



Ana Salomé Rocha Brogueira

Terapêutica Anticoagulante: Novos Fármacos Orais

Monografia realizada no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pela Professora Doutora Teresa Carmo Pimenta Dinis Silva e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Julho 2015



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Ana Salomé Rocha Brogueira

Terapêutica Anticoagulante: Novos Fármacos Orais

Monografia realizada no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas,
orientada pela Professora Doutora Teresa Carmo Pimenta Dinis Silva e apresentada à Faculdade de
Farmácia da Universidade de Coimbra

Julho 2015



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

DECLARAÇÃO DE INTEGRIDADE

Eu, Ana Salomé Rocha Brogueira, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o número 2008107332, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo da Monografia apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade Estágio Curricular.

Mais declaro que este é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia desta Monografia, segundo os critérios legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 10 de julho de 2015

(Ana Salomé Rocha Brogueira)

AGRADECIMENTOS

A obtenção de um grau académico é fruto não só de muito esforço e dedicação, mas também da presença constante de todas as pessoas que nos acompanham desde sempre e de todas aquelas que connosco se cruzaram durante este percurso.

Antes de tudo, agradeço aos pilares da minha vida, os meus pais, pela educação que me deram, que fez com que me tornasse na pessoa que sou hoje e por me terem ensinado a lutar pelos meus objetivos. Agradeço de igual forma por estarem sempre presentes e por toda a dedicação, amor e sacrifício que fizeram ao longo desta viagem. Espero que se revejam, com alegria, no percurso que me ajudaram a construir.

Ao meu irmão, companheiro de sempre, a quem devo a concretização deste sonho, o meu muito obrigada! Obrigada por seres um companheiro fiel, por todos os ensinamentos que me fizeram crescer e por seres o exemplo a seguir! As minhas vitórias são tuas também!

A Coimbra! Cidade da saudade para a qual os agradecimentos nunca serão justos. Cidade que cresceu em mim, e eu cresci com ela. É um orgulho ter construído um pouco da sua história, tal como construiu um pouco da minha.

Aos meus amigos, que se cruzaram comigo durante este percurso e que o tornaram inesquecível! À Diana, à Rita, à Ângela, à Margarida, ao Marcelo, ao Luís, ao Pedro, à Inês e ao Igor o meu muito obrigada pela amizade verdadeira! Levo-vos a todos para a vida!

Um agradecimento especial é igualmente devido à Professora Doutora Teresa Dinis, minha orientadora na monografia, pela disponibilidade demonstrada e pela prontidão nas respostas às minhas dúvidas, transmitindo-me sempre os seus melhores conhecimentos.

*Aqueles que passam por nós, não vão sós, não nos deixam sós.
Deixam um pouco de si, levam um pouco de nós.
Antoine de Saint-Exupéry*

ÍNDICE

ABREVIATURAS	1
RESUMO	2
INTRODUÇÃO	3
HEMOSTASE.....	4
I. VASOCONSTRIÇÃO.....	4
II. ADESÃO E AGREGAÇÃO PLAQUETARES	5
III. COAGULAÇÃO DO SANGUE	5
TROMBOEMBOLISMO VENOSO (TEV).....	8
FÁRMACOS ANTICOAGULANTES	9
I. HEPARINAS	9
II. ANTICOAGULANTES ORAIS.....	10
IIA. Inibidores da Vitamina K.....	10
IIB. Inibidores directos da Trombina.....	13
IIC. Inibidores do Fator Xa	15
ESTUDO COMPARATIVO DA EFICÁCIA VARFARINA VS NOVOS ANTICOAGULANTES....	18
ANÁLISE DO CONSUMO DE ANTICOAGULANTES NO PRIMEIRO SEMESTRE DE 2015	19
PAPEL DO FARMACÊUTICO NA TERAPÊUTICA ANTICOAGULANTE	21
CONCLUSÃO	22
BIBLIOGRAFIA	23

ABREVIATURAS

ADP – Adenosina difosfato

AVC – Acidente Vascular Cerebral

EAM – Enfarte Agudo do Miocárdio

EP – Embolia Pulmonar

FDA – *Food and Drug Administration*

HBPM – Heparina de Baixo Peso Molecular

IMC – Índice de Massa Corporal

INR – Relação Internacional Normalizada, do inglês *International Normalized Ratio*

ISI – Índice de Sensibilidade Internacional

MNSRM – Medicamento Não Sujeito a Receita Médica

NF – Não Fraccionada

PVP – Preço de Venda ao Público

TF – Fator Tecidual, do inglês *Tissue Factor*

TP – Tempo de Protrombina

TVP – Trombose Venosa Profunda

TXA2 – Tromboxano A2

vWF – Fator de von Willebrand, do inglês *von Willebrand Factor*

RESUMO

Há cerca de 6 décadas que a varfarina é o fármaco de eleição na terapêutica anticoagulante crónica, no entanto, esta terapêutica está em mudança. Face às suas limitações, decorrentes do início de ação, da janela terapêutica estreita, das múltiplas interações com medicamentos e com alimentos, dos seus efeitos adversos e da necessidade de monitorização, tornou-se emergente a pesquisa de fármacos que superem estas dificuldades. Os novos anticoagulantes orais demonstram ser uma alternativa eficaz e segura, sem necessidade de monitorização e com poucas interações. Demonstrando-se igualmente eficazes em termos terapêuticos, os novos anticoagulantes orais são cada vez mais recomendados pelos profissionais de saúde na prevenção e tratamento de eventos tromboembólicos. No presente trabalho faz-se uma breve análise farmacocinética e farmacodinâmica dos anticoagulantes orais, interações e reacções adversas, bem como da aplicabilidade de cada um. Faz-se ainda uma análise da terapêutica anticoagulante instituída na região servida pela Farmácia Carlos Pereira Lucas no período de Janeiro a Junho de 2015, assim como do papel do Farmacêutico no acompanhamento e aconselhamento do doente sujeito a terapêutica anticoagulante.

PALAVRAS-CHAVE: Anticoagulante oral; Varfarina; Dabigatran; Rivaroxabano; Apixabano; Hemorragia; Trombo.

ABSTRACT

For over six decades warfarin has been the first choice in chronic anticoagulation treatment, however, this treatment is changing. Due to its limitations, from action initiation, narrow therapeutic window, multiple drug and food interactions, its adverse effects and monitoring need, there has been an emergent research of new drugs that overcome those problems. New oral anticoagulants have shown to be a more effective and safer alternative because of the lack of need for therapeutical monitoring and the fewer interactions. Showing the same therapeutical efficiency, the new oral anticoagulant drugs are being used by health professionals in preventing and treating thromboembolic events. This paper provides analysis of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral anticoagulants, interactions and adverse effects and their applicability. It also considers the established anticoagulant therapies in the Carlos Pereira Lucas Pharmacy area between January to June of 2015, as well as the Pharmacist's role in the monitoring and counseling of the patient during therapy.

KEY-WORDS: Oral anticoagulant; Warfarin; Dabigatran; Rivaroxaban; Apixaban; Bleeding; Thrombus.

INTRODUÇÃO

O QUE É A TERAPÊUTICA ANTICOAGULANTE?

Em condições fisiológicas normais, o organismo humano consegue manter um equilíbrio constante entre a formação e a destruição de trombos. Por vezes este equilíbrio não é mantido, levando a patologias potencialmente graves, como enfarte agudo do miocárdio (EAM), acidente vascular cerebral (AVC), trombose venosa profunda (TVP) e embolia pulmonar (EP) (Padmanabhan e Wang, 2014).

A formação de trombos pode ser evitada ou corrigida através de uma terapêutica anticoagulante, no entanto, deve ser apenas iniciada após uma cuidadosa análise da relação benefício risco perante o quadro clínico e historial do doente (Padmanabhan e Wang, 2014).

São diversas as situações clínicas em que os benefícios da terapêutica anticoagulante demonstram ser superiores aos riscos. Na tabela I encontram-se resumidas algumas das patologias com necessidade de tal terapêutica.

