



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Rita Amaral Picado

Relatórios de Estágio sob a orientação da Dra. Dina Lopes e do Dr. André Paiva e Monografia intitulada “O Futuro dos Anticoagulantes: Os Fatores XI e XII como Alvos na Terapêutica” sob a orientação do Professor Doutor Diogo Fonseca, referentes à Unidade Curricular “Estágio”, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2023



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Rita Amaral Picado

Relatórios de Estágio sob a orientação da Dra. Dina Lopes e do Dr. André Paiva e Monografia intitulada “O Futuro dos Anticoagulantes: Os Fatores XI e XII como Alvos na Terapêutica” sob a orientação do Professor Doutor Diogo Fonseca, referentes à Unidade Curricular "Estágio", apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2023

Eu, Rita Amaral Picado, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2018281862, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “O Futuro dos Anticoagulantes: Os Fatores XI e XII como Alvos na Terapêutica” apresentado à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

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

Coimbra, 8 de setembro de 2023.

Rita Amaral Picado

(Rita Amaral Picado)

Agradecimentos

Aos meus pais, irmãos e a toda a minha família, pelo amor incondicional e por serem o meu porto seguro. Pelo constante apoio e por me acompanharem em todas as etapas da minha vida.

A ti, que és muito mais do que alguma vez pensei precisar.

À Ana, Ju, Vanessa, Catarina, Joana, Leonor e Paula, as primeiras e eternas companheiras desta linda viagem. Ainda hoje não sei o bem que fiz para vos merecer.

Ao Marco, à Matilde, e a todos os amigos que esta cidade me trouxe. Tornaram todas as histórias e memórias destes anos ainda mais bonitas.

Aos meus, os de sempre, por serem mais do que família e por estarem sempre presentes. Porque por mais que os nossos caminhos se separem, iremos acabar sempre por voltar a casa. A tudo o que nossos olhos já viram juntos, e a tudo o que ainda está por viver.

À Phartuna – Tuna de Farmácia de Coimbra que foi casa e abrigo nos últimos anos. Pelas amizades, sorrisos e lágrimas. No fundo, pelas mil e uma aventuras pelo país fora e momentos que recordarei para sempre.

Aos cavaquinhos. E, sem dúvida, aos meus parceiros dos estandartes, simplesmente porque coloriram os meus dias de uma forma que não há igual.

À Dra. Dina Lopes, à Dra. Carla Almeida e aos restantes colaboradores da DAM do Infarmed, por todos os ensinamentos, confiança e disponibilidade que demonstraram.

Ao Dr. André Paiva e a toda a equipa da Farmácia Estádio, por todo o carinho, paciência, amizade e momentos partilhados.

Ao Professor Doutor Diogo Fonseca, pela constante ajuda, disponibilidade e apoio ao longo deste ano.

E claro, a ti Coimbra, cidade dos amores e da saudade, onde cresci, aprendi e sorri, porque na hora da partida sei que jamais encontrarei cidade tão bela,
Para ti cantarei sempre para o luar.

ÍNDICE

PARTE I – Relatório de Estágio no INFARMED, I.P.

Lista de Abreviaturas.....	7
1. Nota Introdutória	8
2. Enquadramento: O INFARMED, I.P.	9
2.1. Direção de Avaliação de Medicamentos (DAM)	9
3. Análise SWOT	10
3.1. Pontos Fortes	11
3.1.1. Formações variadas	11
3.1.2. Acompanhamento constante e promoção do trabalho autónomo	11
3.1.3. Aplicação de conhecimentos adquiridos do MICF	12
3.2. Pontos Fracos.....	12
3.2.1. Duração do Estágio	12
3.2.2. Falhas nos Programas Informáticos.....	13
3.3. Oportunidades	13
3.3.1. Contacto com Documentação, Normas e <i>Guidelines</i> Oficiais	13
3.3.2. Competências desenvolvidas.....	14
3.3.3. Comissão de Avaliação de Medicamentos	14
3.4. Ameaças	15
3.4.1. Submissão de pedidos de Introdução no Mercado morosos	15
3.4.2. Falta de Recursos Humanos.....	15
4. Considerações Finais.....	16
5. Bibliografia.....	17
6. Anexo.....	18

PARTE II – Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Lista de Abreviaturas.....	20
1. Nota Introdutória	21
2. Contextualização da Farmácia Estádio.....	22
3. Análise SWOT	22
3.1. Pontos Fortes	23
3.1.1. Plano de Estágio	23
3.1.2. Equipa Técnica.....	24
3.1.3. Metodologia <i>KAIZEN™</i>	24
3.1.4. Serviços Prestados pela Farmácia	25
3.2. Pontos Fracos.....	27
3.2.1. Inexperiência no Atendimento.....	27
3.3. Oportunidades	27
3.3.1. Aplicação de Conhecimentos Teóricos	27
3.3.2. Formações Complementares	28
3.3.3. Diversidade de Produtos.....	28
3.4. Ameaças	28
3.4.1. Áreas de Conhecimento Limitado e Curso Pouco Prático	28
3.4.2. Medicamentos Esgotados	29

5. Considerações Finais.....	33
6. Bibliografia.....	34

PARTE III – Monografia “O Futuro dos Anticoagulantes: Os Fatores XI e XII como Alvos na Terapêutica”

Resumo.....	36
Abstract.....	37
Lista de Abreviaturas.....	38
1. Introdução.....	39
2. Tratamentos Atuais.....	40
2.1. Motivos Para a Descoberta de Novos Fármacos.....	42
3. Cascata da Coagulação.....	43
3.1. A Hemostase: Deficiências no Fator XI e XII.....	45
3.2. Uma Nova Forma de Olhar para a Cascata da Coagulação.....	46
4. Os Fatores XI e XII como Alvos Terapêuticos.....	48
4.1. ASOs dirigidos ao Fator XI ou Fator XII.....	51
4.2. Anticorpos Monoclonais.....	54
4.3. Aptâmeros.....	58
4.4. Micromoléculas.....	61
5. Potenciais Indicações dos Inibidores do FXI e FXII na Terapêutica.....	64
6. Conclusões e Perspetivas Futuras.....	65
7. Bibliografia.....	67

PARTE I

RELATÓRIO DE ESTÁGIO NO INFARMED, I.P.

Direção de Avaliação de Medicamentos (DAM)



Lista de Abreviaturas

AIM	Autorização de Introdução no Mercado
ARM	Assuntos Regulamentares do Medicamento
CAM	Comissão de Avaliação de Medicamentos
CTD	<i>Common Technical Document</i>
DAM	Direção de Avaliação dos Medicamentos
EC	Estágio Curricular
FFUC	Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra
FI	Folheto Informativo
GIMED	Base de Dados de Gestão de Informação de Medicamentos
INFARMED, I.P.	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.
MICF	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
PAR	Relatório Público de Avaliação
RCM	Resumo das Características do Medicamento
SGA	Base de Dados de Sistema de Gestão de Avaliação
TAIM	Titular da Autorização de Introdução no Mercado
UIM	Unidade de Introdução no Mercado

I. Nota Introdutória

Avizinhando-se o final do percurso dos estudantes no Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), estes têm de atravessar ainda a última e derradeira fase, o estágio curricular (EC), onde contam com a possibilidade de aplicar todos os conhecimentos adquiridos ao longo dos últimos cinco anos, e de aprofundar tantos outros fundamentais para o seu futuro profissional.

O extenso e variado plano curricular do MICF proporciona-nos a oportunidade de enveredar por diversas vertentes associadas ao ciclo de vida do medicamento. O farmacêutico pode, à vista disso, atuar como especialista não só em áreas da Farmácia Comunitária ou Farmácia Hospitalar, mas também em setores de indústria, investigação ou desenvolvimento de produtos. Não obstante da vantagem que esta variedade de saídas profissionais acarreta, contudo, torna a escolha do EC ainda mais crucial e relevante.

A Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC), contrariamente a outras universidades, concede a oportunidade de realização de um estágio em indústria farmacêutica ou num outro ramo relacionada com o medicamento, para além do obrigatório em meio comunitário. Assim sendo, graças ao particular gosto que desenvolvi aquando do contacto anterior com a área de Assuntos Regulamentares do Medicamento (ARM) durante o meu percurso académico, optei pelo INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED, I.P.) como local de estágio, mais concretamente pela Direção de Avaliação de Medicamentos (DAM). Verdade seja dita, poder integrar uma equipa de uma entidade regulamentar é, inquestionavelmente, uma oportunidade ímpar, a qual não iria poder alcançar em mais nenhum local.

O presente relatório, relativo ao estágio realizado no INFARMED, I.P., durante o período de 9 de janeiro a 31 de março de 2023, sob a orientação da Dra. Dina Lopes, tem como objetivo a realização de uma análise crítica, demonstrada através duma análise SWOT, realçando aqueles que considerarei os Pontos Fortes (*Strengths*), os Pontos Fracos (*Weaknesses*), as Oportunidades (*Opportunities*) e as Ameaças (*Threats*) inerentes a este.

2. Enquadramento: O INFARMED, I.P.

Em 1993, nasceu em Lisboa uma das primeiras autoridades europeias a englobar todas as valências do medicamento, o INFARMED - Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento, I.P. como era denominado nesta época, com a intenção de participar ativamente no novo Sistema Europeu do Medicamento¹.

Hoje, 30 anos depois, conhecemo-lo como INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P., o qual tem como principal missão regular e supervisionar os setores dos medicamentos de uso humano e produtos de saúde, para assim, conseguir assegurar os mais elevados padrões de proteção da saúde pública e garantir aos profissionais de saúde e cidadãos o acesso a produtos e medicamentos de elevada qualidade, eficácia e segurança².

