

ASSOCIAÇÃO PORTUGUESA DE TROMBOSE E HEMOSTASE



10ª REUNIÃO CIENTÍFICA DE TROMBOSE E HEMOSTASE

27|01|2024
Coimbra
Hotel Vila Galé

PROGRAMA
LIVRO DE RESUMOS

ORGANIZAÇÃO

APTH

ASSOCIAÇÃO PORTUGUESA DE
TROMBOSE E HEMOSTASE

PROGRAMA

10ª REUNIÃO CIENTÍFICA DE TROMBOSE E HEMOSTASE

09:00 ABERTURA E BOAS VINDAS
Luciana Gonçalves - Presidente da APTH
Serv. Imuno-hemoterapia, CHUSJ - São João

09:30 TROMBOSE NA MULHER
Moderadores: Carla Leal Pereira
Carlos Barata

- **TEV na mulher - um risco ao longo da vida**
Luciana Gonçalves
Serv. Imuno-hemoterapia, CHUSJ - São João
- **Anticoagulação durante a gravidez e puerpério**
Ana Luísa Areia
Serv. Obstetrícia, CHUC

10:30 PLAQUETA NA HEMOSTASE
Moderadores: Teresa Sevivas
Lino Gonçalves

- **Plaqueta, Inflamação e Doenças Cardiovasculares**
Constantino Martinez
Departamento de Hematologia do Hospital
Universitário Morales Meseguer, Centro Regional
de Hemodonación, Universidade de Múrcia
- **Modulação do papel da plaqueta - avanços em antiagregação**
João Morais
Serv. Cardiologia, CH Leiria

11:30 Pausa para café

12:00 "STATE OF THE ART"
Moderadores: António Nunes Robalo
Manuela Carvalho

- **Coagulopatias congénitas**
Santiago Bonanad Boix
Serviço de Hematologia, Hospital
Universitari i Politècnic la Fe

12:45 Pausa para almoço

14:00 "WHAT ABOUT RESEARCH?"
Moderadores: Dialina Brilhante
Teresa Sevivas

- **FXI: hemorragia, trombose e anticoagulação**
Maria Eugénia de la Morena Barrio
Serviço de Hematologia e Oncologia Médica,
Hospital Universitário Morales Meseguer, Centro
Regional de Hemodonación, Universidade de
Múrcia, Espanha

14:45 CONTROLO DA HEMOSTASE EM DOENTES GRAVES
Moderadores: Anabela Rodrigues
Ana Rita Rodrigues

- **A hemostase no doente em ECMO - desafios**
Roberto Roncon de Albuquerque
Serv. Medicina Intensiva, CHUSJ - São João
- **Trauma e os seus desafios hemostáticos**
Anabela Rodrigues
Serv. Imuno-hemoterapia, CHULN - Sta. Maria

15:45 Pausa para café

16:15 REVERSÃO DE ANTICOAGULANTES ORAIS COM O PATROCÍNIO DA Astrazeneca
Moderadores: André Caiado
Gustavo Santo

- **Estratégias de reversão de anticoagulantes orais**
Ana Freixo
Serv. Imuno-hemoterapia, CHULN - Sta. Maria
- **Andexanet-Alfa, o Impacto da Reversão Específica dos iFXa para a Imuno-hemoterapia**
Luciana Gonçalves
CHUSJ - São João

17:15 FINAL QUIZZ SESSÃO INTERATIVA
André Caiado, Carla Leal Pereira

17:45 ENCERRAMENTO
Luciana Gonçalves - Presidente da APTH
Serv. Imuno-hemoterapia, CHUSJ - São João

Elevando o tratamento da trombose de forma responsável e sustentável

innohep®
Tinzaparina sódica

INNOHEP® ESTÁ A ATINGIR AS SUAS METAS DE CO₂

INNOHEP® PERFAZ MAIS DE 20% DO NEGÓCIO GLOBAL DA LEO, CONTANDO COM 4 LOCAIS DE PRODUÇÃO & DISTRIBUIÇÃO EM TODA A EUROPA

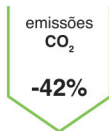


ESTAMOS A AUMENTAR A NOSSA SUSTENTABILIDADE & INNOHEP® CONTINUA A FAZER A SUA CONTRIBUIÇÃO

Emissões de CO₂

total

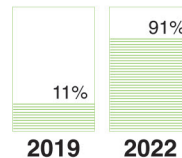
Reduzido em 42% desde 2019



Eletricidade de origem renovável,

% consumo total

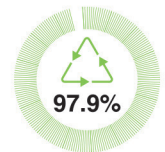
de 11% em 2019 para 91% em 2022



Reciclagem

do desperdício

97,9% em 2022

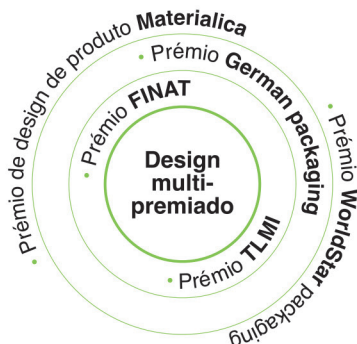
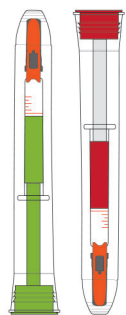


INNOHEP® CONTINUA A INVESTIR E A INOVAR NAS OPERAÇÕES DE FORNECIMENTO PARA CHEGARMOS A ESTES RESULTADOS

- 1 Investimento** na produção
- 2 Reciclagem** de desperdício inovadora
- 3 Comprometidos** com a responsabilidade corporativa

O DISPOSITIVO INNOHEP®

FOI DESENHADO PENSANDO NA SUSTENTABILIDADE



Material com menos plástico e sem qualquer tipo de metal quando comparado com os sistemas de proteção de agulha convencionais

Sistema de segurança para a agulha innohep® fabricado com **50% plástico regranolado**



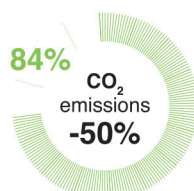
design compacto requer pouco espaço para transporte, armazenamento e eliminação

INNOHEP® CONTINUA SENDO CONSCIENTE E SUSTENTÁVEL

Progresso

a nível global

Alcançamos 84% do nosso objetivo de reduzir as nossas emissões de carbono em mais de 50% entre 2019 e 2030.