Tabela I. Indicações clínicas para terapêutica anticoagulante. (Tabela retirada de Padmanabhan e Wang, (2014))

Prevenção da TVP em doentes não cirúrgicos acamados por doença aguda	Prevenção da TVP em doentes sujeitos a artroplastia eletiva da anca ou joelho
Tratamento da TVP com ou sem EP	Prevenção da formação de trombo na fibrilhação auricular não valvular
Tratamento da Angina instável e EAM	Prevenção da formação de trombo em doentes com próteses valvulares cardíacas
Prevenção da formação de trombo em doentes com patologias valvulares	Tratamento do AVC

A patologia mais comum provocada pela formação de um trombo é o tromboembolismo venoso (TEV), que compreende duas situações frequentes: a trombose venosa profunda e o embolismo pulmonar. Segundo Reis (2012), o tromboembolismo venoso afeta 1 a 2 pessoas em cada 1.000 habitantes por ano e é a 3ª causa de morte por doença cardiovascular. A prevenção desta patologia passa pela prevenção primária, tratamento da fase aguda e prevenção da sua recorrência. Nas três fases, as terapias estão bem estabelecidas, ainda que estejam a ser estudadas novas terapêuticas que minimizem os efeitos secundários associados (Reis, 2012).

A terapêutica anticoagulante não é uma terapêutica fácil de instituir, exigindo prática por parte do profissional e um estudo minucioso da história clínica do doente. Os novos anticoagulantes orais vêm demonstrar resultados interessantes para a prevenção e tratamento destas patologias. Estes fármacos mostram-se vantajosos, no entanto, nem sempre se sobrepõem às dificuldades reveladas pela inexistência de antídotos e de testes específicos que controlem o seu efeito anticoagulante (Reis, 2012).

HEMOSTASE

A existência de um sistema rápido e eficaz que estanque o sangramento após qualquer tipo de lesão vascular é essencial à sobrevivência de todos os seres vivos. Este processo é denominado *Hemostase*. A hemostase compreende um conjunto de mecanismos essenciais de defesa que determinam o fim do processo hemorrágico, pela formação de um coágulo sanguíneo, mantendo a integridade do sistema vascular. Neste processo destacam-se 3 etapas cruciais e bem coordenadas: A Vasoconstrição, a Agregação plaquetar e a Coagulação. Concomitantemente são desencadeados mecanismos de controlo da coagulação, que impedem uma coagulação excessiva, garantindo a permeabilidade vascular (Padmanabhan e Wang, 2014). Deste modo, o sistema hemostático compreende não só os mecanismos procoagulantes como também os anticoagulantes, aliados a um processo de fibrinólise. Quando existe um desequilíbrio nestes mecanismos, pode surgir uma hemorragia excessiva ou trombose, representando estados alterados da hemostase: quando esta está diminuída resulta em hemorragia, quando está estimulada resulta na formação de um trombo (Hoffbrand, Moss e Pettit, 2008).

I. VASOCONSTRIÇÃO

A manutenção da integridade vascular é assegurada por uma camada de células endoteliais – tecido endotelial - suportadas por uma membrana basal, tecido conjuntivo e músculo liso, que atua como barreira e contribui para a vasoconstrição local (Seeley, Stephens e Tate, 2008).

Quando há rutura do epitélio, provocada por um ferimento, dá-se uma constrição imediata do vaso lesado e a constrição reflexa de artérias e arteríolas adjacentes, induzindo uma diminuição brusca do aporte sanguíneo à região lesada, mecanismo que permite evitar a perda total de sangue quando o ferimento é de grande dimensão (Hoffbrand *et al.*, 2008).

A vasoconstrição permite que as superfícies do endotélio vascular permaneçam juntas e que, em pequenos ferimentos, dê origem a uma adesão por contacto. O mesmo não acontece quando a rutura do epitélio é de grande dimensão. Nestes casos, ocorrem adicionalmente dois processos essenciais: adesão e agregação plaquetares seguida de coagulação sanguínea (Hoffbrand *et al.*, 2008).

II. ADESÃO E AGREGAÇÃO PLAQUETARES

As plaquetas têm um papel essencial na hemostase. São produzidas na medula óssea a partir de megacariócitos sob controlo da trombopoetina. Na sua constituição têm lisossomas, grânulos, membrana plasmática, microtúbulos e um sistema canalicular. A sua principal função é a formação de um tampão que permite estancar a hemorragia após uma lesão no tecido epitelial (Hoffbrand *et al.*, 2008).

As plaquetas não aderem ao endotélio íntegro, sendo por isso necessária uma lesão para a exposição dos fatores que desencadeiam a adesão plaquetar. Aquando do dano no epitélio vascular, o tecido conjuntivo fica exposto, exibindo as moléculas de colagénio que dele fazem parte. As plaquetas aderem ao colagénio por meio do fator de von Willebrand (vWF) plasmático, glicoproteína codificada por um gene do cromossoma 12 e sintetizado nas células endoteliais, que tanto se liga às plaquetas como às moléculas de colagénio expostas, formando desta forma uma ponte de adesão plaquetas-parede do vaso danificado (Hoffbrand *et al.*, 2008).

A exposição das plaquetas ao colagénio faz com que o conteúdo dos grânulos, nomeadamente a serotonina, a adenosina difosfato (ADP) e o tromboxano A₂ (TXA₂), se liberte. A libertação destas moléculas leva à formação e estabilização dos agregados plaquetares, resultando num tampão mecânico suficientemente estável para tamponar a área de lesão. Este tampão é suficiente para efetuar a hemostase, mas, por ser frágil, pode ser arrastado pelo fluxo sanguíneo em áreas onde a turbulência é maior (Hoffbrand *et al.*, 2008).

III. COAGULAÇÃO DO SANGUE

O processo de coagulação tem como finalidade a formação de um tampão firme e estável que debele definitivamente a hemorragia. Este processo inicia-se aquando do contacto do tecido conjuntivo do vaso lesado com o sangue, despoletando uma série de reações químicas conhecidas como a **Cascata de Coagulação**. Este processo de coagulação, que compreende 3 fases – Iniciação, Amplificação e Propagação – envolve uma série de reações em que uma proteína inativa (fator de coagulação inativo) é convertida

numa proteína proteolítica (fator de coagulação ativo) que catalisa a formação da enzima seguinte da sequência, culminando na formação de trombina, que por sua vez converte o fibrinogénio solúvel do plasma em fibrina. A fibrina infiltra-se nos agregados plaquetares, convertendo-os em tampões firmes e definitivos (Hoffbrand *et al.*, 2008).

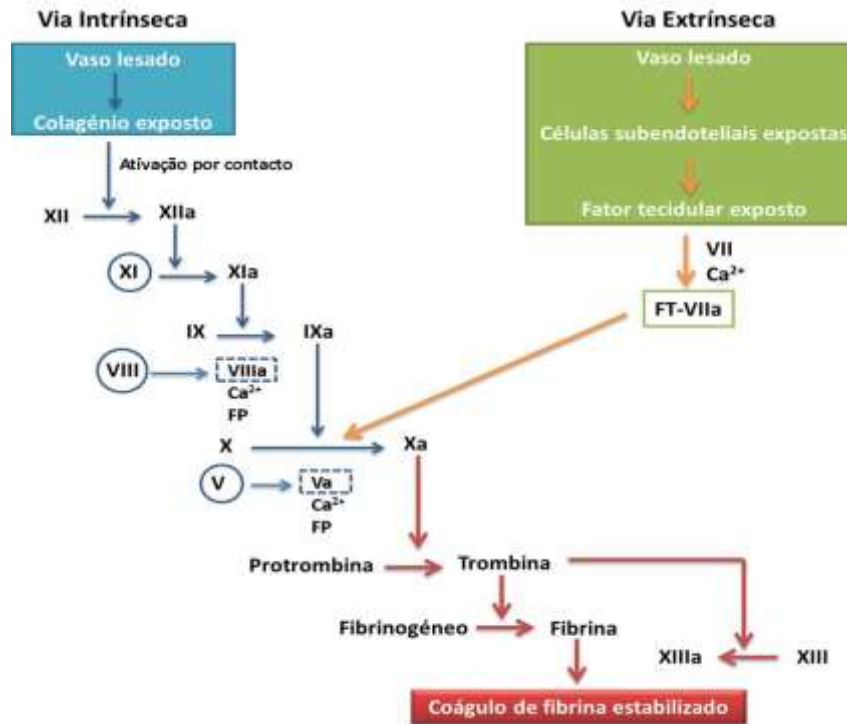


Figura 1. Cascata da coagulação. (Adaptado de Padmanabhan e Wang (2014))

A cascata de coagulação consiste em duas vias aparentemente paralelas (intrínseca e extrínseca), convergentes apenas no passo anterior à formação da trombina, sendo esta o ponto de união entre as duas vias.