O INFARMED, I.P. é um instituto público, dotado de autonomia administrativa, financeira e património próprio, que tem jurisdição sobre todo o território português. Do ponto de vista estrutural, atualmente, é composto por cinco órgãos, uns dos quais trata-se do Conselho Diretivo presidido pelo Dr. Rui Ivo, e paralelamente por catorze unidades orgânicas, entre as quais nove têm função de negócio e as restantes remetem-se a funções de suporte, apresentadas mais detalhadamente no Anexo I³.

2.1. Direção de Avaliação de Medicamentos (DAM)

Qualquer medicamento, antes de ser comercializado, tem de ser sujeito a avaliações de qualidade, eficácia e segurança, e tal como descrito no Artigo 6º da Diretiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho: “Nenhum medicamento pode ser introduzido no mercado num Estado-Membro sem que para tal tenha sido emitida pela autoridade competente desse Estado-Membro uma autorização de introdução no mercado”⁴. A DAM é, além de muitas outras funções, a unidade responsável por assegurar estas avaliações, gerir o registo e a autorização de introdução no mercado de medicamentos e gerir a sua manutenção no mercado⁵.

Atualmente dirigida pela Dra. Marta Marcelino, a DAM é uma das unidades orgânicas que formam a organização do INFARMED, I.P. com funções de negócio. Esta direção pode ser subdividida em 3 unidades, sendo estas a Unidade de Avaliação Científica (UAC), a Unidade de Ensaios Clínicos (UEC) e a Unidade de Manutenção no Mercado (UMM). No passado, a estas três unidades acrescia-se uma quarta, a Unidade de Introdução no Mercado (UIM), que está, nos dias de hoje, integrada no Conselho Diretivo da DAM, não sendo identificada como uma unidade independente tal como as anteriores.

A UIM é a unidade que assegura as atividades e procedimentos de registo no decorrer da autorização de introdução no mercado (AIM) de medicamentos de uso humano. Esta encontra-se dividida em equipas encarregues por diferentes tipos de procedimentos, uma vez que este registo pode ocorrer sob procedimentos nacionais, no que concerne apenas o território português, ou sob procedimentos europeus, como é o caso de procedimentos descentralizados ou de reconhecimento mútuo, onde Portugal poderá desempenhar um papel de Estado Membro de Referência ou de Estado Membro Envolvido.

Durante o meu EC fui integrada numa equipa da UIM sob coordenação da Dra. Carla Almeida e da Dra. Melinda Pereira, onde exerci diversas funções que um Gestor de Processos desempenha na fase de finalização de processos de AIM nacionais, desde o carregamento da base de dados de Gestão de Informação de Medicamentos (GiMed) e revisão da informação do medicamento, nomeadamente do resumo das características do medicamento (RCM), folheto informativo (FI) e rotulagem, até à emissão de certificados de AIM.

3. Análise SWOT

Como referido anteriormente, o presente relatório apresentar-se-á sob a estrutura de uma Análise SWOT, técnica esta de gestão e planeamento estratégico. Neste contexto, pretendo contemplar numa análise interna, os Pontos Fortes e Pontos Fracos, mas também a nível externo, as Oportunidades e Ameaças, observados no decorrer do meu estágio. A Tabela I resume essa análise e os pontos em questão que irão ser posteriormente abordados e aprofundados.

Tabela I - Quadro-resumo da análise SWOT alusiva ao estágio no INFARMED, I.P.

Pontos Fortes	Pontos Fracos
Formações variadas Acompanhamento contínuo e promoção do trabalho autónomo Aplicação de conhecimentos adquiridos do MICEF	Duração do estágio Falhas nos programas informáticos
Oportunidades	Ameaças
Contacto com Documentação, Normas e <i>Guidelines</i> Oficiais Competências desenvolvidas Comissão de Avaliação de Medicamentos	Submissão de pedidos de introdução no mercado morosos Limitação de Recursos Humanos

3.1. Pontos Fortes

3.1.1. Formações variadas

No momento de entrada de um colaborador para o INFARMED, I.P., é costume desenrolar-se uma primeira fase de aprendizagem, com um plano de formações adequado à direção que o mesmo irá integrar. Desta forma, durante a primeira semana, foram realizadas algumas formações gerais, onde os Assuntos Regulamentares foram um tema constante na maioria delas.

De todas as formações, realço a importância da explicação das bases de dados, incluindo o GiMed, as quais foram ferramentas de uso diário ao longo de todo o estágio. Esta permitiu compreender e ter uma noção alargada do seu uso e dos passos cruciais durante a validação dos processos. Além destas, foram também disponibilizadas formações a elucidar sobre o funcionamento e estrutura do INFARMED, I.P., o dossier de AIM, a revisão da informação do medicamento e o sistema regulamentar europeu. Por fim, foi-me dada uma formação, desta vez já mais específica das tarefas que me iriam ser destinadas, pela colaboradora da UIM que me iria orientar durante o resto do meu estágio.

Resumidamente, considero estas formações proporcionadas pela DAM um ponto forte, uma vez que permitiram, assim, consolidar e rever conteúdos já lecionados, mas também adquirir novos conhecimentos técnicos e informáticos essenciais para a realização do trabalho proposto.

3.1.2. Acompanhamento contínuo e promoção do trabalho autónomo

Terminadas todas as formações disponibilizadas cruciais para o desempenhar das funções propostas, comecei finalmente a realizar o trabalho propriamente dito. Mesmo com menos experiência e sendo nova na instituição, as orientadoras deram-me sempre total autonomia e independência para desempenhar o meu papel. Consequentemente, desenvolvi um sentido de responsabilidade e confiança inegável, na medida em que o meu trabalho teria um sério impacto nas Indústrias Farmacêuticas e no acesso aos medicamentos por parte dos cidadãos e profissionais de saúde. Além disso, permitiu-me superar os demais problemas encontrados pelo caminho de forma individual, desenvolvendo o meu espírito crítico, competência esta que certamente será fundamental no meu futuro, especialmente se ingressar neste ramo profissional.

Apesar de toda a autonomia que me foi dada, não houve qualquer falta de apoio por parte dos profissionais com quem contactei que, efetivamente, estavam sempre prontos a ajudar e retirar qualquer dúvida que pudesse surgir. Este acompanhamento contínuo além de

me permitir enriquecer a nível do conhecimento teórico e prático, ajudou também a desenvolver algumas competências profissionais importantes, como a capacidade de comunicação e de confiança pelo meu trabalho.

3.1.3. Aplicação de conhecimentos adquiridos do MICF

O plano curricular do MICF é bastante completo e multidisciplinar, de modo a formar os estudantes para o seu futuro profissional, independentemente de qual área estes pretendam ingressar. Em relação aos Assuntos Regulamentares, esta afirmação não deixa de ser verdade, bastando olhar um pouco para as unidades curriculares lecionadas durante os últimos 2 anos do curso. Começando pela cadeira de Assuntos Regulamentares do Medicamento e terminando com Gestão de Processos Regulamentares, esta última sendo uma unidade facultativa de 5º ano pela qual optei no 1º semestre, ambas as unidades curriculares demonstraram ser de extrema importância para adquirir bases teóricas fundamentais. Assim, o EC no INFARMED, I.P foi uma ótima forma de aplicar a teoria num contexto prático e, decerto que os conhecimentos adquiridos anteriormente contribuíram positivamente para todo o trabalho que realizei na DAM. De facto, durante as formações iniciais providas aos estagiários, grande parte dos temas transmitidos não passava, nada mais, nada menos, de uma revisão de conteúdos já lecionados previamente ao longo do curso do MICF.

Este ponto acaba por ser, sem dúvida, a marca mais diferenciadora entre os estagiários provenientes da FFUC e outros estagiários vindos de outras instituições, dado que estão mais preparados para esta realidade profissional, permitindo que a adaptação às tarefas e funções realizadas seja mais rápida e transparente.

3.2. Pontos Fracos

3.2.1. Duração do estágio

A duração do estágio, definida e acordada entre a FFUC e o INFARMED, I.P., corresponde no máximo a 3 meses. Estágio este no qual me foi transmitido inúmeros conhecimentos e onde desempenhei as mais diversas e desafiadoras tarefas do dia-a-dia enquanto gestora de processos de introdução no mercado. Porém, enquanto estagiária, considero que este período acaba por passar a correr e sendo os ARM uma área tão vasta e extensa, é uma fase bastante curta para consolidar e adquirir todos os conhecimentos que pretendemos. A verdade é que existem inúmeras tarefas a desempenhar dentro da UIM, mas no tempo que tivemos não conseguimos experienciar todo o contexto profissional desta

unidade. Além disso, as tarefas que desempenhamos necessitam de treino e experiência para alcançar o nível de autonomia máxima que seria pretendido para o cargo.

Aliado à curta duração do estágio, tornou-se também impossível contactar com outras direções e até mesmo com outras unidades dentro da própria DAM, o que não permite obter uma visão global de todo o trabalho e funções desenvolvidas dentro da instituição.

Assim, apesar de considerar este estágio uma excelente oportunidade, acredito também que seria uma mais-valia para qualquer estudante a formar-se na área regulamentar que o EC se estendesse por um maior período.

3.2.2. Falhas nos programas informáticos

Grande parte do trabalho desenvolvido no INFARMED, I.P. tem por base programas informáticos exclusivos dos seus colaboradores, tais como as plataformas eletrónicas GiMed e a base de dados de Sistema de Gestão de Avaliação (SGA). Ao contactar com estes softwares, deparava-me frequentemente com falhas, o que por mais normal que seja, uma vez que são plataformas que integram bastante informação relativa a todo o medicamento e o seu processo, acaba por dificultar e atrasar o término efetivo das tarefas a mim delegadas. Além disso, inicialmente não disponibilizaram o acesso total, tanto a programas informáticos, como a pastas na rede interna, o que acabou por ser um entrave nas primeiras semanas.