Impulsionado

por innohep®

Investimento na produção de innohep®

Reciclagem de desperdício inovadora com Fertigro®

Focados na responsabilidade corporativa

Informações Essenciais Compatíveis com o Resumo das Características do Medicamento

Nome do medicamento innohep 8.000 UI anti-Xa/0,4 mL solução injetável, seringa pré-cheia; innohep 10.000 UI anti-Xa/0,5 mL solução injetável, seringa pré-cheia; innohep 12.000 UI anti-Xa/0,6 mL solução injetável, seringa pré-cheia; innohep 14.000 UI anti-Xa/0,7 mL solução injetável, seringa pré-cheia; innohep 16.000 UI anti-Xa/0,8 mL solução injetável, seringa pré-cheia; innohep 18.000 UI anti-Xa/0,9 mL solução injetável, seringa pré-cheia. **Composição qualitativa e quantitativa** Tinzaparina sódica 20.000 UI anti-Xa/mL em seringas pré-cheias; Tinzaparina sódica 8.000 UI anti-Xa/0,4 mL solução injetável; Tinzaparina sódica 10.000 UI anti-Xa/0,5 mL solução injetável; Tinzaparina sódica 12.000 UI anti-Xa/0,6 mL solução injetável; Tinzaparina sódica 14.000 UI anti-Xa/0,7 mL solução injetável; Tinzaparina sódica 16.000 UI anti-Xa/0,8 mL solução injetável; Tinzaparina sódica 18.000 UI anti-Xa/0,9 mL solução injetável. Metabissulfito de sódio (1,83 mg/mL) e sódio (até 40 mg/mL). **Forma farmacêutica** Solução injetável, seringas pré-cheias. Seringas de 1 mL contendo um líquido incolor ou com ligeira coloração, isento de turvação e de substâncias que se depositem. **Indicações terapêuticas** Tratamento de trombozes venosas e doenças tromboembólicas, incluindo trombose venosa profunda e êmbolos pulmonares em adultos. Tratamento prolongado de tromboembolia venosa e prevenção de recidivas em doentes adultos com cancro ativo. Para alguns doentes com embolia pulmonar (isto é, aqueles com instabilidade hemodinâmica grave), podem ser indicados tratamentos alternativos, como cirurgia ou trombolise. **Posologia e modo de administração** Posologia Tratamento em adultos - 175 UI anti-Xa/kg de peso corporal por via subcutânea, uma vez ao dia, durante um mínimo de seis dias e até ser estabelecido um nível adequado de anticoagulação oral. Tratamento prolongado em doentes adultos com cancro ativo - 175 UI anti-Xa/kg de peso corporal por via subcutânea, uma vez ao dia, durante um período recomendado de 6 meses. O benefício de um tratamento anticoagulante por mais de 6 meses deverá ser avaliado tendo em conta o possível benefício para o doente e a progressão da doença oncológica. Anestesia neuroaxial - As doses de tratamento de innohep (175 UI/kg) estão contraindicadas em doentes sujeitos a anestesia neuroaxial, ver secção 4.3. Se estiver planeada uma anestesia neuroaxial, o innohep deverá ser interrompido num período mínimo de 24 horas antes de realizar o procedimento. O innohep não deverá ser recomendo até pelo menos 4-6 horas após a anestesia ou remoção do cateter. População pediátrica - A segurança e eficácia de innohep em crianças com menos de 18 anos de idade não foram ainda estabelecidas. Os dados atualmente disponíveis estão descritos na secção 5.2. do RCM completo, embora não possa ser feita qualquer recomendação de posologia. Insuficiência renal - Se se suspeitar de insuficiência renal, deve avaliar-se a função renal usando a fórmula baseada na creatinina sérica, de forma a estimar o nível de depuração da creatinina. A utilização em doentes com um nível de depuração da creatinina < 30 mL/minuto não é recomendada, uma vez que a dose nesta população não foi estabelecida. A evidência disponível demonstra não haver acumulação em doentes com níveis de depuração de creatinina até 20 mL/min. Quando necessário nestes doentes, o tratamento com innohep poderá ser iniciado com monitorização de anti-Xa, se o benefício compensar o risco. Nesta situação, a dose de innohep deverá ser ajustada, se necessário, com base na actividade do fator anti-Xa. Se o nível do fator anti-Xa estiver abaixo ou acima do valor desejado, a dose de innohep deverá ser aumentada ou reduzida respectivamente e a medição do fator anti-Xa deverá ser repetida após 3-4 novas doses. Este ajuste de dose deverá ser repetido até que o nível desejado de fator anti-Xa seja atingido. Para orientação, os níveis médios entre as 4 e 6 horas após administração, em voluntários saudáveis e doentes sem insuficiência renal grave, variam entre 0,5 e 1,5 UI/fator anti-Xa/mL. As determinações da atividade do fator anti-Xa foram realizadas através de um ensaio cromogénico. Idosos - O innohep deve ser utilizado nos idosos nas doses padrão. Recomenda-se precaução no tratamento de doentes idosos com compromisso renal. Modo de administração Os produtos parentéricos devem ser inspecionados visualmente antes de administrados. Não utilizar se observar turvação ou precipitado. O líquido pode tornar-se amarelo por armazenamento, mas permanece utilizável. A administração é feita por via subcutânea. Pode ser feita em pele abdominal, parte exterior da coxa, parte inferior das costas, parte superior da perna ou parte superior do braço. Não injetar na área em torno do umbigo, perto de cicatrizes ou feridas. Para injeções abdominais, o doente deverá estar em posição supina, alternando as injeções entre o lado esquerdo e direito. A bolha de ar na seringa não deverá ser removida. Durante a injeção, deverá segurar-se numa prega de pele. As doses deverão ser administradas em incrementos de 1.000 UI com a ajuda da graduação de 0,05 mL nas seringas. A dose calculada, baseada no peso corporal do doente, deverá ser arredondada para cima ou para baixo consoante for mais adequado. Se necessário, o excesso de volume poderá ser retirado antes da injeção subcutânea, de forma a atingir a dose adequada. Guia para adequabilidade das doses aos diferentes pesos corporais - 175 UI/kg peso corporal, uma vez ao dia, por via subcutânea 20.000 UI/ml em seringas graduadas - 32-37 kg → 6.000 UI → 0,30 mL; 38-42 kg → 7.000 UI → 0,35 mL; 43-48 kg → 8.000 UI → 0,40 mL; 49-54 kg → 9.000 UI → 0,45 mL; 55-59 kg → 10.000 UI → 0,50 mL; 60-65 kg → 11.000 UI → 0,55 mL; 66-71 kg → 12.000 UI → 0,60 mL; 72-77 kg → 13.000 UI → 0,65 mL; 78-82 kg → 14.000 UI → 0,70 mL; 83-88 kg → 15.000 UI → 0,75 mL; 89-94 kg → 16.000 UI → 0,80 mL; 95-99 kg → 17.000 UI → 0,85 mL; 100-105 kg → 18.000 UI → 0,90 mL. Para doentes com peso < 32 kg ou > 105 kg, deverá ser utilizada a mesma fórmula de cálculo, de forma a estabelecer a dose/volume adequados. **Contra-indicações** Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes. História clínica ou atual de trombotocopenia imunomediada induzida por heparina (tipo II). Hemorragia grave ativa ou condições predisponentes a hemorragia grave. Hemorragia grave é definida como preenchendo qualquer um dos três critérios seguintes: a) ocorre numa área ou órgão crítico (p. ex: intracraniana, intraespal, intraocular, retroperitoneal, intra-articular ou pericardial, intrauterina ou intramuscular com síndrome compartimental), b) causa uma diminuição do nível de hemoglobina de 20 g/L (1,24 mmol/L) ou mais, ou c) leva a uma transfusão de duas ou mais unidades de sangue ou glóbulos vermelhos. Endocardite séptica. As doses de tratamento de innohep (175 UI/kg) estão contraindicadas em doentes a quem é administrada anestesia neuroaxial. Se estiver planeada uma anestesia neuroaxial, innohep deve ser interrompido pelo menos 24 horas antes do procedimento e não deve ser recomendo até passarem 4-6 horas de uma anestesia espinal ou após remoção do cateter. Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados para sinais e sintomas de lesões neurológicas. **Advertências e precauções especiais de utilização** Hemorragia - Recomenda-se precaução na administração de innohep em doentes com risco de hemorragia. A combinação com medicamentos que afetam a função plaquetária ou o sistema de coagulação deve ser evitada ou cuidadosamente monitorizada. Injeções intramusculares - O innohep não deve ser administrado por injeção intramuscular devido ao risco de hematoma. Devido ao risco de hematoma, devem ser também evitadas injeções intramusculares concomitantes. Trombotocopenia induzida por heparina - A contagem de plaquetas deverá ter lugar antes do início do tratamento e periodicamente de seguida, devido ao risco de trombotocopenia imunomediada induzida por heparina (tipo II). O innohep deve ser interrompido em doentes que desenvolvam trombotocopenia imunomediada induzida por heparina (tipo II). A contagem das plaquetas normalizará, em geral, dentro de 2 a 4 semanas após suspensão. A monitorização regular da contagem de plaquetas também se aplica ao tratamento prolongado de trombose associada a cancro, especialmente durante o primeiro mês, tendo em conta que o cancro e respetivos tratamentos como a quimioterapia poderão