- INICIAÇÃO

O início da coagulação tem lugar aquando do contacto do sangue com o fator tecidual (TF), no momento da lesão do vaso. O TF é uma glicoproteína transmembranar ligada à membrana de células constituintes da pele, dos órgãos superficiais e do epitélio e que, assim que há rutura do vaso sanguíneo, é exposto e ativa de imediato a cascata de coagulação. O TF interage com o fator de coagulação VIIa, formando o complexo fator VIIa-TF, que por sua vez ativa o fator IX e X. O fator Xa transforma pequenas quantidades de protrombina em trombina, não sendo no entanto suficiente para a polimerização da fibrina (Hoffbrand *et al.*, 2008).

- AMPLIFICAÇÃO

Na fase de amplificação, o TF é inibido pelo inibidor da via do fator tecidual (TFPI), passando assim a ser a trombina formada na fase de iniciação, o estímulo para o início desta 2.ª fase. A trombina já formada, ativa agora os fatores VIII e IX e, na presença de Ca^{2+} , estes ativam o fator X. O fator Xa, em combinação com o fator Va e o Ca^{2+} , forma um complexo denominado *complexo de protrombinase*, resultando numa formação explosiva de trombina que culmina na formação de um coágulo de fibrina (Padmanabhan e Wang, 2014). A trombina apresenta-se como um fator crucial no processo de coagulação, sendo que, ao ser inibida, impede a formação do coágulo. Também o fator Xa é essencial às duas vias, sendo o precursor na ativação da trombina.

- PROPAGAÇÃO

Nesta fase, a trombina formada hidrolisa o fibrinogénio, formando monómeros de fibrina, que se unem através de pontes de hidrogénio, formando assim um polímero de fibrina, mas pouco estável. No entanto, concomitantemente, o fator XIII (fator estabilizador da fibrina) é ativado pela trombina e pelo ião Ca^{2+} , formando ligações covalentes cruzadas entre as moléculas de fibrina, originando um polímero de fibrina estável e insolúvel. Posto isto, a hemorragia é estancada e a ferida inicia o processo de cicatrização (Hoffbrand *et al.*, 2008).

Em condições hemostáticas normais, existem mecanismos fisiológicos que se opõem à coagulação descontrolada, levando à oclusão de vasos sanguíneos. A falha destes mecanismos leva a uma hipercoagulabilidade. O mecanismo anticoagulante que atua numa fase mais precoce envolve o *inibidor da via do fator tecidual (TFPI)*, sintetizado nas células endoteliais e presente no plasma e nas plaquetas, que se acumula no sítio da lesão pela ativação local das plaquetas. Este inibidor liga-se ao complexo VIIa-TF e inibe a capacidade deste ativar o fator X. Outros inibidores circulantes, de entre os quais a *antitrombina*, inativam diretamente a trombina, impedindo a continuação da cascata da coagulação. A trombina tem também a capacidade de se ligar a um recetor na célula endotelial, a *trombomodulina*. Esta ligação, para além de eliminar os efeitos procoagulantes da trombina, resulta num aumento da afinidade da trombina para a proteína C, proteína que, uma vez ativada, cliva e inativa os fatores VIIIa e Va. A ação da proteína C é amplificada por uma outra proteína dependente da vitamina K, a proteína S, que liga a proteína C na superfície da plaqueta (Hoffbrand *et al.*, 2008).

TROMBOEMBOLISMO VENOSO (TEV)

Quando o mecanismo fisiológico de controlo da coagulação falha existe a probabilidade de formação de um “coágulo patológico”, conhecido como trombose. Este acontecimento ocorre exatamente no local da lesão endotelial onde inicialmente houve a formação de um coágulo com a finalidade de estancar a hemorragia. Nestes casos, o fluxo sanguíneo é substancialmente mais forte e turbulento, o que implica um aumento do número de plaquetas que passa no local e, que por conseguinte, entra em contacto com o já referido polímero de fibrina. Assim, as plaquetas são ativadas, desencadeando mais formação de fibrina, aumentando significativamente as dimensões do trombo, que agora apresenta um aspeto em camadas, as chamadas Linhas de Zahn (camadas alternadas de fibrina, plaquetas e eritrócitos). Nas veias, onde o fluxo tende a ser mais lento, acumulam-se mais facilmente fatores de coagulação que produzem grandes quantidades de fibrina, de onde resulta um acréscimo de sangue coagulado junto ao trombo em crescimento.

São variados os fatores que podem despoletar um TEV, de entre os quais: exercício físico, alterações do sistema nervoso ou um movimento brusco. Nestes casos, o trombo desprende-se e forma um êmbolo (Padmanabhan e Wang, 2014).

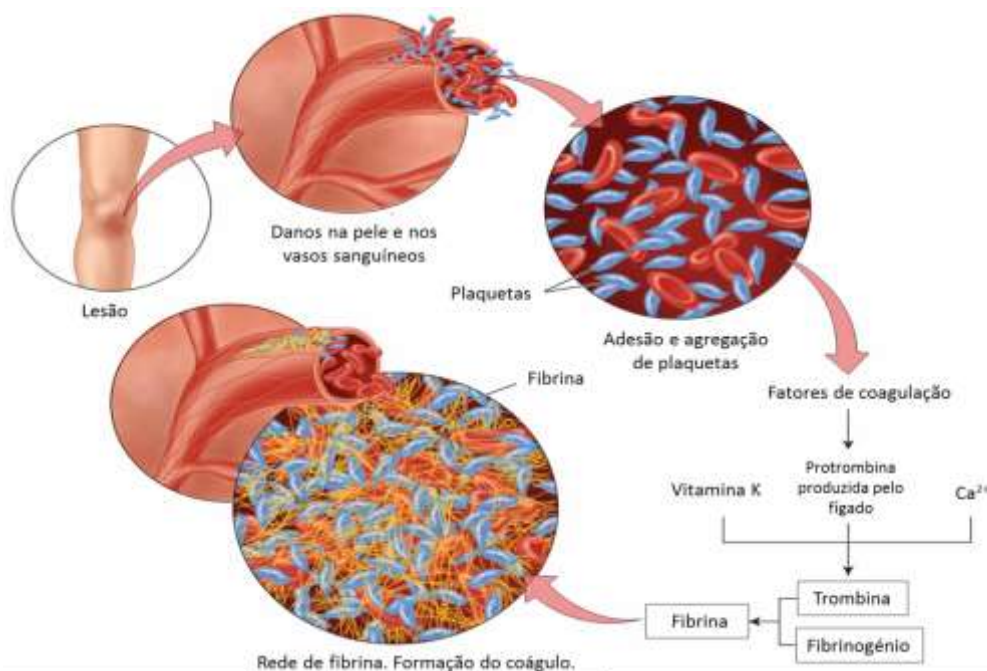


Figura 2. Mecanismo de formação de um coágulo. (Adaptado de <http://biology-forums.com/index.php?action=gallery;sa=view;id=9228>)

O percurso do êmbolo pode levar a que se instale num pequeno vaso, levando a uma possível isquémia do tecido envolvente. O TEV pode deixar danos irreversíveis, como hipertensão pulmonar, síndrome pós-trombótica, hemorragia grave devido à anticoagulação e por vezes, morte (Padmanabhan e Wang, 2014).

FÁRMACOS ANTICOAGULANTES

A coagulação sanguínea excessiva é uma preocupação dos cientistas e profissionais de saúde desde há bastante tempo. A necessidade de prevenir e tratar eventos tromboembólicos fez com que surgissem fármacos que ainda hoje têm elevada relevância nas terapêuticas instituídas. As heparinas e os inibidores da vitamina K, foram os primeiros anticoagulantes descobertos e os mais profundamente estudados, seguindo-se, mais recentemente, os novos anticoagulantes orais.

I. HEPARINAS

A heparina, descoberta no início do século XX, é um dos medicamentos mais antigos ainda em uso clínico (Wardrop e Keeling, 2008).

A heparina é o anticoagulante de primeira escolha quando se quer um efeito imediato, uma vez que tem um início de ação extremamente rápido e de curta duração de ação (tempo de meia vida eficaz é de cerca de 1 hora). A heparina é hoje referida como heparina não fracionada (NF) e é um potente inibidor da coagulação do sangue, aumentando drasticamente a atividade da antitrombina. Desta forma, são formados complexos entre a antitrombina e os fatores de coagulação IXa, Xa, XIa e II (trombina), que inativam de forma irreversível a ação destes fatores de coagulação (Infarmed, 2012).