Com o desenrolar do estágio, fui atingindo cada vez mais agilidade no tratamento das pastas e nas pesquisas realizadas nas plataformas informáticas, o que veio acelerar o ritmo de trabalho pessoal. No entanto, as falhas informáticas em nenhum momento deixaram de ser um ponto negativo, uma vez que não era um fator que podíamos de todo controlar.

3.3. Oportunidades

3.3.1. Contacto com Documentação, Normas e *Guidelines* Oficiais

Ao longo da realização de todo o trabalho a mim atribuído fui debatida com a necessidade constante de contactar com documentos, normas e *Guidelines* oficiais.

Em primeiro lugar, para a aprovação da AIM dos medicamentos, é necessário o requerente submeter o *Common Technical Document* (CTD). Este documento, dividido em cinco módulos, reúne toda a informação relacionada com o medicamento em questão. Assim, poder contactar em primeira mão com CTDs de diversos medicamentos permitiu-me compreender melhor a sua estrutura e conteúdo.

Além disso, durante a finalização das AIM pude familiarizar-me com documentos essenciais para a avaliação e autorização dos processos, tais como: o Relatório Público de

Avaliação (PAR); os *Modelos QRD*, utilizados e consultados durante a revisão da informação do medicamento (RCM, FI e rotulagem); Normas Orientadoras e *Guidelines* importantes para a área regulamentar, como por exemplo a “*Excipients in the Labelling and Package Leaflet of Medicinal Products for Human Use*”, entre muitas outras.

Posto isto, considero que ter contactado e familiarizado com todos estes documentos é uma excelente valência, particularmente no caso de, no futuro, vir a integrar esta área de trabalho que necessita de uma compreensão sublime e profunda desta documentação.

3.3.2. Competências desenvolvidas

As tarefas que desenvolvi na DAM e todo o tempo passado no INFARMED, I.P. trouxeram consigo o benefício de desenvolver e aprimorar diversas competências, tanto a nível técnico e profissional, como a nível das *soft skills*, as quais considero fulcrais nos dias que correm para a integração no mercado de trabalho e o bom funcionamento das equipas nas empresas.

Para além dos conhecimentos que aprimorei na área de ARM, trabalhei com programas informáticos e bases de dados diariamente, como o GiMed e o SGA, o que me possibilitou o desenvolvimento de competências informáticas.

Já a nível das competências comportamentais, as *soft skills* anteriormente faladas, pude desenvolver a minha capacidade de comunicação, o sentido de responsabilidade e a minha capacidade organizacional, dado que muitas vezes trabalhávamos simultaneamente com muitos processos.

3.3.3. Comissão de Avaliação de Medicamentos

A Comissão de Avaliação de Medicamentos (CAM) é um órgão consultivo do INFARMED, I.P., constituído por profissionais de saúde devidamente qualificados nas suas respetivas áreas⁶. Tem como função, entre outras, a avaliação de processos, no domínio da qualidade, eficácia e segurança, com posterior emissão de pareceres, positivos ou negativos⁷.

No dia 20 de março foi possibilitado aos estagiários da DAM, assistir a um dos plenários da CAM, presidido pelo Prof. Doutor Vasco Maria. Esta, foi, seguramente, uma oportunidade fantástica e enriquecedora do estágio, no sentido em que fui elucidada de como os diferentes medicamentos são avaliados por estes profissionais, quer antes do mesmo ser colocado no mercado e aprovado pelos gestores de AIM, quer numa fase pós-AIM.

3.4. Ameaças

3.4.1. Submissão de pedidos de introdução no mercado morosos

No decorrer do estágio é necessário contactar os requerentes do pedido de AIM, tanto para estes poderem opinar sobre os *drafts* dos certificados de AIM e do PAR que iremos emitir na finalização do processo, como quando necessitamos que alguma questão particular do processo seja respondida. No entanto, nesta fase, por vezes, ocorrem atrasos por parte do requerente em enviar os documentos pedidos ou em responder às questões solicitadas.

Além do referido anteriormente, as empresas requerentes esporadicamente preenchem os documentos incorretamente e com inconformidades, o que leva a um maior tempo despendido pelo INFARMED, I.P. e pelo respetivo gestor do processo para que consiga detetar todas as incoerências e, posteriormente solicitar que estas sejam resolvidas.

Considero este ponto, portanto, uma ameaça ao meu estágio, visto que este aspeto culmina no arrastamento dos processos e do trabalho que realizamos bastante no tempo, o que não seria necessário caso os requerentes submetessem os pedidos corretamente.

3.4.2. Falta de Recursos Humanos

Foi notória ao longo do estágio a falta de recursos humanos dentro da DAM, o que leva a uma acumulação e sobrecarga de trabalho nas demais equipas desta direção. Isto pode transparecer por vezes falta de competência para a esfera regulamentar.

Por outro lado, mesmo dando o melhor de si e, apesar de se apresentarem sempre disponíveis para nós estagiários, torna-se difícil para os colaboradores, perante o grande volume de trabalho, esclarecerem as nossas questões ao longo do estágio, acabando por perder algum tempo que seria essencial para as tarefas deles. Esta questão acaba, notoriamente, por afetar não só o meu estágio, como também constitui uma ameaça para a imagem e desempenho do INFARMED, I.P. como autoridade nacional.

Perante este problema, acredito que seria necessário um reforço dos colaboradores e promover a retenção dos colaboradores atuais para poder dar uma resposta mais rápida a todos os processos que são submetidos à instituição.

4. Considerações Finais

O contacto com o ambiente profissional é fundamental para auxiliar e formar bons profissionais de saúde, em qualquer uma das possíveis áreas de intervenção. À vista disso, olho para o meu EC numa Autoridade Regulamentar tão prestigiada, como uma mais-valia, já que proporcionou uma partilha de conhecimentos e experiências que nenhuma outra sala de aula conseguiria transmitir.

O estágio realizado no INFARMED, I.P., demonstrou-se extremamente enriquecedor, tanto a nível pessoal, como profissional. Certamente que me ajudou a consolidar termos e princípios teóricos e a aplicá-los num panorama regulamentar, possibilitando uma visão mais desenvolvida e alargada do papel do farmacêutico na área de assuntos regulamentares e na cadeia do medicamento.

Apesar de terem sido também sentidos alguns pormenores negativos, como explicitados na análise de SWOT, esta experiência foi deveras gratificante e seguramente que despertou um gosto ainda maior pela área regulamentar. Posso dizer, assim, que termino este estágio com uma bagagem de conhecimentos e competências que, definitivamente, serão uma vantagem profissional no momento de ingressar no mercado de trabalho.

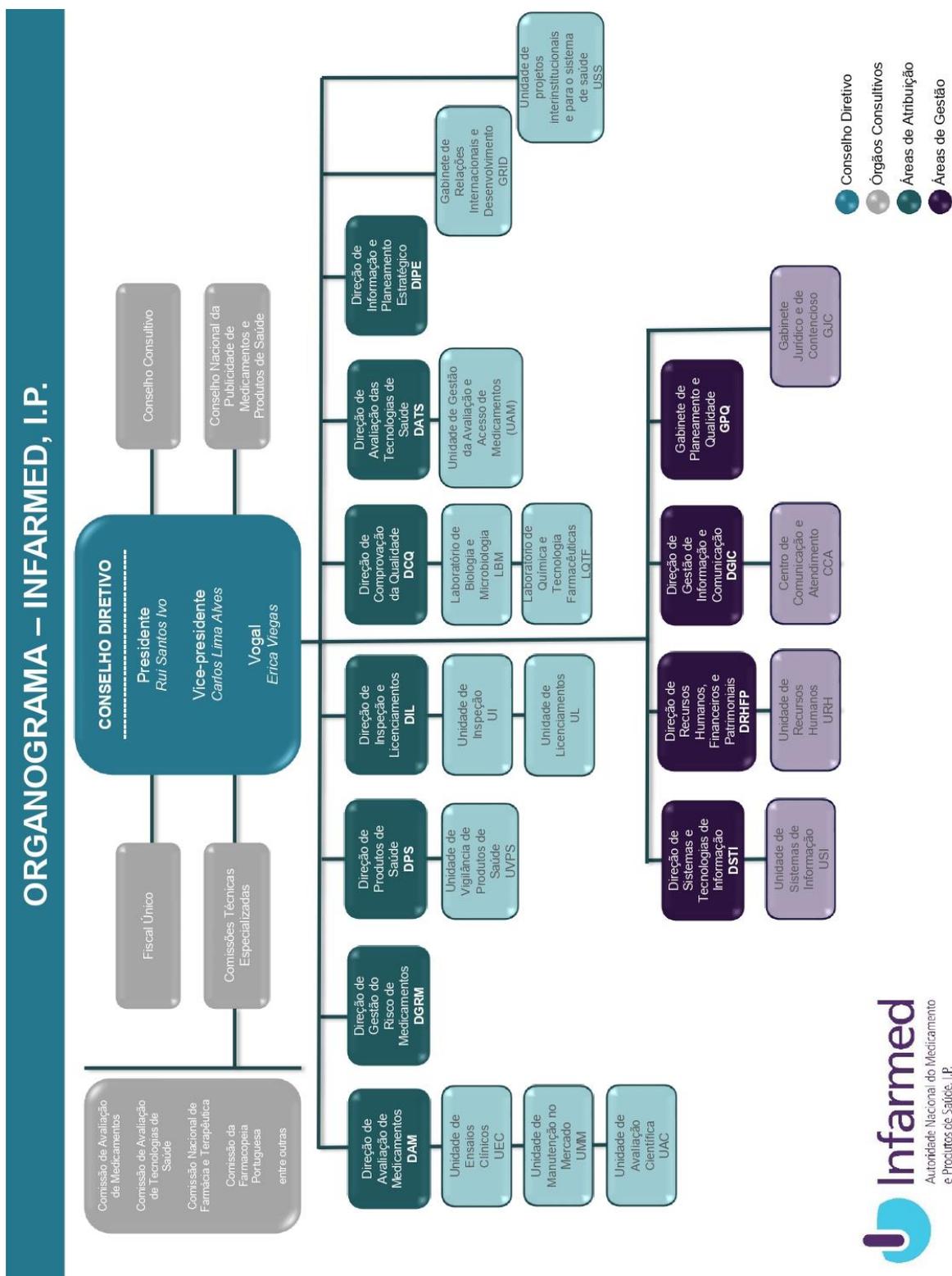
Com a conclusão deste estágio deixo, por fim, uma palavra de apreço a todos aqueles que me acolheram durante os três meses no INFARMED, I.P., não só por todos os conhecimentos transmitidos, como pela disponibilidade e generosidade demonstrada para comigo. Levarei comigo todos os ensinamentos profissionais valiosos fornecidos que, certamente, farão de mim uma melhor profissional.