também causar trombotocopenia. Hipercalcemia - Os produtos de heparina podem suprimir a secreção adrenal da aldosterona, originando hipercalcemia. Os fatores de risco incluem diabetes mellitus, falência renal crónica, acidose metabólica pré-existente, potássio plasmático aumentado no pré-tratamento, terapia concomitante com medicamentos que podem elevar o potássio plasmático e utilização prolongada de innohep. Em doentes em risco, devem medir-se os níveis de potássio antes de iniciar o innohep e monitorizá-los regularmente de seguida. A hipercalcemia relacionada com heparina é geralmente reversível após suspensão do tratamento, embora outras abordagens possam ter de ser consideradas se o tratamento com innohep for considerado vital (p. ex. diminuição da ingestão de potássio, suspensão de outros fármacos que afetem o equilíbrio do potássio). Próteses valvulares cardíacas - Foram relatados insucessos terapêuticos em doentes com próteses valvulares cardíacas com doses anticoagulantes completas de innohep e outras heparinas de baixo peso molecular. O innohep não é recomendado para utilização nesta população. Insuficiência renal - A utilização em doentes com um nível de depuração da creatinina < 30 mL/minuto não é recomendada, uma vez que a dose nesta população não foi estabelecida. A evidência disponível demonstra não existir acumulação em doentes com níveis de depuração de creatinina até 20 mL/minuto. Quando necessário nestes doentes, o tratamento com innohep poderá ser utilizado com precaução, acompanhado de monitorização anti-Xa, se o benefício compensar os riscos. Embora a monitorização anti-Xa seja um indicador fraco de risco de hemorragia, é a avaliação mais indicada dos efeitos farmacodinâmicos de innohep. Idosos - Os idosos estão mais predispostos a função renal reduzida (ver secção 4.4: Compromisso renal); assim, recomenda-se precaução na prescrição de innohep a idosos. Permutabilidade - As heparinas de baixo peso molecular não deverão ser permutáveis devido às diferenças na farmacocinética e atividade biológica. A mudança para uma heparina de baixo peso molecular alternativa, especialmente durante uma utilização prolongada, deverá ser realizada com precaução e deverão ser seguidas instruções específicas de dose para cada produto. Advertências relativas a excipientes - O innohep 20.000 UI anti-Xa/mL contém metabissulfito de sódio. O metabissulfito pode raramente causar reações de hipersensibilidade graves e broncospasmo; as formulações de innohep contendo metabissulfito de sódio devem ser usadas com precaução em doentes com asma. Este medicamento contém até 40 mg de sódio por mL. A quantidade 40 mg é equivalente a 2% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto. **Interações medicamentosas e outras formas de interação** O efeito anticoagulante de innohep pode ser potenciado por outros fármacos que afetem o sistema de coagulação, tais como os inibidores da função plaquetária (por exemplo: ácido acetilsalicílico e outros anti-inflamatórios não esteróides), agentes trombolíticos, antagonistas da vitamina K, proteína C ativada e inibidores diretos dos fatores Xa e IIa. As referidas associações deverão ser evitadas ou cuidadosamente monitorizadas. **Efeitos indesejáveis** Os efeitos indesejáveis mais frequentemente relatados são acontecimentos hemorrágicos, anemia secundária a hemorragia e reações no local da injeção. As hemorragias podem ocorrer em qualquer órgão e apresentam diferentes graus de gravidade. Podem ocorrer complicações particularmente quando são administradas doses elevadas. Embora as hemorragias maior sejam pouco frequentes, foram relatadas mortes ou incapacidade permanente em alguns casos. A trombotocopenia imunomediada induzida por heparina (Tipo II) manifesta-se, em grande parte, nos 5 a 14 dias após a primeira dose. Além disso, foi descrita uma forma de início rápido em doentes anteriormente expostos a heparina. A trombotocopenia imunomediada induzida por heparina (tipo II) pode estar associada a trombose arterial e venosa. O innohep deverá ser suspenso em todos os casos de trombotocopenia imunomediada induzida por heparina. Em casos raros, o innohep pode causar hipercalcemia devido a hipoadosteronismo. Os doentes em risco incluem os que sofrem de diabetes mellitus ou de compromisso renal. Por vezes, podem ocorrer reações alérgicas graves. Estas incluem casos raros de necrose da pele, erupção tóxica da pele (por exemplo: síndrome de Stevens-Johnson), angioedema e anafilaxia. O tratamento deverá ser imediatamente suspenso à mínima suspeita de tais reações graves. A estimativa da frequência de efeitos indesejáveis baseia-se numa análise conjunta de dados de ensaios clínicos e de notificação espontânea. Os efeitos indesejáveis encontram-se enumerados por classes de sistemas de órgãos MedDRA e os efeitos indesejáveis individuais estão listados começando pelos mais frequentemente relatados. Dentro de cada classe de frequência, as reações adversas estão listadas por ordem decrescente de gravidade. Muito frequentes ≥1/10; Frequentes ≥1/100 a <1/10; Pouco frequentes ≥1/1.000 a <1/100; Raras ≥1/10.000 a <1/1000; Muito raras <1/10.000. Doenças do sangue e do sistema linfático - Frequentes - Anemia (incluindo diminuição de hemoglobina); Pouco frequentes - Trombotocopenia (tipo I) (incluindo diminuição da contagem de plaquetas); Raras - Trombotocopenia imunomediada induzida por heparina (tipo II), Trombotocose. Doenças do sistema imunitário - Pouco frequentes - Hipersensibilidade; Raras - Reação anafilática. Doenças do metabolismo e da nutrição - Raras - Hipercalcemia. Vascuopatas - Frequentes - Hemorragia, Hematoma; Pouco frequentes - Contusões, equimoses e púrpura. Afecções hepatobiliares - Pouco frequentes - Enzimas hepáticas aumentadas (incluindo aumento das transaminases, ALT, AST e GGT). Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos - Pouco frequentes - Dermite (incluindo dermatite alérgica e bulhosa), Erupção cutânea, Prurido; Raras - Erupção tóxica da pele (incluindo síndrome de Stevens-Johnson), Necrose da pele, Angioedema, Urticária. Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos - Raras - Osteoporose (relacionada com tratamentos prolongados). Doenças dos órgãos genitais e da mama - Raras - Priapismo. Perturbações gerais e alterações no local de administração - Frequentes - Reação no local de injeção (incluindo hematoma no local de injeção, hemorragia, dor, prurido, nódulo, eritema e extravasamento). Doentes com cancro ou em tratamento prolongado