A heparina apresenta uma biodisponibilidade oral muito fraca, pelo que é apenas administrada por via intravenosa ou subcutânea, sendo que no primeiro caso o tempo de semi-vida é de aproximadamente 1 hora e no segundo, de 2 horas. De referir que a heparina é pouco eficaz na inibição da trombina ligada aos coágulos pelo que, quando não há um seguimento da terapêutica com anticoagulantes orais, o processo pode ser reversível e reativar a trombose (Hoffbrand *et al.*, 2008).

Este potente anticoagulante é rotineiramente usado na profilaxia e tratamento das afeções tromboembólicas, do embolismo pulmonar e como adjuvante na terapêutica fibrinolítica. É importante salientar ainda a principal reação adversa desta molécula, a hemorragia, que é dose-dependente e que pode ser medida pelo seu efeito sobre as plaquetas (uma vez que a heparina reduz significativamente a ação das plaquetas). O risco de hemorragia é elevado, pelo que a heparina deve ser usada com elevada precaução em doentes com riscos hemorrágicos. Ainda assim, este deve ser o tratamento usado nestes doentes, visto ser possível uma rápida reversão do seu efeito anticoagulante com sulfato de protamina (Hoffbrand *et al.*, 2008).

Os derivados da heparina, designados como heparinas de baixo peso molecular (HBPM), surgiram como uma evolução da heparina não fracionada. Tratam-se de misturas heterogêneas de glicosaminoglicanos sulfatados com aproximadamente 33% do peso molecular da heparina não fracionada. Podem ser em termos de eficácia equivalentes às heparinas não fracionadas, tendo uma absorção mais uniforme e uma biodisponibilidade por via subcutânea maior. A sua administração também é facilitada, visto a dose diária necessária ser metade da dose de heparina não fracionada (Hoffbrand *et al.*, 2008).

As reações adversas provocadas pelas HBPM são idênticas às provocadas pela heparina não fracionada, no entanto muito menos frequentes, reduzindo até 50% a probabilidade de ocorrerem. É o anticoagulante de escolha para prevenção e tratamento da TVP (Hoffbrand *et al.*, 2008).

Esta classe das heparinas apresenta já diversos fármacos, de entre os quais a Dalteparina Sódica, Enoxaparina Sódica (Lovenox), Nadroparina Cálcica, Parnaparina Sódica, Reviparina Sódica e Tinzaparina Sódica (Infarmed, 2012).

II. ANTICOAGULANTES ORAIS

Durante várias décadas a utilização de anticoagulantes orais esteve centrada na inibição da vitamina K, vitamina que é responsável pela síntese hepática de alguns fatores de coagulação, nomeadamente o fator II (trombina), VII, IX e X. No entanto, recentemente foram descobertos novos anticoagulantes que apresentam grandes vantagens relativamente aos demais anticoagulantes. Nas secções seguintes serão discutidas as vantagens e desvantagens dos antigos e dos novos anticoagulantes.

IIA. Inibidores da Vitamina K

Há mais de meio século que os antagonistas da vitamina K são usados como anticoagulantes orais na prevenção e tratamento do tromboembolismo. Estes anticoagulantes apresentam algumas limitações que não os tornam de fácil uso, no entanto, são fármacos muito estudados e com resultados comprovados que demonstram, muitas vezes, que os seus benefícios superam os inconvenientes. De entre os vários inibidores da vitamina K, a varfarina é sem dúvida o mais utilizado (Baglin, 2013).

Varfarina

A varfarina é uma molécula derivada da 4-hidroxicumarina. Trata-se de um anticoagulante de ação indireta, uma vez que inibindo a vitamina K epóxido redutase, impede a regeneração ativa da vitamina K e reduz a gama-carboxilação dos fatores de coagulação II, VII, IX e X, fundamental para a sua atividade biológica normal. A varfarina inibe também a gama-carboxilação dependente da vitamina K, da proteína C e do seu cofator, a proteína S (Marques da Silva, 2012).

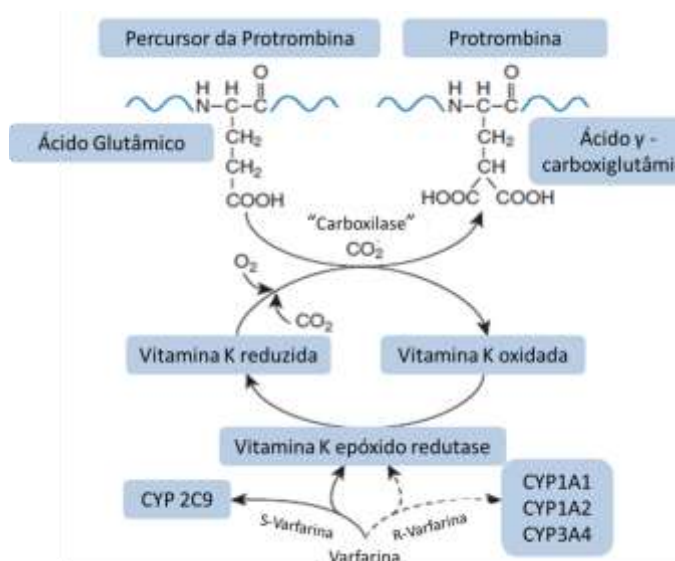


Figura 3. Mecanismo de ação da varfarina. (Adaptado de Ansell (2013))

Os antagonistas da vitamina K criam, assim, segundo Marques da Silva (2012), um “paradoxo inibitório”, isto é, anticoagulantes dado o seu efeito sobre os fatores de coagulação II, VII, IX e X e trombogénicos, consequência do efeito na síntese dos inibidores fisiológicos da coagulação (Proteína C e S). O efeito final da varfarina não é imediato, dependendo da depuração da circulação dos fatores de coagulação. O seu efeito só se faz sentir cerca de 36 a 72 horas após a administração do fármaco (Marques da Silva, 2012).

A varfarina é altamente solúvel em água, pelo que é absorvida pelo sistema gastrointestinal de forma eficaz e apresenta uma biodisponibilidade elevada em administração por via oral, o que permite atingir, em cerca de 90 minutos, a sua concentração máxima no sangue (Padmanabhan e Wang, 2014). O fármaco tem uma semi-vida plasmática longa, de cerca de 36 a 42 horas, e circula no sangue ligado às proteínas, principalmente à albumina, razão pela qual se explicam algumas das interações medicamentosas. A varfarina é metabolizada no fígado (motivo acrescido para interações medicamentosas) e excretada na urina e nas fezes (Marques da Silva, 2012).

Uma vez que a ação anticoagulante da varfarina só se faz sentir 2 a 3 dias após a sua administração, não é um fármaco de primeira escolha para uma terapêutica de controlo imediato, como o é a heparina. Na maioria dos casos, é utilizada como primeira escolha a heparina e após a situação estar estabilizada, são utilizados os derivados cumarínicos para manutenção do tratamento, podendo esta associação ser simultânea durante um curto período de tempo (Infarmed, 2012).

Os fármacos derivados cumarínicos são eficazes em diversas situações, como no tratamento da trombose venosa profunda e embolismo pulmonar e na profilaxia em doentes com fibrilhação auricular, risco de embolização e no enfarte agudo do miocárdio (Infarmed, 2012).

A varfarina não é um fármaco de uso fácil. Apresenta uma janela terapêutica muito estreita e uma resposta muito variável, pelo que tem que ser monitorizada de forma cuidadosa e sofrer ajuste de doses de forma frequente (Bendel, Bona e Baker, 2011).

O efeito terapêutico da varfarina varia de pessoa para pessoa e pode ser influenciado por inúmeros fatores que determinam a sua farmacocinética e farmacodinâmica, tais como a idade, o sexo, a etnia, o índice de massa corporal (IMC), função hepática e renal e consumo crónico de álcool, entre outros, o que dificulta a previsão da dose terapêutica individual para manutenção do estado de anticoagulação. Os doentes com terapêutica anticoagulante de varfarina são submetidos periodicamente a um controlo através da avaliação do tempo de protrombina, que é um teste laboratorial que avalia o tempo, em segundos, que o sangue demora a coagular em determinadas condições e que por isso traduz a atividade dos fatores II, VII e X da coagulação. Normalmente expressa-se relativamente a um plasma controlo e com correção da tromboplastina (reagente usado), resultando então um valor denominado INR - Relação Internacional Normalizada. Trata-se, portanto, de uma razão entre o tempo de protrombina do paciente no momento do teste e o tempo de protrombina normal médio (derivado de amostras normais), elevado à potência do Índice de Sensibilidade Internacional (ISI) (Ansell, 2013).

$$INR = \left(TP_{paciente} / TP_{controlo} \right)^{ISI} \quad (1)$$

Existe um intervalo de valores de INR definidos para que a terapêutica se mantenha constante e se obtenha o efeito terapêutico desejado sem que haja o risco de hemorragia ou trombose.