5. Bibliografia

1. INFARMED, I.P. - **Cronologia** [Acedido a 3 de abril de 2023]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/cronologia>.
2. INFARMED, I. P. - **Apresentação** [Acedido a 4 de abril de 2023]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/apresentacao>.
3. INFARMED, I. P. - **Organograma** [Acedido a 2 de abril de 2023]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/1269448/Organograma/f2d3a25c-1d5b-94f1-da67-fe4e36c1fb26>.
4. PARLAMENTO EUROPEU E O CONSELHO DA UNIÃO EUROPEIA - DIRECTIVA 2001/83/CE DO PARLAMENTO EUROPEU E DO CONSELHO de 6 de Novembro de 2001 que Estabelece um Código Comunitário Relativo aos Medicamentos para Uso Humano. **Jornal Oficial das Comunidades Europeias** (2001).
5. INFARMED, I. P. - **Direção de Avaliação de Medicamentos (DAM)** [Acedido a 3 de abril de 2023]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/institucional/estrutura-e-organizacao/dam>.
6. INFARMED, I. P. - **Comissões Técnicas Especializadas** [Acedido a 6 de abril de 2023]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/institucional/estrutura-e-organizacao/comissoes-tecnicas-especializadas>.
7. INFARMED, I. P. - **Comissão de Avaliação de Medicamentos** [Acedido a 6 de abril de 2023]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/institucional/estrutura-e-organizacao/comissoes-tecnicas-especializadas/comissao-de-avaliacao-de-medicamentos>.

6. Anexo

Anexo I - Organograma Estrutural e Organizacional do INFARMED, I.P.³



PARTE II

RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA

Farmácia Estádio



Lista de Abreviaturas

ANF	Associação Nacional de Farmácias
EC	Estágio Curricular
FC	Farmácia Comunitária
FE	Farmácia Estádio
FFUC	Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra
MICF	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
MSRM	Medicamento Sujeito a Receita Médica
PIM	Preparação Individualizada da Medicação
SIGREM	Sistema Integrado de Gestão de Resíduos de Embalagens de Medicamentos
TRAg	Testes Rápidos de Antigénio
VALORMED	Sociedade Gestora de Resíduos de Embalagens e Medicamentos

I. Nota Introdutória

Com o intuito de formar bons profissionais de saúde, o plano curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) é bastante variado e abrangente. Para completar o seu percurso na Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC) e antes de ingressar no mercado de trabalho, os estudantes do MICF têm de completar o seu estágio curricular (EC). Isto porque para a aquisição do título de farmacêutico, a sua formação tem de abranger um estágio em farmácia comunitária (FC), tal como descrito na Diretiva 2013/55/UE do Parlamento Europeu e do Conselho de 20 de novembro de 2013¹.

A FC tenta servir a comunidade com a maior qualidade possível e é, muitas vezes, elegida como primeira escolha quando o utente necessita de algum cuidado de saúde ou aconselhamento. À vista disso, o farmacêutico passou a centrar-se cada vez mais no utente, sendo considerado um profissional imprescindível para a promoção da saúde, gestão da terapêutica, deteção precoce de doenças e promoção de estilos de vida saudáveis². Com o avançar do tempo, é também notório que o utente se apresenta cada vez mais exigente e detentor de uma maior quantidade de informação, embora esta por vezes possa não ser bem fundamentada, nem de fontes fidedignas. Desta forma, o farmacêutico detém um valor acrescido na promoção da literacia em saúde ao desmistificar e reeducar os utentes nestas ocasiões.

Este estágio em FC acaba por ser bastante desafiante para os estudantes, já que é um passo essencial para os capacitar com conhecimentos e competências para o seu futuro profissional e posterior integração no mercado de trabalho. Eu, estudante finalista do MICF tive, então, a oportunidade de realizar o meu estágio curricular na Farmácia Estádio, sob orientação do Dr. André Paiva, durante o período de 3 de abril a 27 de julho de 2023, o qual mostrou-se ser fundamental para o culminar da minha formação académica.

O presente relatório, relativo ao estágio realizado na Farmácia Estádio, tem como objetivo a realização de uma análise crítica, demonstrada através duma análise SWOT, realçando aqueles que considere os Pontos Fortes (*Strengths*), os Pontos Fracos (*Weaknesses*), as Oportunidades (*Opportunities*) e as Ameaças (*Threats*) inerentes a este.

2. Contextualização da Farmácia Estádio

A servir os utentes já há mais de 50 anos, a Farmácia Estádio (FE) está estrategicamente bem localizada e inserida no edifício do Estádio Cidade de Coimbra, mais precisamente situada na rua D. João III n.º 11, estando próxima de diversas zonas comerciais e residenciais.

A FE conta com uma equipa bastante diversificada e especializada, a qual é constituída pela Dra. Ana Isabel Costa Neves Rebelo, diretora técnica e proprietária da farmácia, 1 farmacêutico substituto, 3 farmacêuticos, 2 técnicas de farmácia, 2 técnicas auxiliares de farmácia, 1 caixeiro, 1 nutricionista e 1 podologista.

De forma a conferir um horário de funcionamento bastante alargado, a farmácia encontra-se aberta ao público nos dias úteis das 8h30 às 21h e entre as 9h e as 19h aos sábados, encerrando apenas aos domingos e feriados.

Relativamente às suas instalações, a FE encontra-se de acordo com a Deliberação n.º 1502/2014, de 3 de julho³, que dispõe as instalações e respetivas áreas mínimas das farmácias e estabelece o Regime Jurídico das Farmácias de Oficina. Deste modo, possui uma sala de atendimento ao público com 6 balcões individualizados, um armazém, um local de receção e gestão de encomendas, um laboratório e dois gabinetes de atendimento personalizado onde se realizam não só a avaliação de parâmetros bioquímicos e fisiológicos, como também consultas de nutrição ou podologia. Além disso, possui ainda uma sala de Preparação Individualizada da Medicação (PIM), o gabinete de Direção Técnica, instalações sanitárias e uma copa.

A FE integra o grupo maisfarmácia, uma empresa de consultoria que estabelece uma unidade de compras centralizada e procura desenvolver serviços farmacêuticos diferenciadores para as farmácias a si ligadas. Por outro lado, insere-se nas Farmácias Portuguesas da Associação Nacional de Farmácias (ANF), possibilitando que os seus utentes possam usufruir do Cartão Saúde e das suas vantagens.

3. Análise SWOT

O presente relatório apresentar-se-á sob a estrutura de uma Análise SWOT, de forma a avaliar, da minha perspetiva, o estágio realizado na FE. Neste contexto, pretendo contemplar numa análise interna, os Pontos Fortes e Fracos, mas também a nível externo, as Oportunidades e Ameaças, observados no decorrer do meu estágio. A Tabela I resume essa análise e os pontos em questão que irão ser posteriormente abordados e aprofundados.

Tabela I - Quadro-resumo da análise SWOT alusiva ao estágio na Farmácia Estádio.

Pontos Fortes	Pontos Fracos
Plano de Estágio Equipa Técnica Metodologia KAIZEN™ Serviços prestados pela Farmácia	Inexperiência no atendimento
Oportunidades	Ameaças
Aplicação de conhecimentos teóricos Formações complementares Diversidade de produtos	Áreas de conhecimento limitado e curso pouco prático Medicamentos esgotados

3.1. Pontos Fortes

3.1.1. Plano de Estágio

Desde o início do EC que nos foi apresentado o plano de estágio a realizar na FE. Nele, podemos contemplar um faseamento de cada etapa de aprendizagem com funções progressivas consoante o nível de responsabilidade, até um ponto onde teremos a capacidade de ser o mais independente possível em qualquer uma das tarefas realizadas na farmácia. Esta boa organização, aliado à duração do estágio, permite aos estagiários uma aprendizagem mais fácil e gradual.

Numa fase inicial, os estagiários apenas executam tarefas de *backoffice*, incidindo principalmente na receção de encomendas, gestão dos produtos e sua arrumação adequada e ainda nas devoluções efetuadas aos fornecedores. Estas tarefas acabam por ter uma importância maior do que inicialmente acreditamos, visto que tem um papel essencial, não só para conhecer melhor a organização e disposição da própria farmácia, como também para nos familiarizarmos com os medicamentos e produtos existentes na farmácia que posteriormente iremos dispensar e aconselhar no atendimento. É, ainda, neste momento que contactamos pela primeira vez com as funcionalidades do sistema Sifarma 2000® e o Novo Módulo de Atendimento. Posteriormente, começamos a participar ativamente na PIM, na preparação das entregas ao domicílio, na gestão da entrada e saída de psicotrópicos e das demais funções de *backoffice*.