Num grupo de doentes com cancro em tratamento prolongado (6 meses) com innohep, a frequência global de reações adversas foi comparável à observada em outros doentes tratados com innohep. Os doentes com cancro têm, em geral, um risco aumentado de hemorragia, potenciado por idade avançada, comorbilidades, intervenções cirúrgicas e medicamentos concomitantes. Assim, tal como esperado, a incidência de eventos hemorrágicos foi superior à anteriormente observada em utilização de curto prazo e semelhante às taxas observadas com a utilização prolongada de anticoagulantes em doentes com cancro. População pediátrica - Informação limitada de um estudo e dados pós-comercialização indicam que o padrão de reações adversas em crianças e adolescentes é comparável com o dos adultos. Notificação de suspeitas de reações adversas - A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.: INFARMED, I.P. Direção de Gestão do Risco de Medicamentos - Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53 - 1749-004 Lisboa. Tel: +351 21 798 71 40, Fax: +351 21 798 73 97.

Sítio da internet: <http://extranet.informed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage>. E-mail: farmacovigilancia@informed.pt. **Titular da Autorização de Introdução no Mercado** LEO Pharma A/S. **Data da revisão do texto 01/2020.** Medicamento sujeito a recella médica. Comparticipado no escalão B (69%). Para mais informações deverá contactar o representante do titular da autorização de introdução no mercado LEO Farmaceuticos, Lda. 217110760.



LIVRO DE
RESUMOS



09:30 TROMBOSE NA MULHER

TEV na mulher - um risco ao longo da vida

Luciana Gonçalves

Serv. Imuno-hemoterapia, CHUSJ - São João

A trombose representa um importante risco de morbilidade e mortalidade nos países desenvolvidos, sendo o tromboembolismo venoso (TEV) a 3ª principal causa de morte, a seguir ao enfarte do miocárdio e aos acidentes vasculares cerebrais. A doença trombótica é multifactorial e complexa, com factores hereditários e adquiridos transitórios ou permanentes, com efeito sinérgico entre si, e que podem actuar como predisponentes ou desencadeantes do evento trombótico.

Os estudos epidemiológicos demonstram que homens e mulheres apresentam globalmente, uma incidência semelhante de trombose, nomeadamente de TEV. No entanto, existem diferenças na incidência entre o sexo masculino e feminino, em diferentes fases da vida. Mulheres em idade reprodutiva apresentam um risco mais elevado quando comparado com homens do mesmo grupo etário.

Na mulher, existem mecanismos de modulação da hemostase associados a características biológicas e hormonais, que modificam o risco trombótico. As hormonas femininas, em particular os estrogénios, afectam múltiplas variáveis da hemostase: levam a um aumento dos factores pró-coagulantes, a uma diminuição dos inibidores naturais da coagulação e indução de resistência à PC activada, e alterações no sistema fibrinolítico.

Estes factos apontam para um aumento do risco trombótico na mulher que está exposta a uma maior concentração de estrogénios, nas diferentes fases da sua vida: durante toda a sua vida reprodutiva, por utilização de contracepção hormonal, na gravidez e puerpério, bem como na menopausa, associada à terapêutica hormonal de substituição.

Risco de trombose associada à terapêutica hormonal

As terapêuticas hormonais são largamente utilizadas, tanto na contracepção, como na terapêutica hormonal de substituição (THS) na menopausa, ou também em tratamentos de fertilidade. Devido à prevalência deste tipo de fármacos, qualquer complicação tem impacto num número significativo de pessoas, sendo o risco de trombose o efeito adverso associado mais importante.

Existem 2 grandes grupos de contraceptivos hormonais: combinados (estrogénios + progestativo) ou só progestativo e, dentro de cada grupo, diferentes pílulas com diferentes doses e tipo de hormonas, além de existirem também diferentes formas de administração. Todas estas variáveis, bem como a sua relação temporal com o início da administração, influenciam o risco trombótico.

Durante a menopausa há uma diminuição dos estrogénios naturais. É uma fase da

vida da mulher em que há uma maior prevalência de factores de risco cardiovascular (obesidade, hipertensão, diabetes, dislipidemia). A THS, prescrita com o intuito de reduzir a sintomatologia associada à menopausa e eventual redução de risco cardiovascular, está, no entanto, associada a um risco de TEV 2-4 vezes superior, em comparação com mulheres sem THS.

Em resumo, a utilização das terapêuticas hormonais, incluindo a sua composição e modo de administração, deve ser ponderada em todas as mulheres, de acordo com os factores de risco associados, hereditários ou adquiridos, modificáveis ou não. A decisão deve ser personalizada tendo em conta o risco e o benefício em cada caso.

Risco de trombose associado à gravidez e puerpério

A trombose é a principal causa de morbilidade e mortalidade materna.

Durante a gravidez ocorrem diversas alterações fisiológicas que interferem nos 3 pilares da Tríade de Virchow, mesmo em gravidezes não complicadas: um estado de hipercoagulabilidade induzido pelo aumento de estrogénios; a estase venosa que começa a surgir no final do 1º, devida à compressão dos vasos pélvicos e veia cava inferior pelo útero gravídico; e alterações da parede como consequência da lesão vascular durante o parto ou cesariana.

Estas alterações, que representam uma vantagem evolutiva, podem, no entanto, contribuir para o desenvolvimento de complicações trombóticas sob condições desfavoráveis.

Com o intuito de reduzir o risco de trombose, nomeadamente de TEV, foram desenvolvidas várias recomendações, com estratificação do risco individual da grávida e sua avaliação ao longo da gravidez, com instituição de profilaxia ou tratamento de TEV quando necessário. É aconselhável uma abordagem multidisciplinar, assim como a discussão das diferentes opções com a grávida, sempre com o objectivo de salvaguardar a segurança do binómio mãe-bebé.

É importante o acompanhamento médico regular da mulher, nas diferentes fases da sua vida, especialmente quando existem circunstâncias médicas pré-existentes ou estilos de vida que possam aumentar o risco de trombose.



09:55 TROMBOSE NA MULHER

Anticoagulação durante a gravidez e puerpério

Ana Luísa Areia
Serv. Obstetrícia, CHUC

A gravidez é um estado pró-trombótico em que a alteração do equilíbrio entre os sistemas hemostático e fibrinolítico tem o intuito de evitar a hemorragia excessiva durante a separação da placenta. Desta forma, o risco relativo de tromboembolismo

venoso aumenta 4 a 5 vezes na gravidez e pós-parto, sendo uma das principais causas de mortalidade materna.

Um subconjunto de pacientes grávidas requer anticoagulação durante a gravidez e/ou no período pós-parto, incluindo mulheres com alto risco de trombose venosa profunda, mulheres com próteses valvulares cardíacas, fibrilhação auricular, trombose do seio venoso cerebral, disfunção ventricular esquerda e algumas mulheres com perda fetal. No entanto, o uso de anticoagulantes durante a gravidez é um desafio devido aos potenciais efeitos teratogénicos e complexidades de dose dos vários agentes, além do seu manuseio na altura do parto.