- $INR < 2$ – risco de trombose;
- $INR > 3$ – risco de hemorragia.

Em caso de hemorragia grave, o efeito da varfarina pode ser revertido rapidamente pela administração de vitamina K juntamente com plasma fresco ou um complexo de protrombina e de fator VIIa recombinante.

Para que os doentes com terapêutica anticoagulante mantenham os níveis de coagulação controlados (avaliados pela medida do INR), há que ter em conta as inúmeras interações que a varfarina apresenta, não só com outros medicamentos mas também com diversos alimentos e até com ervas e especiarias (Padmanabhan e Wang, 2014). Um número grande de fármacos tem revelado interações medicamentosas com a varfarina, alterando parâmetros farmacodinâmicos e farmacocinéticos, de entre os quais se destacam a alteração plaquetária provocada pelo uso concomitante de clopidogrel ou ácido acetilsalicílico, as lesões gastrointestinais associadas ao uso de anti-inflamatórios não esteróides e a alteração da síntese da vitamina K no trato gastrointestinal provocada por antibióticos, nomeadamente amoxicilina, cefalosporinas, claritromicina, entre outros. A dieta alimentar é também um ponto bastante importante na terapêutica anticoagulante com este fármaco. Alimentos ricos em vitamina K, como espinafres, couves e beterraba podem atenuar a resposta anticoagulante (Marques da Silva, 2012). Ginkgo biloba, ginseng, erva de São João, chá verde e chá preto são algumas das plantas fitoterapêuticas que também interagem com a varfarina (Klack e Carvalho, de, 2006).

Face às limitações dos antagonistas da vitamina K, consequência da estreita janela terapêutica, do início lento de ação farmacológica e das múltiplas interações com medicamentos e com alimentos, surgiu, nos últimos anos, a necessidade de desenvolver novos anticoagulantes orais que possam ultrapassar estas reservas. Surgiram então dois novos grupos de fármacos que atuam num único fator da cascata de coagulação, os inibidores diretos da trombina e os inibidores do fator Xa. Estes fármacos permitem uma resposta anticoagulante mais calculável, apresentam um início de ação mais rápido, e não necessitam de monitorização, mostrando-se, por isso, mais vantajosos (Marques da Silva, 2012).

IIB. Inibidores directos da Trombina

Dabigatrano Etxilato

O Dabigatrano é um dos novos anticoagulantes aprovados pela FDA (Food and Drug Administration). Trata-se de uma molécula de baixo peso molecular que se liga de uma

forma eficaz à trombina livre, bem como à trombina que se encontra ligada ao coágulo pré-existente, daí ser reconhecido como *inibidor direto da trombina* (Dempfle, 2014).

É administrado sob a forma de pró-fármaco, o dabigatrano Etxilato, que apresenta uma cadeia lateral hidrofóbica em relação ao dabigatrano como molécula original, o que lhe permite aumentar a biodisponibilidade oral. Para que seja absorvido, a nível intestinal, o dabigatrano etexilato necessita de um ambiente ácido, que lhe é proporcionado através de grânulos de ácido tartárico revestidos com o pró-fármaco, mimetizando um ambiente ácido que facilita a absorção. É importante salientar que este ambiente ácido pode causar algum desconforto gástrico em alguns doentes, pelo que podem, durante o tratamento, sofrer de dispepsia (Dempfle, 2014).

O dabigatrano etexilato sofre, depois de absorvido, hidrólise por esterases tanto a nível dos enterócitos como a nível hepático de forma a ser obtida a molécula ativa (Dempfle, 2014).

O dabigatrano tem como alvo a trombina, ligando-se ao seu local ativo (fator IIa). Assim, bloqueia a cascata terminal de coagulação uma vez que impede a conversão do fibrinogénio em fibrina, além de impedir a produção do fator XIII que promove a formação de ligações cruzadas entre as moléculas de fibrina, com o objetivo de estabilizar o trombo (Ellis e Kaiser, 2013).

A nível farmacocinético, o dabigatrano atinge a concentração máxima cerca de 2 horas após a sua ingestão, fator que é alterado aquando da ingestão concomitante de alimentos, retardando o espaço de tempo para atingir a concentração desejada. O mesmo acontece com a toma simultânea de pantoprazol, um inibidor da bomba de prótons, sendo que no primeiro caso só será atingida a concentração pretendida após 4 horas e no segundo caso, embora se verifique uma redução, não é significativa (Dempfle, 2014).

Cerca de 80% do dabigatrano é eliminado por via renal, o que é um dado relevante em doentes com insuficiência renal. Estes doentes apresentam níveis plasmáticos de dabigatrano elevados e níveis de eliminação muito baixos, pelo que o efeito anticoagulante é mais acentuado, fator que tem que ser tido em conta e monitorizado. Uma vez que a eliminação do dabigatrano é na sua maioria por via renal, a insuficiência hepática não tem grande influência no metabolismo deste. Pode, no entanto, ao produzir uma menor quantidade de enzimas procoagulantes, aumentar o risco de hemorragia por haver um desequilíbrio entre a atividade procoagulante endógena e a atividade do fármaco (Dempfle, 2014).

O dabigatrano etexilato é hoje em dia cada vez mais utilizado, tanto para profilaxia em cirurgias como a artroplastia total da anca ou do joelho, como para terapêutica para doentes com fibrilhação auricular não valvular. Este fármaco é de igual forma utilizado em doentes que necessitem concomitantemente de uma inibição plaquetar. Pode, neste caso, ser associado ao ácido acetilsalicílico e clopidogrel, sendo que a dose de dabigatrano etexilato é dividida por duas tomas por dia, impedindo assim que existam picos elevados da molécula no organismo e haja risco de hemorragia (Dempfle, 2014). Ainda assim, existem medicamentos que estão contraindicados aquando do seu uso, como a ciclosporina, o tacrolimus e os antimicóticos azol (cetoconazol, itraconazol, entre outros) (Baglin, 2013).

Sem antídoto específico, em caso de anticoagulação excessiva, o procedimento a tomar é a suspensão da terapêutica, que se mostra suficiente para impedir os efeitos da sobredosagem (Marques da Silva, 2012).

Devido à sua larga margem terapêutica e às raras interações com outros fármacos e alimentos, a monitorização dos níveis de dabigatrano no sangue não é necessária. Ainda assim, em caso de o ser, a atividade do dabigatrano pode ser medida através de um teste, “*diluted TT*”. Este teste é uma forma modificada do teste do tempo de trombina, sendo que a forma *standard* é demasiado sensível para este fármaco (Favaloro e Lippi, 2012).

II.C. Inibidores do Fator Xa

Rivaroxabano

O rivaroxabano é uma molécula derivada da oxazolidinona e é um potente inibidor do fator Xa da cascata de coagulação. Apresenta capacidade de inibir tanto o fator Xa livre como o que se encontra ligado ao complexo de protrombinase. O seu efeito prende-se com o facto de inibir o fator Xa que se encontra ligado ao coágulo, impedindo a formação de mais trombina que, por conseguinte, evita a extensão do trombo (Kreutz, 2014).

Este novo anticoagulante exhibe uma elevada biodisponibilidade oral e um início de ação rápido, sendo que aproximadamente 3 a 4 horas após a toma é atingida a sua concentração máxima na corrente sanguínea (Executive et al., 2010). Em termos de farmacocinética, o rivaroxabano tem a vantagem de não inibir nem induzir o Citocromo P450, razão pela qual apresenta poucas interações com outros fármacos, que na sua maioria são metabolizados pelo referido complexo. Ele é metabolizado na sua maioria pelo CYP3A4 e pelo CYP2J2 (Kreutz, 2014).

O rivaroxabano apresenta duas vias de eliminação distintas. Cerca de 1/3 do fármaco é eliminado de forma inalterada pelos rins e 2/3 são metabolizados pelo fígado, sendo que esta fração é depois eliminada em doses equitativas pela urina e pelas fezes (Executive et al., 2010).