Com o avançar do tempo, inicia-se uma transição gradual para o balcão de atendimento. Inicialmente, com um carácter observacional, temos a possibilidade de presenciar atendimentos prestados pelos colaboradores da FE, o que nos permite perceber e ficar mais à vontade com a abordagem necessária ao utente durante todo este procedimento. Seguidamente, os primeiros atendimentos realizam-se sob estreita supervisão e orientação de um colega da FE, terminando com atendimentos autónomos por parte dos estagiários. Posto

isto, acredito que este acompanhamento progressivo permitiu-me adquirir uma maior confiança e autonomia no atendimento ao público, sendo determinante para desenvolver e consolidar conhecimentos em relação aos produtos de saúde que dispensava.

3.1.2. Equipa Técnica

Como fator fundamental para o bom funcionamento de uma farmácia e a principal razão para a fidelização dos utentes, a equipa técnica da FE é constituída por colaboradores competentes e qualificados. Com alguns profissionais mais jovens e outros mais experientes, os conhecimentos não deixam de ser transversais a toda a equipa, o qual aliado à versatilidade de cada um, resulta numa combinação fundamental para atingir o sucesso.

A equipa destaca-se ainda pela diferenciação de responsabilidades por cada um dos colaboradores, uma vez que existem tarefas e funções específicas a cada um deles, contribuindo para a boa organização interna.

À parte da competência e profissionalismo de toda a equipa da FE, deparei-me com um ambiente bastante amigável e de entreeajuda. Este aspeto contribuiu profundamente, tanto para a minha integração, como para me sentir mais confortável em retirar qualquer dúvida que surgia no decorrer das minhas tarefas, daí considerar este um ponto forte do meu estágio.

3.1.3. Metodologia KAIZEN™

A metodologia KAIZEN™ nasceu no Japão em 1986 e atualmente é reconhecida “como um pilar importante da estratégia competitiva de longo prazo de uma organização”⁴. Esta sistemática consiste num princípio de melhoria contínua, sendo fundamental o envolvimento de todos os colaboradores para o aumento da produtividade, rentabilidade e melhoria da qualidade do serviço fornecido⁴.

A realização de reuniões KAIZEN™ de curta duração na FE, permitia lembrar os objetivos e metas a atingir, analisar o ponto de situação das vendas e serviços fornecidos e discutir outros assuntos pertinentes. Estas reuniões e, inclusive, a inclusão dos estagiários nas mesmas foram, indubitavelmente, extremamente benéficas e vantajosas para a nossa integração na equipa, mas também para melhorar a nossa perceção sobre os objetivos estipulados, organização e gestão da própria farmácia.

3.1.4. Serviços prestados pela farmácia

Com o intuito de proporcionar os melhores serviços aos seus utentes e satisfazer, desta forma, todas as suas necessidades, a FE disponibiliza diversos serviços à comunidade.

Em primeiro lugar, destacam-se os Serviços Farmacêuticos realizados no gabinete do utente, local este reservado para desenvolver um contacto mais privado com o utente. Neste conjunto, estão incluídos a medição de parâmetros bioquímicos, como o colesterol total e a glicémia, a avaliação da pressão arterial, a administração de injetáveis e vacinas e a realização de testes rápidos de antigénio (TRAg) para deteção de infeções pelo vírus SARS-CoV-2. Complementarmente aos serviços farmacêuticos anteriores, a FE proporciona ainda aos seus utentes consultas de podologia e de nutrição.

Além destes, a FE apresenta os serviços EZFY, que consiste na implementação de programas de suporte aos utentes de forma a impulsionar a adesão à terapêutica e promover a efetividade e segurança das terapêuticas farmacológicas instituídas.

Por fim, a farmácia integra dois serviços adicionais importantes para a comunidade: o Programa de Troca de Seringas e o Sistema Integrado de Gestão de Resíduos de Embalagens de Medicamentos (SIGREM). O primeiro representa um serviço social implementado em Portugal com o intuito de evitar a partilha de seringas e outros materiais de consumo, de maneira a reduzir os riscos associados a esta prática. Já o SIGREM, desenvolvido pela Sociedade Gestora de Resíduos de Embalagens e Medicamentos (VALORMED), assegura a recolha dos resíduos de medicamentos e embalagens para posterior tratamento adequado, o que consequentemente contribui para a segurança ambiental.

Enquanto estagiária pude participar ativamente na grande maioria destes serviços prestados, o que contribuiu bastante para melhorar competências de interação com o utente nos mais diversos contextos.

3.1.4.1. Preparação Individualizada da Medicação (PIM)

Além dos serviços mencionados previamente, um dos serviços diferenciadores que a FE dispõe é a PIM, quer para utentes, quer para instituições com as quais colabora. Este serviço centra-se na preparação e organização dos medicamentos num dispositivo com múltiplos compartimentos. A PIM pode ser realizada de duas maneiras: manualmente ou com o auxílio de uma máquina própria de preparação da medicação. Esta última acaba por ser a mais utilizada na FE, uma vez que garante a rastreabilidade e torna o processo mais rápido, para além de que diminui o número de erros. Findo este processo, são obtidos rolos para cada utente semanalmente, de acordo com os planos terapêuticos prescritos, onde os diversos dias e

momentos de toma (normalmente jejum, pequeno-almoço, almoço, lanche, jantar e deitar) estão divididos em saquetas destacáveis contendo a identificação do utente, altura de administração e o nome, validade e lote dos medicamentos nele contidos.

Enquanto futura farmacêutica acredito que este é um serviço extremamente importante que uma farmácia pode prestar à sociedade, ao contribuir para a redução de erros de administração de medicamentos e para proporcionar uma maior adesão ao tratamento certo na altura certa.

Ao longo de todo o meu estágio tive a oportunidade de participar na PIM, o qual considero que se revelou uma mais-valia para a minha formação contínua numa área de intervenção farmacêutica tão crucial. As funções que me foram atribuídas referentes a este serviço permitiram-me contactar com um vasto conjunto de medicamentos, reconhecer as diferentes embalagens, formas e cores de cada medicamento e ajudar na associação da marca comercial à respetiva substância ativa. Competências estas que se mostraram fundamentais para o meu melhor desempenho noutras tarefas da farmácia, particularmente no atendimento ao público.

3.1.4.2. Preparação de medicamentos manipulados

Um medicamento manipulado define-se como “qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico”⁵. O farmacêutico deverá, posteriormente, garantir que são fornecidas todas as informações relevantes ao utente no ato da dispensa, tal como a posologia, modo de utilização, condições de conservação e prazo de validade⁶.

De forma a preencher as lacunas terapêuticas dos medicamentos produzidos pela indústria farmacêutica ou para adaptar dosagens ou formas farmacêuticas às necessidades específicas de cada utente, torna-se necessário recorrer à preparação de medicamentos manipulados nas instalações da própria farmácia, mais especificamente no seu laboratório.

Na FE foi-me dada a oportunidade de ajudar na preparação de um manipulado de suspensão oral de furosemida, desde o preenchimento da sua ficha de preparação, o cálculo do preço e rotulagem até à produção do próprio medicamento manipulado de acordo com o Decreto-Lei n.º 95/2004 que regula a prescrição e preparação de medicamentos manipulados⁵. Esta oportunidade culminou na revisão e aprofundamento de conhecimentos galénicos anteriormente adquiridos, possibilitando uma formação ainda mais completa.

3.2. Pontos Fracos

3.2.1. Inexperiência no atendimento

Uma das maiores dificuldades com que me deparei no começo do atendimento ao público foi, certamente, a inexperiência e a insegurança no decorrer do mesmo. Situações onde, por exemplo, requeria a introdução de planos complementares de participação especiais ou me deparava com receitas manuais, caso este onde é necessário a verificação de diversos parâmetros e requisitos, necessitavam de uma atenção e cuidado redobrado da minha parte para evitar a ocorrência de erros. Um dos maiores entraves das receitas manuais foi, ainda, a interpretação da caligrafia do prescritor que, aliado à minha inexperiência e falta de conhecimento de nomes dos medicamentos, provocava um grande transtorno no atendimento, visto que o tempo despendido em cada atendimento aumentava e retirava o foco principal no utente.

Porém, com o avançar do tempo fui adquirindo uma maior experiência e flexibilidade na execução destas tarefas, o que me permitiu alcançar uma maior autonomia e confiança em mim mesma e priorizar o utente e as suas necessidades.

3.3. Oportunidades

3.3.1. Aplicação de conhecimentos teóricos

O plano de estudos do MICF abrange unidades curriculares bastante diferentes entre si que possibilitam a transmissão de conhecimentos teóricos relevantes em diversos campos do conhecimento. Esses cinco anos culminam no EC que nos permite aplicar esses conhecimentos teóricos na prática, complementar esses conhecimentos e consolidá-los.

Ainda que muitos conhecimentos tenham sido adquiridos apenas ao longo do estágio e muitos outros conteúdos tenham ainda que ser interiorizados e consolidados no futuro profissional, acredito que algumas capacidades adquiridas, como associar fármacos às suas indicações terapêuticas, interpretação dos resultados de medições bioquímicas, trabalhar com o Sifarma® e esclarecer eventuais dúvidas sobre a medicação dos utentes, muito resultaram dos conhecimentos adquiridos em algumas unidades curriculares, com especial relevo para as de Farmacologia, Intervenção Terapêutica e Organização e Gestão Farmacêutica.

3.3.2. Formações complementares

A atualização constante derivado do contínuo desenvolvimento tecnológico e científico é fundamental para qualquer farmacêutico poder desempenhar as suas funções e adquirir as competências necessárias no aconselhamento. Neste âmbito, são realizadas regularmente pequenas formações complementares nas farmácias, por parte de delegados de diversas entidades, dirigidas aos farmacêuticos.

No período em que estagiei na FE, tive a possibilidade de assistir a algumas formações, sobre diversos produtos de venda livre. Estas contribuíram para a minha aprendizagem e desenvolvimento de conhecimentos sobre cada um dos produtos que promoviam (indicações farmacêuticas, condições específicas de aconselhamento, informações importantes para a sua utilização, entre outras) e para destacar vantagens comparativamente a outros produtos semelhantes no mercado, informações estas essenciais no momento de aconselhamento farmacêutico.