As Heparinas não atravessam a placenta e não resultam em anticoagulação fetal, pelo que são geralmente preferidas. A heparina de baixo peso molecular (HBPM), produz uma resposta anticoagulante mais previsível do que heparina não fracionada (HNF) e não requer monitorização por rotina, sendo a usualmente escolhida durante toda gravidez (exceto nas últimas semanas de gravidez em que é a HNF é uma alternativa pela rápida reversão).

A administração de HBPM varia de acordo com o risco tromboembólico e o grau desejado de anticoagulação. A hemorragia é um risco com qualquer anticoagulante, e a gestão depende da gravidade e localização da mesma. A trombocitopenia induzida por heparina é uma rara reação adversa, monitorizada pela contagem de plaquetas.

A varfarina é um anticoagulante oral que atravessa a placenta, é teratogénica e causa anticoagulação fetal ao longo da gravidez, pelo que as mulheres sob anticoagulação crónica que planeiam engravidar devem receber aconselhamento para evitar os seus efeitos teratogénicos. De facto, os anticoagulantes orais devem ser substituídos por HBPM no primeiro trimestre da gravidez, com exceção da mulher considerada com risco especialmente alto de trombose ou tromboembolismo (por exemplo, ser portadora duma válvula cardíaca mecânica), em que os anticoagulantes orais deverão ser mantidos.

A anticoagulação durante o trabalho de parto deve ser evitada, não só com a hipótese de permuta de HBPM para HNF, como pelo controlo do intervalo entre as administrações de HBPM e o parto. A inserção de um cateter para anestesia do neuro-eixo requer um determinado tempo sem anticoagulação, dependendo do agente.

Após o parto, a anticoagulação é geralmente retomada, preferencialmente quatro a seis horas após o parto vaginal e seis a 12 horas após cesariana. Anticoagulantes como heparinas e varfarina são geralmente seguros durante a amamentação.



10:30 PLAQUETA NA HEMOSTASE

Plaqueta, Inflamação e Doenças Cardiovasculares

Constantino Martinez

Departamento de Hematologia do Hospital Universitário Morales Meseguer, Centro Regional de Hemodonación, Universidade de Múrcia

The regulatory role of microRNAs (miRNAs) is mainly mediated by their effect on protein expression and is recognized in a multitude of pathophysiological processes. In recent decades, accumulating evidence has raised interest in these factors as modulatory elements of cardiovascular pathophysiology. Furthermore, additional biological processes have been identified as new components of cardiovascular disease etiology. In particular, inflammation is now considered an important cardiovascular risk factor. Thus, the presentation, will be focused on the role of a subset of miRNAs called inflamma-miRs that may regulate inflammatory status in the development of cardiovascular pathology. According to published data, the most representative candidates that play functional roles in thromboinflammation are miR-21, miR-33, miR-34a, miR-146a, miR-155, and miR-223.

The role of these miRNAs will be described in several cardiovascular pathologies, with specific emphasis on the molecular mechanisms related to atherogenesis. The latest findings on the role of miRNAs as regulators of neutrophil extracellular traps and their impact on cardiovascular diseases will also be discussed.

Finally, the use of miRNAs as therapeutic tools or biomarkers will be shown and how they may improve the diagnosis, prognosis and treatment of adverse cardiovascular events in inflammatory diseases. Thus, targeting or increasing the levels of adequate inflamma-miRs at different stages of disease could help mitigate or avoid the development of cardiovascular morbidities.



10:55 PLAQUETA NA HEMOSTASE

Modulação do papel da plaqueta - avanços em antiagregação

João Morais

Diretor do Serviço de Cardiologia, Coordenador do Centro de Investigação, Unidade Local de Saúde Região de Leiria

A antiagregação plaquetar desempenha um papel fundamental em medicina cardiovascular e graças à sua eficácia tem sido possível operar grandes avanços em particular no domínio da intervenção vascular. Não é hoje possível realizar procedimentos de

revascularização sem o uso de fármacos antiplaquetares potentes e mais recentemente a intervenção estrutural serve-se igualmente da mesma estratégia.

A chamada dupla antiagregação plaquetar (DAPT) que combina aspirina e um inibidor dos recetores P2Y₁₂ é o standard of care no tratamento das síndromas coronárias agudas, bem como nos doentes sujeitos à implantação de dispositivos intra-vasculares e próteses valvulares por via percutânea. CURE com clopidogrel, PLATO com ticagrelor e TRITON com prasugrel foram os três grandes estudos que deram suporte ao uso dos respetivos fármacos.

As recomendações europeias são claras recomendando 6 meses de DAPT em doentes portadores de doença coronária crónica, sendo esse tempo de 12 meses no caso da doença coronária aguda, tendo em conta a maior carga trombótica neste contexto.

A hemorragia é o calcanhar de Aquiles de toda a terapêutica antitrombótica, representando o preço a pagar pela sua eficácia. Nos últimos anos e na ausência de novas drogas, assistimos ao esforço da investigação no sentido de reduzir o risco hemorrágico preservando a sua desejável eficácia.

Algumas estratégias têm sido testadas procurando reduzir a intensidade antiplaquetar, genericamente designadas por de-escalating therapy. A substituição de um fármaco mais potente por um menos potente; a redução da dose; o encurtamento da DAPT seguida de monoterapia eficaz; são algumas das vias testadas, deste modo perseguindo uma atitude mais personalizada, procurando em cada doente o ponto de equilíbrio entre risco trombótico e risco hemorrágico.

Novas drogas são ainda longínquas. O selatogrel, novo inibidor P2Y₁₂ por via subcutânea, ou o bentracimab, agente reversor do ticagrelor são algumas das portas abertas à novidade.

Na doença coronária crónica e na doença arterial periférica, a combinação de 100 mg de aspirina com baixa dose de rivaroxabano (a chamada dupla inibição trombótica) provou uma extraordinária eficácia, de algum modo mantendo bem vivo o papel da aspirina, droga esta que todos procuram eliminar dado o seu elevado risco hemorrágico.