Tal como acima referido, o rivaroxabano é um fármaco que não apresenta interações com outras moléculas. De realçar, que é possível a sua associação com o ácido acetilsalicílico, digoxina e até anti-inflamatórios não esteróides, o que se destaca em relação ao anticoagulante clássico, a varfarina. Não apresenta, também, interação com alimentos, não restringindo a alimentação dos doentes (Executive et al., 2010).

Segundo Kreutz (2014), foram feitos diversos estudos para provar a influência de outros fatores (idade, sexo, etnia e peso corporal) que poderiam interagir com o rivaroxabano. Dos mesmos, concluiu-se que nos doentes idosos a semi-vida do fármaco é substancialmente maior, no entanto, não se mostrou relevante no efeito terapêutico pretendido, não sendo necessário um ajuste da dose dependente da idade. Esse ajuste só é importante quando o idoso sofre de insuficiência renal, sendo importante um controlo cuidadoso da terapêutica. Da mesma forma se concluiu que o sexo e a etnia em nada influenciam a farmacocinética e farmacodinâmica do fármaco. Também o peso corporal não afeta o metabolismo do fármaco. Desta forma, a monitorização da actividade anticoagulante não é necessária (Executive et al., 2010). Ainda assim, o efeito anticoagulante do rivaroxabano pode ser medido através de um teste cromogénico anti-Xa (Favaloro e Lippi, 2012).

Ainda que esta nova molécula seja em diversos aspetos superior à varfarina, os seus efeitos adversos têm que ser tidos em conta. Como todos os anticoagulantes, o principal risco associado são as hemorragias, pelo que é necessário haver uma especial atenção por parte dos profissionais de saúde perante um doente com insuficiência renal, que, tendo uma menor capacidade de excretar o fármaco, aumentará o seu efeito anticoagulante, podendo em alguns casos causar hemorragias. O mesmo acontece com fármacos inibidores do CYP3A4 (Kreutz, 2014). Em casos de hemorragias, o antídoto mais eficaz é o fator VIIa recombinante, no entanto, parece reverter o processo apenas parcialmente. A melhor forma e suficiente, é atrasar ou interromper o tratamento (Marques da Silva, 2012).

Este novo anticoagulante, comercialmente denominado Xarelto[®], é cada vez mais adotado pelos profissionais de saúde na profilaxia do tromboembolismo venoso em doentes sujeitos a artroplastia eletiva da anca ou joelho e em todos os demais tromboembolismos venosos e arteriais. Pelas vantagens supra citadas (não necessidade de monitorização, dose

fixa e poucas interações), a adesão à terapêutica é muito maior, levando a que o doente faça um regime terapêutico regrado (Kreutz, 2014).

Apixabano

O apixabano é, tal como o rivaroxabano, um inibidor seletivo do fator Xa. Liga-se não só ao fator Xa livre, mas também ao fator Xa do complexo de protrombinase, impedindo a formação de mais trombina que, por consequência, impede o desenvolvimento do trombo (Dempfle, 2014).

Esta molécula apresenta boa biodisponibilidade oral e é absorvida no estômago e intestino delgado. A sua concentração máxima é atingida 1 a 3 horas após a ingestão do medicamento, sendo que o seu tempo de semi-vida é de aproximadamente 8 a 15 horas (Dempfle, 2014).

O apixabano é excretado em cerca de 25% pelos rins e 55% pelas fezes, sendo que a restante porção é eliminada por outras vias. O facto de ser excretado na sua maioria pelas fezes é uma vantagem para os doentes que sofrem de insuficiência renal não grave (Dempfle, 2014).

Tal como todos os anticoagulantes, o efeito adverso mais preocupante é a hemorragia. Agentes inibidores do CYP3A4 (por ex., cetoconazol, fluoxetina, eritromicina, ritonavir) e da glicoproteína-P vão aumentar a concentração do fármaco no organismo e por consequente aumentar a probabilidade de ocorrer hemorragia. (Broaddus, 2013) O contrário acontece com a toma de indutores do CYP3A4 (por ex., rifampicina, fenitoína, erva de S. João) e da glicoproteína-P, que reduzem em 50% a exposição ao fármaco. A utilização concomitante com antiagregantes plaquetares (clopidogrel e ácido acetilsalicílico) e anti-inflamatórios não esteróides não é recomendada devido à possibilidade de aumentar o risco de hemorragia. A associação com qualquer um dos anticoagulantes supra citados só deverá acontecer em situações em que se pretende iniciar a toma de apixabano em detrimento de um deles ou vice-versa (Marques da Silva, 2012).

Comercialmente conhecido como Eliquis[®], é utilizado na profilaxia do AVC e do embolismo sistémico em adultos com fibrilhação auricular não valvular, na prevenção e tratamento da TVP e da EP e na profilaxia do TEV em doentes sujeitos a artroplastia eletiva da anca ou joelho. Esta nova molécula não necessita de monitorização por parte do doente, uma vez que apresenta uma larga margem terapêutica e as doses não são influenciadas pelo peso corporal ou idade. Ainda assim, este fármaco determina efeitos dependentes da

concentração em ensaios anti- fator Xa, pelo que pode ser monitorizado desta forma caso seja necessário (Marques da Silva, 2012).

Sem antídoto específico, em caso de sobredosagem, a terapêutica deve ser imediatamente interrompida.

ESTUDO COMPARATIVO DA EFICÁCIA VARFARINA VS NOVOS ANTICOAGULANTES

O uso de novos anticoagulantes orais tem sido alvo de inúmeros estudos que permitem perceber a sua aplicabilidade, eficácia e os seus riscos e benefícios em comparação com o único anticoagulante disponível nas últimas décadas, a varfarina.

Os anticoagulantes têm diversas aplicabilidades já descritas nos capítulos anteriores, tais como profilaxia e tratamento da TVP, na profilaxia do AVC e do embolismo sistémico, na profilaxia do TEV em doentes sujeitos a artroplastia eletiva da anca ou joelho e na fibrilhação auricular não valvular.

Na fibrilhação auricular não valvular – arritmia em que o sangue não é corretamente bombeado das aurículas para os ventrículos, ficando retido e podendo provocar a formação de coágulos responsáveis por AVC – são muitos os estudos que comparam a utilização de dabigatrano com a varfarina. Segundo um estudo recente elaborado por Lauffenburger e colaboradores (2015), a informação sobre a eficácia e segurança entre os dois anticoagulantes ainda não é totalmente clara. Foram recolhidos dados de um grupo significativo de doentes com fibrilhação auricular não valvular e investigada a ocorrência de AVC, embolismo sistémico, enfarte agudo do miocárdio e eventos hemorrágicos significativos aquando da terapêutica com dabigatrano, comparado com a varfarina. Este estudo revelou haver uma menor propensão para a ocorrência de AVC, embolismo sistémico e enfarte agudo do miocárdio aquando da terapêutica com dabigatrano, ainda assim, o risco de hemorragia gastrointestinal mostra-se significativamente mais elevado. Concluiu-se, no entanto, que o dabigatrano é uma alternativa mais segura e mais eficaz numa terapêutica prolongada em doentes com fibrilhação auricular não valvular (Lauffenburger et al., 2015).

Em caso de tromboembolismo venoso (TVP ou EP), a taxa de morbilidade e mortalidade é elevada. Um estudo realizado por Saraf e colaboradores (2014) comparou o uso de uma terapêutica inicial de enoxaparina seguida de varfarina com dabigatrano e rivaroxabano. Numa administração de 150 mg duas vezes ao dia, o dabigatrano mostrou ser tão eficaz quanto a terapêutica clássica, tendo uma menor taxa de hemorragia global.

O rivaroxabano foi comparado através de dois estudos; o primeiro envolvia a comparação com a terapêutica clássica (varfarina) na trombose venosa profunda, obtendo-se um perfil de segurança muito semelhante entre as duas terapêuticas; o segundo cingia-se à mesma comparação, mas na terapêutica da embolia pulmonar. Em comparação, os dois grupos (padrão e rivaroxabano) apresentaram a mesma taxa de hemorragias clinicamente não relevantes, no entanto, o grupo medicado apenas com rivaroxabano demonstrou uma taxa inferior de hemorragias graves (Saraf *et al.*, 2014). No mesmo estudo, demonstrou-se que o apixabano, numa dose de 10 mg duas vezes por dia durante uma semana, consegue minimizar as perturbações neurológicas provocadas por uma trombose venosa profunda ou embolismo pulmonar de igual forma que a terapêutica base. Ainda assim, apresenta um perfil de segurança muito maior, provocando aproximadamente 0.6% de hemorragias graves, comparado com 1.8% na terapêutica com varfarina (Saraf *et al.*, 2014).