3.3.3. Diversidade de produtos

A elevada diversidade de medicamentos e produtos de saúde que existem na FE é, a meu ver, um dos fatores mais positivos que contribui para o sucesso da farmácia. Este aspeto acaba por contribuir para o elevado reconhecimento da farmácia e atrair novos utentes, através de uma gama ampla e variada de escolha.

Enquanto estagiária, este ponto torna-se também uma oportunidade a diversos níveis. Em primeiro lugar, proporcionou-me o contacto com produtos referentes a diversas áreas de intervenção farmacêutica, como produtos homeopáticos, veterinários e dermo-cosméticos. Por outro lado, possibilitou-me adquirir mais conhecimentos dentro de cada uma destas e outras áreas, contactar com um conjunto desmesurado de produtos e entender algumas das diferenças entre as várias opções existentes que poderão ser cruciais no momento do aconselhamento, consoante o utente que temos à frente, as suas preocupações e preferências.

3.4. Ameaças

3.4.1. Áreas de conhecimento limitado e curso pouco prático

Anteriormente referi que o MICF é um curso bastante complexo e multidisciplinar. Contudo, muitas vezes os conhecimentos teóricos que adquirimos nessas aulas ficam um pouco aquém do esperado, uma vez que não nos é possibilitado a consolidação dos mesmos num contexto prático até ao último ano do curso. Esta situação resulta na diminuição da

confiança e em pequenas lacunas do conhecimento quando o estagiário é deparado, por fim, com o contexto profissional. Por esta razão considero uma mais-valia a existência de outras experiências nesta área profissional mais cedo no percurso académico de qualquer estudante, de forma a não ser necessário consolidar em apenas alguns meses, todos os conhecimentos necessários para se tornar num farmacêutico competente.

Noutra perspetiva, algumas unidades curriculares essenciais para a FC não nos preparam para este contexto, o que dificulta ainda mais a transição para um aconselhamento autónomo e confiante. Dermofarmácia e Cosmética e Preparações de Uso Veterinário são dois destes exemplos que deveriam ter um ensino mais prático e centrado nas necessidades de um farmacêutico comunitário. Mesmo com a ajuda de todos os colaboradores da farmácia, é impensável aprender tudo sobre as diferentes áreas de aconselhamento nesta reta final, daí acreditar que os estudantes do MICF só ficariam a ganhar se estas mudanças fossem realizadas de forma a tirar o maior proveito destas unidades curriculares e do próprio estágio em si.

3.4.2. Medicamentos esgotados

Cada vez mais, as farmácias têm-se defrontado profundamente com produtos que se encontram esgotados durante tempo incerto, o que dificulta a cedência desses medicamentos por parte dos farmacêuticos aos seus utentes, não sendo possível satisfazer os seus desejos e necessidades.

Desta forma, deparei-me regularmente com situações onde não foi possível encomendar junto dos fornecedores habituais da FE os medicamentos que o utente necessitava. Nesta situação surgiam, assim, dois cenários finais possíveis: na hipótese de existir um medicamento similar ou alternativa ao medicamento esgotado que se encontrasse disponível (por exemplo, genéricos), era possível dispensá-lo, caso o utente pretendesse; tal como se houvesse a opção de dispensar o mesmo medicamento com uma dosagem diferente (uma vez que posteriormente o utente poderia dividir o comprimido ou tomar o dobro dos comprimidos para perfazer a dosagem correta) poderíamos fazê-lo mediante validação do médico; no entanto, e, no pior dos casos, o medicamento pretendido poderia não ter uma alternativa disponível, quer fosse por não existirem genéricos desse produto, quer por todos os existentes se encontrarem esgotados. Esta realidade acabava por afetar o tratamento realizado, e, conseqüentemente a saúde do doente, obrigando por vezes à suspensão da terapêutica sem intenção por sua parte.

Considero, assim, este ponto uma ameaça ao meu estágio, visto que muitas vezes os utentes não entendiam que não era incompetência minha, nem da própria farmácia a inexistência destes medicamentos ou produtos de saúde para dispensar.

4. Casos Práticos

Caso Prático I

Um utente do sexo masculino com cerca de 30 anos dirige-se à FE e solicita algo para a sua namorada que indica estar com queixas de uma infeção urinária. Inicialmente pede para lhe dispensarem um antibiótico, visto saber que estes medicamentos são comumente usados para o tratamento destas infeções. Perante esta situação, expliquei ao utente que os antibióticos, como são medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM), necessitam de uma prescrição médica para o poder adquirir e além disso, a toma deste tipo de medicamentos deve ser apenas em casos de necessidade comprovada, uma vez que pode conduzir ao aumento de resistências.

Devido a não ter disponibilidade para consultar um médico, perguntou se haveria alguma alternativa que poderia tratar e prevenir o agravamento dos sintomas. Após questionar os sintomas e quando tinham começado, o utente respondeu que começou a sentir dor e ardor ao urinar e aumento da vontade e frequência urinária no dia anterior. Posto isto, como à partida a eventual infeção não estaria muito avançada, cedi um suplemento alimentar utilizado no tratamento ou como coadjuvante para as infeções urinárias, o Aquilea® Uri SOS. Este suplemento tem na sua composição UTIrose™, um extrato do Hibisco, e Vitamina C que contribui para o normal funcionamento do sistema imunitário e para a proteção das células contra a oxidação. Quanto à posologia, expliquei que deveria tomar duas cápsulas por dia, durante cinco dias. Caso não notasse melhorias após este tratamento ou houvesse um agravar dos sintomas, deveria dirigir-se ao médico.

Paralelamente, expliquei ainda que seria aconselhável o consumo adequado de água para favorecer a diurese e expulsão da bactéria do trato urinário, evitar roupa demasiado justa e ainda a utilização de um produto de higiene íntima adequado, como o Lactacyd®, para fortalecer a sua microflora vaginal, restaurar e manter o equilíbrio íntimo.

Caso Prático 2

Uma senhora entre os 60 e 70 anos dirige-se à farmácia e solicita supositórios de glicerina, uma vez que refere estar com obstipação. Durante a conversa com a utente, mencionou que usava este medicamento já há bastante tempo e recorrentemente, pelo que me apercebi que apresentava obstipação crónica.

Os supositórios de glicerina são laxantes hiperosmóticos que promovem o aumento de água intestinal, provocando o amolecimento das fezes para facilitar a sua evacuação em casos de obstipação. O supositório leva apenas alguns minutos após a sua introdução para fazer efeito, no entanto, não deve ser usado em situações crónicas, uma vez que provoca “habituação no intestino”, ou seja, este deixa de ser capaz de evacuar as fezes na ausência dos supositórios. Após explicar isto à utente, aconselhei um xarope com lactulose, o Duphalac® ou o Solax®, em detrimento dos supositórios, que são considerados mais seguros e bem tolerados no tratamento a longo prazo. A lactulose é um laxante com efeito prebiótico que ajuda a estabelecer o ritmo fisiológico do cólon e a sua dose deve ser ajustada de acordo com as necessidades individuais de cada indivíduo. Assim, aconselhei a começar o tratamento com 3 tomas diárias de 15 mL, e quando sentisse melhorias a nível intestinal ajustar para 2 tomas. Como dose diária de manutenção poderia ainda reduzir para 1 toma, de acordo com a resposta ao tratamento. Além disso, tranquilizei a utente para o caso de não verificar a regularização da defecação imediatamente, visto que podem ser necessários vários dias para o tratamento fazer efeito.

Ao longo do aconselhamento farmacêutico, recomendei a adoção de hábitos regulares de exercício físico, a ingestão adequada de líquidos e a implementação de uma dieta rica em fibras, visto que estas não são digeridas e conferem volume às fezes, acelerando o trânsito intestinal.

Caso Prático 3

Uma senhora, com cerca de 50 anos desloca-se à FE com a intenção de adquirir um creme da gama Dextyane da Ducray®. Ao conversar com a utente, apercebi-me que afinal o que a utente pretendia era um creme para as borbulhas avermelhadas que tinham aparecido devido a uma reação alérgica. Coloquei ainda algumas questões à utente, às quais referiu que as borbulhas se manifestavam ao longo de todo o corpo e lhe causavam comichão e desconforto.

Assim, desaconselhei a utente a levar o creme da Ducray®, uma vez que este é indicado em casos de pele muito seca com tendência a eczemas atópicos, pelo que não era o mais

indicado no seu caso. Posto isto, como medidas farmacológicas aconselhei a toma de Cetirizina, um anti-histamínico oral, 1 vez ao dia até que a reação alérgica passasse, aliado ao creme antiprurido da Barral[®], que iria aliviar rapidamente a comichão e apaziguar o desconforto associada à alergia.

Adicionalmente, mencionei a importância de manter a pele bem hidratada, evitar banhos muito quentes e prolongados e evitar coçar e manipular as zonas afetadas.

Caso Prático 4

Um utente do sexo masculino, dirige-se à FE uma vez que anda com “dificuldades em dormir”. Na tentativa de compreender qual o melhor produto a aconselhar, questionei o senhor se tinha dificuldade em adormecer ou se o problema se relacionava com despertares noturnos. A estas questões respondeu afirmativamente às duas perguntas.

Deste modo, aconselhei o ValdispertNoite[®] Total já que ajuda a obter o sono profundo sem interrupções através de uma combinação tripla: Melatonina, extrato de Papoila da Califórnia e extrato de Lavanda. A melatonina ajuda a adormecer mais rapidamente que, em conjunto com o extrato de Lavanda que auxilia no relaxamento, induz o sono. Paralelamente, o extrato de Papoila da Califórnia atua proporcionando um sono de qualidade o que permite diminuir os despertares durante a noite. Indiquei ainda ao senhor a posologia a fazer: 1 cápsula cerca de meia hora antes de se ir deitar.