12:00 “STATE OF THE ART”

Coagulopatias congénitas

Santiago Bonanad Boix

Serviço de Hematologia, Hospital Universitari i Politècnic la Fe

Las hemofilias y la enfermedad de von Willebrand son, sin duda, las coagulopatías congénitas más frecuentes, y por tanto, centran la atención de los clínicos, investigadores y la industria farmacéutica. La hemofilia A, por ser la forma más frecuente (aproximadamente 25 de cada 10^5 varones), centra la mayor atención, aunque los esfuerzos para entender la enfermedad y disponer de nuevos tratamientos han tenido un gran éxito también con la hemofilia B, y en menor medida, con la enfermedad de von Willebrand. Los análisis epidemiológicos muestran una tendencia mundial creciente en el número de diagnósticos de hemofilia, contrariamente a lo que podría pensarse debido a los avances en el consejo genético y las técnicas de cribaje de portadoras.¹ Por contra, el resto de coagulopatías congénitas hemorrágicas (Rare Bleeding Disorders, RBD) presentan una incidencia y prevalencia muy baja con escasa información epidemiológica para conocer su extensión real.²

El grado variable del defecto en el factor VIII que presentan los pacientes con hemofilia condiciona la expresión clínica, y está vinculado a una alteración genética en el gen *F8*. Cerca del 97% de las formas graves presentan algún tipo de alteración, siendo la inversión del intrón 22 la más frecuente. La relevancia del tipo de alteración genética es muy elevada, ya que tiene implicaciones tanto en el diagnóstico, como en el pronóstico como en la identificación de portadoras o diagnóstico prenatal.³

El tratamiento de las hemofilias ha experimentado un enorme desarrollo en los últimos 40 años, desde los hemoderivados y concentrados de factor de baja pureza a la gran expansión de tratamientos actualmente disponibles o en investigación.⁴ Los concentrados de factor derivados plasmáticos de alta pureza siguen estando disponibles y gracias a estrictos procesos de doble o triple inactivación viral que los hace seguros pueden ser usados en casos seleccionados. Los concentrados de factor recombinante han experimentado notables avances con la implementación de numerosas modificaciones (fusión con albúmina, polietilenglicol o fracción Fc de las inmunoglobulinas) que han extendido su vida media, particularmente en los concentrados de factor IX con incrementos de hasta seis veces respecto a la forma nativa. Esta generación de fármacos EHL (*extended half life*) se han beneficiado enormemente del ajuste individualizado por farmacocinética individual, consiguiendo una significativa reducción de los sangrados anuales. La innovación no se ha detenido ahí, y en la actualidad ya se dispone de una primera generación de anticuerpos monoclonales que mimetizan la acción del FVIIIa, y otros más están en ensayo clínico. Otras estrategias, como la inhibición de TFPI o de la síntesis de antitrombina, de la

proteína C activada, o serpinas mostram resultados altamente prometedores, y algunos, como concizumab, ya han iniciado el proceso de comercialización en ciertos países. Finalmente, la terapia génica tanto en hemofilia A como en hemofilia B dispone de dos productos en fase de comercialización que amplían notablemente el espectro de opciones terapéuticas.

De esta manera, los pacientes con hemofilia ahora tienen a su alcance diferentes opciones terapéuticas entre las que elegir. La toma de decisiones es compleja, y en ella participan el perfil individual del sujeto, las necesidades personales, las características del fármaco y, por supuesto, la disponibilidad del fármaco. El objetivo del tratamiento de la hemofilia en el momento actual viene claramente definido en las guías internacionales (como las de la WFH),⁵ y consiste no sólo en la evitación (por completo) de los sangrados sino en la capacitación de los pacientes y sus familias para la plena integración clínica, social, laboral y educativa debido a un control de la enfermedad cada vez más absoluto, e incluso su posible curación, y que en un futuro cercano permita a los pacientes llegar a olvidar que padecen estas enfermedades.

1. World Federation of Hemophilia. Global Survey. 2015. Available at: <http://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1669.pdf> [Accessed 4 July 2017]
2. Palla, Roberta; Peyvandi, Flora; Shapiro, Amy D. Rare bleeding disorders: diagnosis and treatment. Blood, The Journal of the American Society of Hematology, 2015, vol. 125, no 13, p. 2052-2061.
3. Gouw, Samantha C., et al. F8 gene mutation type and inhibitor development in patients with severe hemophilia A: systematic review and meta-analysis. Blood, The Journal of the American Society of Hematology, 2012, vol. 119, no 12, p. 2922-2934.
4. Ozelo, Margareth C.; Yamaguti-Hayakawa, Gabriela G. Impact of novel hemophilia therapies around the world. Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis, 2022, vol. 6, no 3, p. e12695.
5. Srivastava, Alok, et al. WFH guidelines for the management of hemophilia. Haemophilia, 2020, vol. 26, p. 1-158.



14:00 “WHAT ABOUT RESEARCH?”

FXI: hemorragia, trombose e anticoagulação

Maria Eugénia de la Morena Barrio

Serviço de Hematologia e Oncologia Médica, Hospital Universitário Morales Meseguer, Centro Regional de Hemodonación, Universidade de Múrcia, Espanha

Factor XI (FXI) has a dual effect in physiological hemostasis and pathological thrombosis: it plays a significant role in thrombus amplification but only plays a secondary role in the final consolidation of clots during hemostasis. Thus, high levels are associated with increased risk of thrombosis, and consistent findings in animal models and congenital FXI-deficient patients indicate that even a moderate deficiency provides protection against venous thrombosis with minimal bleeding risks. These data, and the fact that congenital FXI deficiency may be underestimated, make FXI an exceptional biomarker to be evaluated in thrombotic and bleeding disorders as well as a candidate target for effective and safe antithrombotic treatments.

Therapeutic anticoagulation is crucial in medical scenarios to prevent or treat venous and arterial thromboembolism. Although available anticoagulant drugs have different mechanisms of action, both parenteral and oral formulations share the common principle of impeding or halting crucial steps in the coagulation cascade. However, this approach inevitably leads to an increased risk of bleeding complications. Last ten years researchers have actively investigated the inhibition of FXI as a potential strategy to separate the pharmacological effects of anticoagulant therapy from adverse events, such as bleeding. Various agents have been developed for FXI inhibition, targeting different stages, including biosynthesis suppression, zymogen activation prevention, and disruption of the active form's biological action. These agents range from antisense oligonucleotides to monoclonal antibodies, small synthetic molecules, natural peptides, and aptamers. Phase 2 studies on different classes of FXI inhibitors in orthopedic surgery have shown dose-dependent reductions in thrombotic complications without an increase in bleeding compared to low-molecular-weight heparin. For example, the FXI inhibitor asundexian exhibited lower bleeding rates than the activated FX inhibitor apixaban in patients with atrial fibrillation. However, its therapeutic effect on stroke prevention is still under investigation. FXI inhibition also shows potential benefits in conditions such as end-stage renal disease, noncardio-embolic stroke, or acute myocardial infarction, as suggested by phase 2 studies. Additionally, FXI concentrates capable of reversing the induced deficiency are available. The balance between thromboprophylaxis and bleeding achieved by FXI inhibition requires confirmation through large-scale phase 3 clinical trials with sufficient power to evaluate clinical endpoints. Numerous ongoing or planned trials aim to define the role of FXI inhibitors in clinical practice and determine the most suitable FXI inhibitor for specific clinical indications, offering valuable insights into the rationale, pharmacology, and future perspectives of FXI-inhibiting drugs.



