warfarin in real-world patients with non-valvular atrial fibrillation: a retrospective analysis of contemporary Japanese administrative claims data. *Open*



- Heart [Internet]. 2020 Apr 1;7(1):e001232. Available from: <https://openheart.bmj.com/lookup/doi/10.1136/openhrt-2019-001232>
88. Lee SR, Choi EK, Kwon S, Han KD, Jung JH, Cha MJ, et al. Effectiveness and Safety of Contemporary Oral Anticoagulants Among Asians With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Stroke* [Internet]. 2019 Aug 1;50(8):2245–9. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STROKEAHA.119.025536>
89. Lip GYH, Keshishian A, Kang A, Luo X, Atreja N, Zhang Y, et al. Effectiveness and safety of oral anticoagulants in non-valvular atrial fibrillation patients with prior bleeding events: a retrospective analysis of administrative claims databases. *J Thromb Thrombolysis* [Internet]. 2022 Jul 17;54(1):33–46. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s11239-022-02660-2>
90. Lip GYH, Keshishian A V., Zhang Y, Kang A, Dhamane AD, Luo X, et al. Oral Anticoagulants for Nonvalvular Atrial Fibrillation in Patients With High Risk of Gastrointestinal Bleeding. *JAMA Netw Open*. 2021 Aug 16;4(8):E2120064.
91. Lip GYH, Keshishian A V., Kang AL, Dhamane AD, Luo X, Li X, et al. Oral anticoagulants for nonvalvular atrial fibrillation in frail elderly patients: insights from the ARISTOPHANES study. *J Intern Med* [Internet]. 2021 Jan 16;289(1):42–52. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/joim.13140>
92. Hsieh M, Liu C, Lin S, Lin P, Chang Y, Wang C, et al. Comparing Efficacy and Safety Between Patients With Atrial Fibrillation Taking Direct Oral Anticoagulants or Warfarin After Direct Oral Anticoagulant Failure. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2023 Dec 5;12(23). Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.123.029979>
93. Methavigul K, Yindeengam A, Krittayaphong R. Efficacy and safety outcomes of patients with atrial fibrillation compared between warfarin and non-vitamin K antagonist oral anticoagulants based on SAME-TT2R2 score. *BMC Cardiovasc Disord* [Internet]. 2023 Jan 23;23(1):43. Available from: <https://bmccardiovascdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12872-023-03053-w>
94. Kwon S, Lee SR, Choi EK, Lee E, Jung JH, Han K Do, et al. Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients With Atrial Fibrillation and Prior Gastrointestinal Bleeding. *Stroke*. 2021 Feb 1;52(2):511–20.
95. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Diener HC, 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* [Internet]. 2015 Oct 1;17(10):1467–507.



Available from:  
lookup/doi/10.1093/europace/euv309

[https://academic.oup.com/europace/article-](https://academic.oup.com/europace/article-lookup/doi/10.1093/europace/euv309)

P.PORTO

ESCOLA  
SUPERIOR  
DE SAÚDE



**M**

MESTRADO

DESIGNAÇÃO DO MESTRADO

MESTRADO