Perante a análise dos estudos, consegue-se perceber que os novos anticoagulantes orais demonstram ser pelo menos tão eficazes e seguros quanto a varfarina. Esta é, sem dúvida, bastante eficaz na profilaxia e tratamento do tromboembolismo, no entanto, produz efeitos anticoagulantes variáveis e implica uma monitorização cuidada através da medida do INR para otimizar a terapêutica e evitar os riscos associados. Os novos anticoagulantes orais têm um comportamento mais previsível, sendo mais fácil gerir a terapêutica e os efeitos associados. Por outro lado, por não terem necessidade de monitorização, levam a que o doente adira melhor à terapêutica instituída (Liew *et al.*, 2013).

De referir que a não disponibilidade, ainda, de testes específicos para avaliação da atividade anticoagulante deste novos fármacos, bem como a inexistência de antídotos eficazes em caso de hemorragia, são questões que requerem ponderação na utilização dos novos anticoagulantes orais (Reis, 2012).

ANÁLISE DO CONSUMO DE ANTICOAGULANTES NO PRIMEIRO SEMESTRE DE 2015

Em pleno século XXI, deparamo-nos com um quadro difícil. O enquadramento sociocultural e económico leva a que a sociedade tenha hábitos pouco regrados, sendo que, em muitos casos, a saúde e bem-estar ficam esquecidos. Maus hábitos alimentares, sedentarismo e stress são apenas alguns dos fatores desencadeadores de inúmeros

estados patológicos. Destes derivam a hipertensão arterial, a hipercolesterolemia e a obesidade, factores de risco que permitem a evolução de um estado tromboembólico.

Este cenário repete-se cada vez com mais frequência, verificando-se um crescimento exponencial da investigação científica nesta área. Novas soluções têm sido encontradas na última década, permitindo avanços na terapêutica.

Numa análise feita na região centro do país, na Farmácia Carlos Pereira Lucas, situada no Entroncamento, na área do Centro Hospitalar Médio Tejo, dando apoio à unidade hospitalar de Torres Novas, Abrantes e Tomar, bem como ao Hospital da Santa Casa da Misericórdia do Entroncamento e ao Centro de Saúde da cidade, verificou-se que cada vez mais são adoptadas terapêuticas que incidem nos novos anticoagulantes em detrimento da varfarina. No entanto, verifica-se ainda uma baixa adesão a estes fármacos por parte dos profissionais de saúde, provocada sobretudo pelos custos elevados associados a estes medicamentos. Na maioria dos casos, os doentes são medicados com os novos anticoagulantes por médicos especialistas (hematologistas e cardiologistas), mas a mesma opção não é tomada pelos médicos de medicina geral e familiar, que optam por retroceder para a terapêutica com varfarina, procurando diminuir os custos ao doente.

Em termos comparativos, o Varfarine[®] (60 comprimidos) tem um preço de venda participado de aproximadamente 1.51€, enquanto que o Pradaxa[®] (60 comprimidos) nas 3 dosagens disponíveis, o Xarelto[®] (28 comprimidos) com 3 dosagens e o Eliquis[®] (60 comprimidos) com 2 dosagens, apresentam um preço médio de 23€. A discrepância de custo influencia substancialmente a escolha da terapêutica a instituir pelo médico prescriptor.

No primeiro semestre do corrente ano, foram, como demonstra a figura seguinte, vendida em média 28 embalagens de Varfine[®] por mês, número que decresce para o Pradaxa[®] (14/mês) e sucessivamente para o Xarelto[®] (7/mês) e Eliquis[®] (4/mês).

Nota: Estes valores são representativos para embalagens de 60 comprimidos, exceto para o Xarelto[®], de 28. Para os três últimos medicamentos, os dados são da dosagem mais comercializada: Pradaxa[®] 110 mg, Xarelto[®] 20 mg e Eliquis[®] 5 mg, sendo que para este último só existem dados disponíveis desde o mês de março.

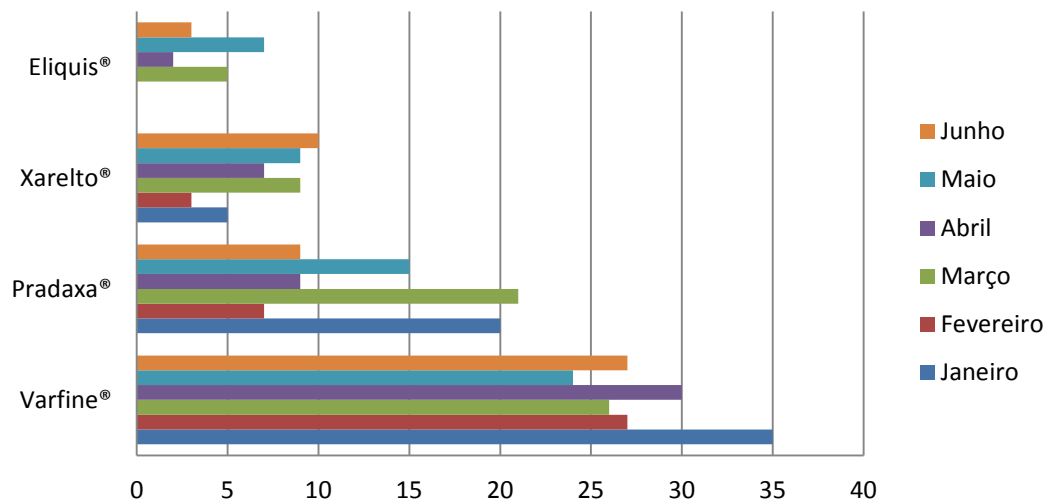


Figura 4. Avaliação do consumo de anticoagulantes orais no primeiro semestre de 2015.

Desta avaliação pode concluir-se que a terapêutica com os novos anticoagulantes orais não é ainda uma terapêutica de primeira linha, verificando-se uma grande discrepância entre os seus níveis de consumo. Este facto pode ser explicado pelo seu elevado custo em comparação com a varfarina, mas também pela falta de informação detalhada de todos os profissionais de saúde.

PAPEL DO FARMACÊUTICO NA TERAPÊUTICA ANTICOAGULANTE

A terapêutica anticoagulante exige cuidados minuciosos tanto por parte do doente, como por parte dos profissionais de saúde. Tal como médicos e enfermeiros, os farmacêuticos são também um elo fundamental para o bom funcionamento e adesão à terapêutica por parte do doente.

O uso de anticoagulantes exige um equilíbrio muito cuidado, sendo metaforicamente comparado a uma balança que mede entre o risco de hemorragia e o risco de trombose. São inúmeros os fatores que podem influenciar a terapêutica, e o farmacêutico, visto ser o último elo de ligação ao doente antes e depois do início da terapêutica, tem que se encontrar informado de todas as interações e reações adversas e ser capaz de agir perante um quadro sintomático que exija cuidados médicos.

O farmacêutico de oficina tem a vantagem de poder exercer um papel fundamental na monitorização da terapêutica anticoagulante, analisando a prescrição médica no ato de dispensa, identificando possíveis interações medicamentosas. Consegue de igual forma perceber possíveis reações adversas, como pequenas hemorragias que ao doente passam despercebidas. Cabe também ao farmacêutico promover a adesão à terapêutica, educar o

doente para a manutenção de hábitos saudáveis, bem como de uma alimentação que respeite as restrições que a terapêutica exige.

Cada vez mais as farmácias estão aptas a fazer a monitorização através da medida do INR em doentes medicados com varfarina. Perante a presença de um medidor de coagulação simples, o farmacêutico consegue inferir acerca da necessidade ou não de ajuste da dose, bem como da necessidade de reencaminhar para a consulta médica. Com esta ferramenta, o farmacêutico consegue ter um papel mais ativo no acompanhamento do doente e se necessário, fazê-lo em conjunto com o médico.

O papel do farmacêutico no acompanhamento destes doentes é ainda mais importante no âmbito da automedicação. Cabe-lhe avaliar pormenorizadamente todos os riscos e benefícios aquando do ato de aconselhamento e dispensa de medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM), promovendo o seu uso racional e assegurando o acompanhamento e avaliação do seu uso.