14:45 CONTROLO DA HEMOSTASE EM DOENTES GRAVES

A hemostase no doente em ECMO - desafios

Roberto Roncon de Albuquerque
Serv. Medicina Intensiva, CHUSJ - São João

A oxigenação por membrana extracorporeal (ECMO) é uma técnica de suporte vital para doentes com falência respiratória e/ou cardíaca refratárias ao tratamento convencional. No entanto, a hemostase constitui um dos problemas de gestão clínica mais complexa nos doentes com ECMO, condicionando complicações graves que limitam a utilização desta técnica. As principais causas de trombose nos doentes com ECMO incluem o contato do sangue com as superfícies pró-trombóticas e não fisiológicas do circuito extracorporeal, assim como as elevadas forças de cisalha-

mento na bomba e na membrana do pulmão artificial (oxigenador). Por outro lado, os doentes com ECMO apresentam igualmente tendência para a hemorragia decorrente da anticoagulação sistémica, trombocitopenia, disfunção plaquetária, síndrome de *von Willebrand* adquirido e hiperfibrinólise. Neste contexto, encontrar em cada doente com ECMO um balanço seguro e eficaz entre o risco de trombose e hemorrágico permanece um desafio clínico. A nossa apresentação irá incidir numa revisão atualizada dos principais anticoagulantes utilizados atualmente nos doentes com ECMO, incluindo o seu mecanismo de ação, métodos de monitorização, discriminando em cada caso as suas vantagens e limitações. No final, iremos referir as principais perspetivas de investigação nesta área, cujos resultados terão um impacto decisivo na redução da morbilidade e mortalidade dos doentes com ECMO.



15:10 CONTROLO DA HEMOSTASE EM DOENTES GRAVES

Trauma e os seus desafios hemostáticos

Anabela Rodrigues

Serv. Imuno-hemoterapia, CHULN – Sta. Maria

O trauma grave é um problema global de saúde pública que resulta em 5,8 milhões de mortes anualmente no mundo¹. A hemorragia massiva é a causa principal de morbi-mortalidade no trauma². A coagulopatia no trauma (25-35% dos doentes³) está associada com aumento da incidência de hemorragia, maior número transfusões e falência múltipla de órgão³, sendo responsável por pior prognóstico e aumento de 4 vezes da mortalidade⁹, quando comparado com os doentes que apresentam coagulação normal⁴.

Os principais mecanismos relacionados com *shock* incluem o transporte alterado de O₂ e a disfunção microvascular que conduz a edema intersticial⁵. Por isso, os mecanismos de ressuscitação devem centrar-se na macro e microcirculação⁵. Após *lesão traumática*^{3,6}: (a) A activação simpático-adrenérgica, a sobre-regulação das reacções imune e inflamatória e a coagulopatia, conduzem à activação e lesão endotelial (endoteliopatia sistémica⁷); (b) Os mediadores pró-inflamatórios ativam o sistema da coagulação e estão associados a um aumento do nível plasmático de citocinas, com subsequente mobilização de granulócitos e monócitos^{3,6} e *cross-talking* entre os sistemas imune, complemento e coagulação⁸.

No Trauma Grave pode ocorrer *coagulopatia induzida pelo trauma* (CIT) que é causada por múltiplos factores e pelo próprio trauma⁹. Existem variáveis que modificam o fenótipo e curso da CIT, que abrange o espectro de hipo a hipercoagulabilidade e pode rapidamente progredir entre fenótipos⁶.

A CIT pode ser de 2 tipos: CIT com fenótipo *fibrinolítico/hemorragico* - associado ao trauma grave com *shock*³- na fase precoce, causado pelo próprio trauma e/ou *shock* traumático hemorrágico. É o mecanismo fisiopatológico primário da CIT que causa hemorragia não cirúrgica *em toalha* das mucosas, superfícies serosas e feridas, resultando em hemorragia massiva⁹; CIT com fenótipo *trombótico*- associado ao trauma contuso sem *shock*³, *surge* na fase tardia do trauma e causa disfunção de órgão^{9,10}. Ambos os fenótipos da CIT, *trombótico* ou *fibrinolítico*, estão associados ao aumento da mortalidade e são influenciados pela extensão e gravidade da lesão tecidual e pelo grau de *shock* hemorrágico³.

No trauma grave, observa-se simultaneamente activação da coagulação e hiperfibrinólise (HF) que causa consumo de plaquetas e de vários factores da coagulação (FC) na fase aguda¹¹. O Fibrinogénio é o primeiro FC a alcançar valores críticos na hemorragia traumática, sendo central na CIT^{3,4,6,7,11-14} e fortemente relacionado com grau de lesão, gravidade do *shock*, hemorragia e morte^{3,4,6}. A Gravidade do *shock* é um determinante importante da endoteliopatia, hipocoagulabilidade, HF e inflamação³.

A cirurgia de lesão de danos mais a ressuscitação de controlo de danos¹⁰ e a ressuscitação hemostática *goal-directed* precoce³ devem ser assunto central no tratamento do trauma com CIT¹⁰ (rec.1B)¹.

Após trauma, a progressão normal de hemorragia para trombose muda ao longo do tempo e recuperação, e a evolução clínica muda baseado no padrão de lesão e nos factores individuais³. Entre 2 linhas extremas surge uma série de fenótipos mistos *trombótico-hemorragico*³. A sobrevivência do doente ao trauma depende da capacidade de controlar duas situações opostas: hemorragia na fase precoce e trombose na fase posterior do trauma⁹.

Referências: (1) Spahn DR, *et al.* The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fifth edition. *Crit Care*. 2019 Mar 27; 23(1):98; (2) Fernández-Hinojosa E, *et al.* Treatment Alternatives in massive hemorrhage. *Medicina Intensiva* 2012; 36(7):496-503. (3) Duque P, *et al.* Pathophysiological Response to Trauma-Induced Coagulopathy: A Comprehensive Review. *Anesth Analg*. 2020; 130(3):654-664.(4) Schlimp CJ & Ponschab M. Bleeding Associated with Trauma. Em:J Teruya, editor. Management of Bleeding Patients [Internet]. Switzerland: Springer International Publishing; 2016 [acedido em 2021 Feb 2]; p. 159-162. (5) Miquel LM & Schöchl H. El paciente politraumatizado. Em:Pérez-ferrer A, Garcia-Erce JA, Munoz M, editors. Medicina Transfusional - Patient Blood Management. Ed. Medica Panamericana; 2019. Cap.20: 207-221. (6) Moore HB, *et al.* Subcommittees on Fibrinolysis, Disseminated Intravascular Coagulation, and Perioperative and Critical Care Thrombosis and Hemostasis. Defining trauma-induced coagulopathy with respect to future implications for patient management: Communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2020; 18(3):740-747. (7) Maegele M. The Diagnosis and Treatment of Acute Traumatic Bleeding and Coagulopathy. *Dtsch Arztebl Int*. 2019 Nov 22; 116(47):799-806. (8) Yang Z *et al.* Indices of Complement Activation and Coagulation changes in trauma patients. *Trauma Surg. Acute Care Open* 2022; 7:e000927. (9) Gando S & Hayakawa M. Pathophysiology of Trauma- Induced Coagulopathy and Management of Critical Bleeding Requiring Massive Transfusion. *Semin Thromb Hemost*. 2016 Mar; 42(2):155-65. (10) Kushimoto S, *et al.* Acute Traumatic Coagulopathy and Trauma-Induced Coagulopathy: an overview. *J Intensive Care*. 2017; 5:6-12. (11) Hayakawa M. Pathophysiology of trauma-induced coagulopathy: disseminated intravascular coagulation with the fibrinolytic phenotype. *J Intensive Care*. 2017 Jan 31; 5:14. (12) Hayakawa M. Dynamics of Fibrinogen in acute phases of trauma. *J Intensive Care*. 2017; 5:3-8. (13) González Guerrero C & Montoro Ronsano JB. Physiopathology and treatment of critical bleeding: a literature review. *Farm Hosp*. 2015 Nov 1; 39(6):382-90. (14) Gratz J, *et al.* Trauma-Induced Coagulopathy and Massive Bleeding: Current Hemostatic Concepts and Treatment Strategies. *Hamostaseologie*. 2020 Sep 7.