Medidas não farmacológicas também foram transmitidas durante o atendimento, como evitar olhar para ecrãs antes de ir dormir e evitar tomar café a partir da hora de almoço e não beber álcool à noite.

Caso Prático 5

Uma jovem, com cerca de 25 anos, dirige-se à farmácia com o intuito de adquirir produtos para a rotina diária da sua pele. Primeiramente, questionei qual seria o seu tipo de pele e qual a sua maior preocupação. A utente referiu apresentar uma pele mista, mas que procurava algo mais específico para as manchas da sua pele e para combater as primeiras rugas que já lhe tinham aparecido na zona dos olhos.

Perante isto, aconselhei a experimentar a gama Vinoperfect da Caudalie[®] que corrige e previne o aparecimento das manchas, dando um aspeto mais luminoso à sua pele. Assim, aconselhei a utilizar o Creme Luminosidade Antimanchas Vinoperfect, aplicado de manhã e à noite, depois do Sérum Luminosidade Antimanchas. Além disso, expus a importância de colocar um creme com proteção solar alta diariamente no seu rosto, o que iria ajudar a

prevenir o aparecimento de manchas. Propus ainda associar à sua rotina um creme antirrugas para o contorno dos olhos que reduz as olheiras e alisa as pálpebras, o Cuidado Efeito Lifting Contorno dos Olhos, também da Caudalie®. Com ácido hialurónico, resveratrol e um potenciador de colagénio, este contorno de olhos iria combater os sinais de envelhecimento e fadiga e ajudar a pele a parecer mais jovem e ter um ar mais fresco.

5. Considerações Finais

Os farmacêuticos têm um papel vital para o bem-estar da sociedade. São, muitas vezes os primeiros profissionais a quem os utentes recorrem quando necessitam de um aconselhamento e, além de farmacêuticos, revelam ser psicólogos e amigos de cada um que entra pelas portas das suas farmácias.

O EC torna-se, assim, uma experiência deveras enriquecedora para todos os estudantes do MICF que pretendem ingressar no mercado de trabalho. A farmácia comunitária é, não só um local de consolidação dos conhecimentos outrora adquiridos, mas também onde se obtém inúmeras competências fundamentais para o futuro profissional. A responsabilidade, o trabalho em equipa e a realização de múltiplas tarefas em simultâneo são algumas das valências que certamente irei levar comigo, além de todo o crescimento pessoal que o contacto com as mais diversas pessoas me proporcionou.

Por fim, só me resta deixar um agradecimento especial a toda a equipa pela paciência, confiança e toda a ajuda que me ofereceram ao longo destes meses. Foi um privilégio poder integrar esta equipa e ter evoluído enquanto profissional com eles. Com muito ainda por aprender, termino esta etapa eternamente grata pelo meu caminho se ter cruzado com profissionais tão experientes e afáveis nesta fase final do meu percurso académico.

6. Bibliografia

1. PARLAMENTO EUROPEU E CONSELHO DA UNIÃO EUROPEIA - Diretiva 2013/55/UE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 20 de novembro de 2013, que altera a Diretiva 2005/36/CE relativa ao reconhecimento das qualificações profissionais e o Regulamento (UE) n.º 1024/2012 relativo à cooperação administrativa através do Sistema de Informação do Mercado Interno (Regulamento IMI). **Jornal Oficial da União Europeia** (2013) 132–170.
2. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **Farmácia Comunitária** [Acedido a 31 de julho de 2023]. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/a-farmacia-comunitaria/>.
3. INFARMED, I. P. - **Deliberação n.º 1502/2014, de 3 de julho**. In: Legislação Farmacêutica Compilada, 2014. [Acedido a 2 de agosto de 2023]. Disponível em: https://www.infarmed.pt/documents/15786/1067254/023-C5_Delib_1502_2014_VF.pdf.
4. KAIZEN INSTITUTE - **O que é o KAIZEN** [Acedido a 2 de agosto de 2023]. Disponível em: https://pt.kaizen.com/o-que-e-kaizen#core_kaizen.
5. INFARMED, I. P. - **Decreto-Lei n.º 95/2004, de 22 de Abril**. In: Legislação Farmacêutica Compilada, 2004. [Acedido a 4 de agosto de 2023]. Disponível em: https://www.infarmed.pt/documents/15786/1070327/067-A-DL_95_2004.pdf.
6. INFARMED, I. P. - **Medicamentos Manipulados** [Acedido a 4 de agosto de 2023]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/inspecao-medicamentos/medicamentos-manipulados>.

PARTE III

MONOGRAFIA

“O Futuro dos Anticoagulantes: Os Fatores XI e XII como Alvos na
Terapêutica”

Resumo

Apesar da introdução dos anticoagulantes orais diretos na terapêutica, eventos hemorrágicos continuam a ser bastante comuns. Na verdade, uma grande parte da população continua sem iniciar o tratamento anticoagulante quando necessita, devido ao medo de potencializar eventos hemorrágicos. Assim, continua a ser essencial a procura por novas estratégias antitrombóticas mais seguras. A melhor compreensão da coagulação e respetiva separação entre a patogenia da trombose e da hemostase, fez surgir novas abordagens com o objetivo de tentar resolver esta questão. Por outro lado, indivíduos com deficiência congénita no fator XI apresentaram hemorragias muito raramente e deficiências no fator XII não a demonstraram de todo. Graças a estes avanços, os fatores XI e XII apareceram como alvos promissores, onde a sua inibição tem a capacidade de prevenir a trombose, sem intervir com a hemostase.

As estratégias emergentes direcionadas aos fatores XI e XII incluem oligonucleotídeos *antisense*, anticorpos monoclonais, aptâmeros e micromoléculas. Será importante que estas se foquem nas necessidades não atendidas, como na prevenção secundária do tromboembolismo venoso ou na prevenção de trombozes em superfícies artificiais, quer por as opções atuais não serem efetivas, quer por não serem seguras o suficiente para justificar o seu uso. Contudo, a realização de mais estudos torna-se fundamental para determinar qual o melhor alvo antitrombótico para cada indicação clínica e comparar a eficácia e segurança com os atuais agentes no tratamento das condições tromboembólicas.

Palavras-chave: Anticoagulante, fator XI, fator XII, trombose, hemostase.

Abstract

Despite the introduction of direct oral anticoagulants in therapy, bleeding events still occur. Indeed, a significant portion of the population still refrains from initiating anticoagulant treatment when needed, due to the fear of exacerbating bleeding events. Hence, the search for new, safer antithrombotic strategies remains essential. A better understanding of coagulation and the distinct separation between thrombosis and hemostasis has led to the emergence of new approaches aimed at addressing this issue. On the other hand, individuals with congenital deficiency in factor XI rarely experience bleeding, and deficiencies in factor XII show no bleeding at all. Due to these advances, factors XI and XII have emerged as promising targets, where their inhibition has the ability to prevent thrombosis without interfering with hemostasis.

Emerging strategies targeting factors XI and XII include *antisense* oligonucleotides, monoclonal antibodies, aptamers, and small molecules. It will be important for these strategies to focus on unmet needs, such as secondary prevention of venous thromboembolism or prevention of thrombosis on artificial surfaces, either because current options are not effective or because they are not safe enough to justify their use. However, additional studies are still crucial to determine the best antithrombotic target for each clinical indication and to compare efficacy and safety with current agents in the treatment of thromboembolic conditions.

Keywords: Anticoagulant, Factor XI, Factor XII, Thrombosis, Hemostasis.

Lista de Abreviaturas

AE	Efeito adverso
aPTT	Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada
ASO	Oligonucleotídeo <i>antisense</i>
AVC	Acidente Vascular Cerebral
DOACs	Anticoagulantes Orais Diretos
ECMO	Oxigenação por Membrana Extracorporal
ESRD	Doença Renal Terminal
FELIAP	<i>Factor ELeven Inhibitory APtamer</i>
FXI	Fator XI
FXIa	Fator XI Ativado
FXII	Fator XII
FXIIa	Fator XII Ativado
ICH	Hemorragia Intracraniana
INR	<i>International Normalised Ratio</i>
LMWH	Heparina de Baixo Peso Molecular
mRNA	RNA mensageiro
PD	Farmacodinâmica
PK	Farmacocinética
PT	Tempo de Protrombina
SELEX	Evolução Sistemática de Ligandos por Enriquecimento Exponencial
TEV	Tromboembolismo Venoso
TF	Fator Tecidual
TIH	Trombocitopenia Induzida pela Heparina
UFH	Heparina Não Fracionada
VKAs	Antagonistas da Vitamina K

I. Introdução

Com o aumento da esperança média de vida, as doenças cardiovasculares tornaram-se a principal causa de morte por todo o mundo. A trombose é, assim, um mecanismo subjacente a vários eventos tromboembólicos mortais, tais como o tromboembolismo venoso (TEV), o acidente vascular cerebral (AVC) isquémico e o enfarte do miocárdio, entre outros^{1;2}. De facto, o TEV afeta anualmente mais de 700 mil europeus e 1 milhão de americanos, comprometendo a qualidade de vida dos doentes³. Alguns fatores genéticos ou ambientais podem até aumentar o risco de eventos trombóticos, pelo que alguns segmentos populacionais apresentam maior predisposição à formação de coágulos (por exemplo, idosos, indivíduos com distúrbios autoimunes ou que passaram por uma cirurgia recente, etc).

O tratamento primário para estas patologias é a anticoagulação. Atualmente, este é um grupo de fármacos de suma importância, graças à elevada percentagem da população que dá uso aos mesmos. Deste modo, é urgente e indispensável que sejam feitos progressos no desenvolvimento e estudo de anticoagulantes eficazes e seguros.