CONCLUSÃO

A terapêutica anticoagulante oral encontra-se em constante evolução, sendo que nos últimos anos têm-se verificado importantes descobertas neste âmbito. A descoberta dos novos anticoagulantes orais veio alargar as perspetivas em relação à prevenção e tratamento de variadas patologias graves, de entre as quais se destaca o tromboembolismo venoso.

Os novos anticoagulantes orais sobrepõem-se significativamente em à varfarina. A comodidade posológica, as poucas interações medicamentosas e com os alimentos, a menor percentagem de ocorrência de reações adversas, bem como a dispensa de monitorização vem facilitar a adesão à terapêutica. Apesar de todos os benefícios, a pouca experiência ainda existente, leva a que, muitas vezes, os novos anticoagulantes orais não sejam adotados como terapêutica de primeira linha. (Reis, 2012) Além disso, os novos anticoagulantes orais são bastante dispendiosos para o utente, facto que muitas vezes é decisivo na escolha da terapêutica.

O farmacêutico em particular, deve estar bem informado acerca de todas as contraindicações, tendo o dever de alertar o doente das possíveis interações e reações adversas provocadas por uma terapêutica anticoagulante. Da mesma forma, tem um papel fundamental na adesão do doente à terapêutica, devendo também certificar-se de que o doente é devidamente acompanhado.

BIBLIOGRAFIA

ANSELL, J. E. - Outpatient Anticoagulant Therapy. Third Edit ed. 2013.

BAGLIN, T. - Clinical use of new oral anticoagulant drugs: Dabigatran and rivaroxaban. *British Journal of Haematology*. 163:2 (2013) 160–167. doi: 10.1111/bjh.12502.

BENDEL, S. D.; BONA, R.; BAKER, W. L. - Dabigatran: An oral direct thrombin inhibitor for use in atrial fibrillation. *Advances in Therapy*. 28:6 (2011) 460–472. doi: 10.1007/s12325-011-0025-1.

BROADDUS, A. - eScholarship provides open access, scholarly publishing services to the University of California and delivers a dynamic research platform to scholars worldwide. *Berkeley Planning Journal*. 26:1 (2013) 217–220. doi: 10.5811/westjem.2011.5.6700.

DEMPFLE, C. E. - Direct Oral Anticoagulants-Pharmacology, Drug Interactions, and Side Effects. *Seminars in Hematology*. 51:2 (2014) 89–97. doi: 10.1053/j.seminhematol.2014.03.005.

ELLIS, C. R.; KAISER, D. W. - The clinical efficacy of dabigatran etexilate for preventing stroke in atrial fibrillation patients. *Vascular Health and Risk Management*. 9:1 (2013) 341–352. doi: 10.2147/VHRM.S28271.

EXECUTIVE, T. *et al.* - Rivaroxaban-Once daily, oral, direct factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation: Rationale and Design of the ROCKET AF study. *American Heart Journal*. 159:3 (2010) 340–347.e1. doi: 10.1016/j.ahj.2009.11.025.

FAVALORO, E. J.; LIPPI, G. - The new oral anticoagulants and the future of haemostasis laboratory testing. *Biochimica medica*. 22:3 (2012) 329–41.

HOFFBRAND, A. V.; MOSS, P. A. H.; PETTIT, J. E. - *Fundamentos em Hematologia*, 5ª Edição (2008).

INFARMED - *Prontuário Terapêutico-11*.

KLACK, K.; CARVALHO, J. F. DE - Vitamina K: Metabolismo, fontes e interação com o anticoagulante varfarina. *Revista Brasileira de Reumatologia*. 46:6 (2006) 398–406. doi: 10.1590/S0482-50042006000600007.

KREUTZ, R. - Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Rivaroxaban – An Oral , Direct Factor Xa Inhibitor. (2014) 75–83.

LAUFFENBURGER, J. C. *et al.* - Effectiveness and Safety of Dabigatran and Warfarin in Real-World US Patients With Non-Valvular Atrial Fibrillation: A Retrospective Cohort Study. *Journal of the American Heart Association*. 4:4 (2015) e001798–e001798. doi: 10.1161/JAHA.115.001798.

BIBLIOGRAFIA

ANSELL, J. E. - Outpatient Anticoagulant Therapy. Third Edit ed. 2013.

BAGLIN, T. - Clinical use of new oral anticoagulant drugs: Dabigatran and rivaroxaban. *British Journal of Haematology*. 163:2 (2013) 160–167. doi: 10.1111/bjh.12502.

BENDEL, S. D.; BONA, R.; BAKER, W. L. - Dabigatran: An oral direct thrombin inhibitor for use in atrial fibrillation. *Advances in Therapy*. 28:6 (2011) 460–472. doi: 10.1007/s12325-011-0025-1.

BROADDUS, A. - eScholarship provides open access, scholarly publishing services to the University of California and delivers a dynamic research platform to scholars worldwide. *Berkeley Planning Journal*. 26:1 (2013) 217–220. doi: 10.5811/westjem.2011.5.6700.

DEMPFLE, C. E. - Direct Oral Anticoagulants-Pharmacology, Drug Interactions, and Side Effects. *Seminars in Hematology*. 51:2 (2014) 89–97. doi: 10.1053/j.seminhematol.2014.03.005.

ELLIS, C. R.; KAISER, D. W. - The clinical efficacy of dabigatran etexilate for preventing stroke in atrial fibrillation patients. *Vascular Health and Risk Management*. 9:1 (2013) 341–352. doi: 10.2147/VHRM.S28271.

EXECUTIVE, T. *et al.* - Rivaroxaban-Once daily, oral, direct factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation: Rationale and Design of the ROCKET AF study. *American Heart Journal*. 159:3 (2010) 340–347.e1. doi: 10.1016/j.ahj.2009.11.025.

FAVALORO, E. J.; LIPPI, G. - The new oral anticoagulants and the future of haemostasis laboratory testing. *Biochimica medica*. 22:3 (2012) 329–41.

HOFFBRAND, A. V.; MOSS, P. A. H.; PETTIT, J. E. - *Fundamentos em Hematologia*, 5ª Edição (2008).

INFARMED - *Prontuário Terapêutico-11*.

KLACK, K.; CARVALHO, J. F. DE - Vitamina K: Metabolismo, fontes e interação com o anticoagulante varfarina. *Revista Brasileira de Reumatologia*. 46:6 (2006) 398–406. doi: 10.1590/S0482-50042006000600007.

KREUTZ, R. - Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Rivaroxaban – An Oral , Direct Factor Xa Inhibitor. (2014) 75–83.

LAUFFENBURGER, J. C. *et al.* - Effectiveness and Safety of Dabigatran and Warfarin in Real-World US Patients With Non-Valvular Atrial Fibrillation: A Retrospective Cohort Study. *Journal of the American Heart Association*. 4:4 (2015) e001798–e001798. doi: 10.1161/JAHA.115.001798.

LIEW, A. *et al.* - Assessment of anticoagulation intensity and management of bleeding with old and new oral anticoagulants. *Canadian Journal of Cardiology*. 29:7 SUPPL (2013) S34–S44. doi: 10.1016/j.cjca.2013.04.013.

MARQUES DA SILVA, P. - Velhos e novos anticoagulantes orais. Perspetiva farmacológica. *Revista Portuguesa de Cardiologia*. (31:2012) 6–16. doi: 10.1016/S0870-2551(12)70034-3.

PADMANABHAN, S.; WANG, G. - *Handbook of Pharmacogenomics and Stratified Medicine*

REIS, A. - Prevenção e tratamento do tromboembolismo venoso: o lugar dos novos anticoagulantes orais. *Revista Portuguesa de Cardiologia*. (31:2012) 45–50. doi: 10.1016/S0870-2551(12)70039-2.

SARAF, K. *et al.* - Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs): clinical evidence and therapeutic considerations. *Postgraduate Medical Journal*. 90:1067 (2014) 520–528. doi: 10.1136/postgradmedj-2014-132605.

SEELEY, R. R.; STEPHENS, T. D.; TATE, P. - *Anatomia & Fisiologia*, 8ª Edição

WARDROP, D.; KEELING, D. - The story of the discovery of heparin and warfarin. *British Journal of Haematology*. 141:6 (2008) 757–763. doi: 10.1111/j.1365-2141.2008.07119.x.