16:15 REVERSÃO DE ANTICOAGULANTES ORAIS COM O PATROCÍNIO DA Astrazeneca

Estratégias de reversão de anticoagulantes orais

Ana Freixo

Serv. Imuno-hemoterapia, CHULN – Sta. Maria

O uso de anticoagulantes orais na prevenção dos acidentes vasculares cerebrais em doentes com fibrilhação auricular e no tratamento e prevenção do tromboembolismo venoso continua a aumentar, sendo a hemorragia a complicação mais comum associada à utilização destes agentes. O risco hemorrágico destes fármacos pode ser otimizado através do controlo dos fatores de risco de hemorragia modificáveis, bem como a seleção do anticoagulante oral mais adequado ao doente (por exemplo, DOACs com diferença de dependência de excreção renal).

Em caso de hemorragia de um doente sob anticoagulação oral, é fundamental classificar o tipo de hemorragia com base na instabilidade hemodinâmica, na origem/local da hemorragia e na quantidade de perdas sanguíneas. Apesar de o suporte ser a base do tratamento de qualquer hemorragia (por exemplo, reanimação volémica e medidas hemostáticas locais), que em muitos casos pode ser suficiente, a reversão do tratamento com anticoagulantes orais pode ser necessária em doentes com hemorragia ameaçadora de vida ou com necessidade de um procedimento invasivo emergente.

Estão hoje disponíveis agentes específico de reversão para o dabigatrano (idarucizumab [Praxbind®]) e para os inibidores do fator Xa (apixabano e rivaroxabano), assim como produtos pró-hemostáticos não específicos (por exemplo, concentrado de complexo protrombínico de 4 factores (CCP). Estes últimos, em associação com a vitamina K, são os agentes reversores dos antagonistas da vitamina K.

A gestão de doentes com hemorragia associada a anticoagulantes ou com necessidade de realizar um procedimento urgente é desafiadora e a decisão clínica sobre a estratégia de reversão depende de diferentes variáveis (por exemplo, urgência da situação; local e gravidade da hemorragia; tipo de procedimento; tipo de fármaco anticoagulante envolvido e grau de contribuição para a hemorragia; comorbilidades do doente) para minimizar os riscos inerentes à hemorragia, assim como o eventual risco trombótico da reversão.



15:40 REVERSÃO DE ANTICOAGULANTES ORAIS COM O PATROCÍNIO DA Astrazeneca

Andexanet-Alfa, o Impacto da Reversão Específica dos iFXa para a Imuno-hemoterapia

Luciana Gonçalves
CHUSJ – São João

Os anticoagulantes orais diretos (DOACs; dabigatrano, apixabano, edoxabano e rivaroxabano) são amplamente utilizados desde a sua aprovação para prevenção e tratamento de eventos trombóticos. Os DOACs atuam por inibição de serino proteases específicas: o dabigatrano inibe a trombina; o apixabano, edoxabano e rivaroxabano são inibidores diretos reversíveis do fator Xa (IFXa).

Obviamente, o aumento do número de doentes sob DOACs também acarreta outros desafios como, por exemplo, o aumento do número de doentes com hemorragias, a principal complicação destes fármacos. Entre 4 a 6% dos doentes sob IFXa oral apresentam hemorragia *major*, e 1 em cada 5 morre após hemorragia grave relacionada com os IFXa. A reversão da actividade anticoagulante dos DOACs é facilitada pela semi-vida curta destes fármacos e a maioria das complicações hemorrágicas associadas aos DOACs pode ser tratada com a suspensão do anticoagulante e medidas de suporte. Contudo, caso seja necessária a reversão urgente da anticoagulação em situações clínicas graves, está recomendada a administração de agentes de reversão específicos.

O andexanet alfa foi desenvolvido como agente de reversão específico dos IFXa (apixabano, edoxabano, rivaroxabano e enoxaparina).

É um FXa humano modificado, sem actividade catalítica, com capacidade de se ligar ao local activo dos IFXa com elevada afinidade, e que actua por competição com o FXa nativo. Após comprovada a sua capacidade de inibir a actividade anti-Xa do apixabano e rivaroxabano e de restaurar a geração de trombina em adultos saudáveis, a eficácia e segurança do andexanet alfa foi estudada em doentes com hemorragias graves sob IFXa no ensaio ANNEXA-4. O ensaio incluiu 479 doentes com hemorragia grave (principalmente intracraniana ou GI) que receberam uma dose de IFXa nas últimas 18 horas. A administração incluiu um bolus IV seguido de uma infusão de 2 horas. O andexanet alfa diminuiu a atividade anti-FXa em mais de 93% dos doentes, com excelente ou boa hemostase em 80 % dos casos. Ocorreram eventos trombóticos em 10,4%, dos doentes (a maioria não tinha reiniciado anti-coagulação). A taxa de mortalidade foi de 15,7%. No ensaio ANNEXA-I, o andexanet foi avaliado em pacientes com hemorragia intracraniana sob IFXa. Este ensaio teve um braço comparador, em que foi administrado CCP à maioria dos doentes. Os resultados de eficácia demonstraram uma correção da hemostase superior com o andexanet alfa e o ensaio foi interrompido pelos bons resultados obtidos.

LIVRO DE RESUMOS



10^a REUNIÃO
CIENTÍFICA
DE
TROMBOSE
E HEMOSTASE

Os estudos de vida real também corroboram os ensaios clínicos, com redução da mortalidade em doentes com hemorragia grave sob IFXa, quando tratados com andexanet alfa, em comparação com a administração de CCP.

O andexanet alfa está actualmente recomendado por várias sociedades científicas como o agente de reversão de primeira linha em doentes sob apixabano ou rivaroxabano e com hemorragia grave e risco de vida.

COMISSÃO CIENTÍFICA

Dra. Anabela Rodrigues
Dr. André Caiado
Prof. Doutor António Robalo Nunes
Dra. Carla Pereira
Dra. Dialina Brilhante
Dra. Luciana Gonçalves
Prof. Doutor João Morais
Dra. Manuela Carvalho
Dra. Teresa Seivas

ORGANIZAÇÃO CIENTÍFICA



apth.pt



[linkedin.com/company/associação-portuguesa-de-trombose-e-hemostase](https://www.linkedin.com/company/associação-portuguesa-de-trombose-e-hemostase)

COMISSÃO ORGANIZADORA

Dra. Anabela Rodrigues
Dr. André Caiado
Prof. Doutor António Robalo Nunes
Dra. Carla Pereira
Dra. Dialina Brilhante
Dra. Luciana Gonçalves
Dra. Teresa Seivas

SECRETARIADO



Rua A Gazeta D' Oeiras 2 - 1º C, 2780-171 Oeiras
Tel: +351 933 393 333
Email: saudevirtual@saudevirtual.pt
www.saudevirtual.pt

PATROCINADORES CIENTÍFICOS



PATROCINADORES



APTH

**ASSOCIAÇÃO PORTUGUESA DE
TROMBOSE E HEMOSTASE**