O anticoagulante “perfeito” seria aquele que, ao mesmo tempo, atenuasse a trombose sem afetar a hemostase⁴. De entre os anticoagulantes mais utilizados destacam-se, atualmente, os anticoagulantes orais diretos (DOACs), os quais vieram servir de alternativa terapêutica perante os antagonistas da vitamina K (VKAs), pois estariam mais perto de cumprir este objetivo. Ainda assim, apesar das evidências científicas atuais comprovarem a equivalência de eficácia em relação aos VKAs e a sua capacidade de produzirem menor hemorragia, ainda há muito caminho pela frente na descoberta de melhores opções terapêuticas.

Os anticoagulantes atingem o seu efeito ao atuar em diversos locais da cascata de coagulação⁵. Na sua grande maioria, os anticoagulantes já aprovados para tratar e prevenir o tromboembolismo direcionam-se a alvos como a trombina ou o fator Xa. No entanto, a montante do fator Xa e da trombina podemos encontrar o fator XI (FXI) e o fator XII (FXII), os quais se têm mostrado bastante promissores no desenvolvimento de anticoagulantes mais seguros, minimizando o impacto na hemostase⁶.

Neste trabalho pretende-se explorar a relevância dos FXI e FXII enquanto novos alvos farmacológicos na terapêutica anticoagulante, bem como os respetivos mecanismos de ação que já são conhecidos até à data. Desta forma, iremos analisar com maior foco algumas moléculas que se encontram de momento a ser desenvolvidas e testadas em diversos ensaios clínicos para este fim, como é o caso de anticorpos monoclonais, micromoléculas, aptâmeros e oligonucleotídeos *antisense* (ASOs) dirigidos ao FXI ou FXII.

2. Tratamentos Atuais

A terapêutica da anticoagulação começou há pouco mais de um século com a descoberta do primeiro anticoagulante parentérico, a heparina não fracionada (UFH), em 1916⁷. De qualquer forma, somente em 1937 é que foi utilizada pela primeira vez na prática clínica⁸. Poucos anos depois, foram introduzidos os VKAs, tal como a varfarina, que desta vez se remetem para uso oral. Durante longas décadas, estes foram os únicos anticoagulantes disponíveis no mercado (Figura 1), contudo apresentavam bastantes limitações na sua utilização.

Em primeiro lugar, administrar a UFH demonstrava ser bastante difícil, uma vez que tem de ser realizada através de uma infusão intravenosa devido ao seu baixo tempo de semivida. Além disso, a dose de heparina varia profundamente entre indivíduos, pelo que era essencial uma monitorização constante de forma ao tratamento ser eficaz⁹. Atualmente, a UFH tem vindo a ser substituída por opções terapêuticas mais seguras e que não necessitam dessa monitorização constante.

Neste contexto, surgiu a heparina de baixo peso molecular (LMWH), uma heparina com um fragmento glicosaminoglicano menor e um tempo de semivida alargado (>16h)¹⁰, não sendo necessária nem a sua monitorização nem a administração por bomba de infusão. Adicionalmente, desenvolveram-se ainda outros fármacos alternativos à heparina, como é o caso do fondaparinux ou da bivalirudina. Estes para além das anteriores, apresentam ainda a vantagem adicional de praticamente não provocar trombocitopenia induzida pela heparina (TIH), a qual é considerada uma complicação bastante grave e com um alto risco de provocar tromboembolismo, ou até mesmo a morte¹¹.

Sob outra perspetiva, surgiram mais recentemente, os DOACs que vieram revolucionar toda a terapêutica anticoagulante oral que até então dependia inteiramente da varfarina¹². Os VKAs apresentam uma estreita margem terapêutica e a dose que cada indivíduo toma é bastante variável, de modo que é necessária uma monitorização laboratorial frequente do *International Normalised Ratio* (INR) em estabelecimentos de cuidados de saúde (hospitais, centros de saúde, farmácias) de forma a manter esta medida dentro da faixa terapêutica requerida. Caso o INR se encontre demasiado elevado existe um maior risco de complicações hemorrágicas, enquanto se estiver abaixo do nível terapêutico o risco de trombose será alto e a dose do VKA terá de ser aumentada. Além disso, a hemorragia associada à varfarina e outros VKAs é uma das cinco principais razões para o internamento hospitalar¹³, refletindo uma das principais desvantagens destes medicamentos.

Assim, os DOACs vieram tentar superar estas problemáticas dos anticoagulantes orais e restabelecer a qualidade de vida aos doentes, demonstrando ter igual eficácia terapêutica em comparação com os VKAs, mas com um perfil de segurança mais favorável (menor risco de hemorragia)¹⁴.

Nesta nova classe de anticoagulantes, é possível identificar os inibidores diretos do fator Xa (rivaroxabano, apixabano e edoxabano) e os inibidores diretos da trombina (Fator IIa) (dabigatran), os quais não são dependentes da vitamina K. Assim, estes novos fármacos demonstraram ter menor interação com a dieta ou com outros medicamentos, não necessitar de uma monitorização regular e um início de ação mais rápido, permitindo uma transição mais fácil de e para outros anticoagulantes caso seja necessário.

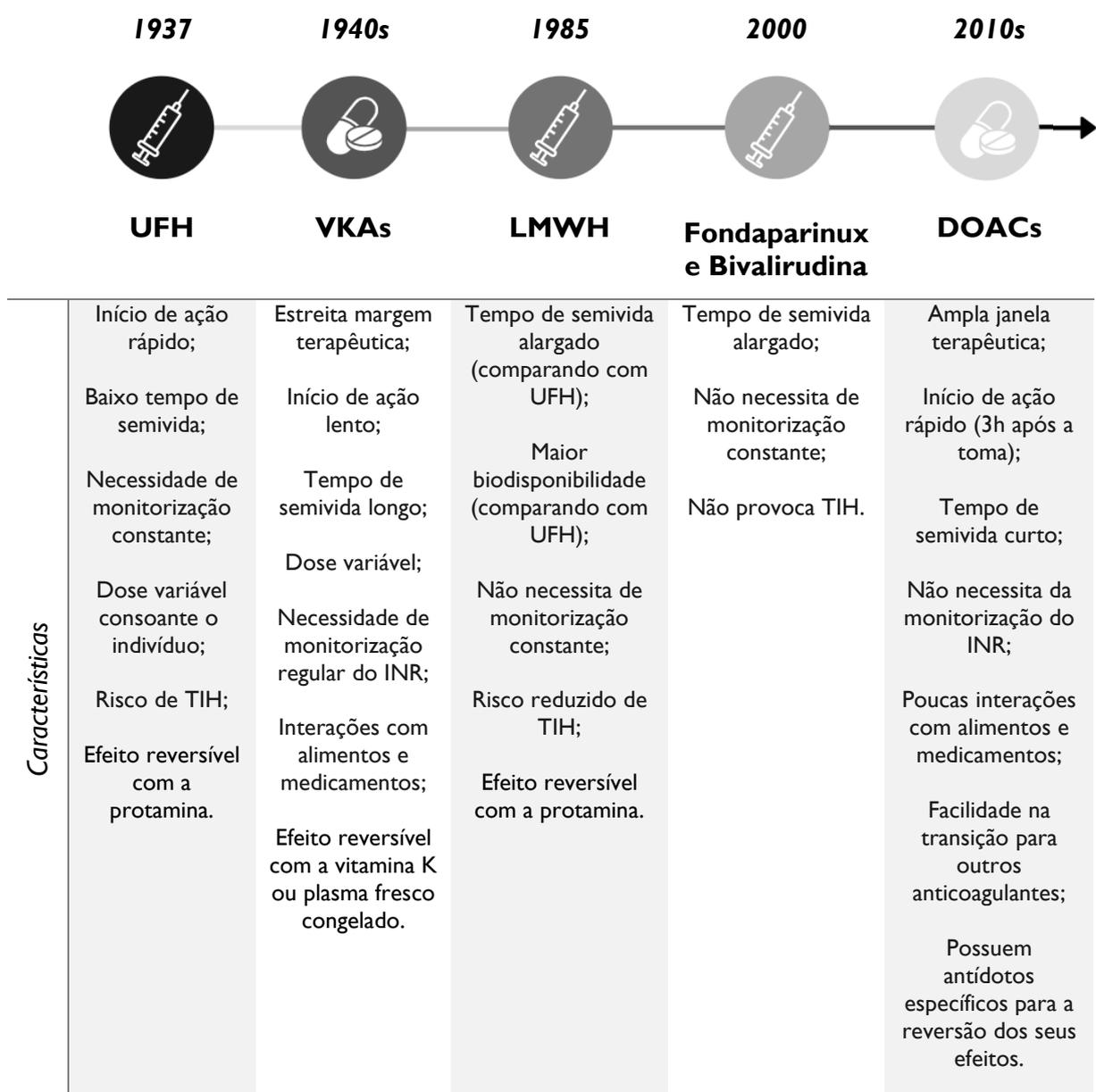


Figura 1 - Linha Cronológica da Terapêutica Anticoagulante e Suas Características.

2.1. Motivos para a Descoberta de Novos Fármacos

Atualmente, a terapêutica anticoagulante já se apresenta com bastante eficácia na prevenção de trombozes, porém ainda se encontra associada a uma elevada frequência de complicações hemorrágicas, sendo este o principal efeito adverso (AE do inglês *adverse effect*) desta classe de fármacos. Inclusive, muitos indivíduos com histórico ou antecedentes anteriores não iniciam a terapêutica anticoagulante devido a estas complicações hemorrágicas *major*, como a hemorragia intracraniana (ICH) ou gastrointestinal severa, visto que muitos médicos acabam por favorecer o tratamento com um antiagregante plaquetar (como, por exemplo, o ácido acetilsalicílico) ou até mesmo considerar a opção de não prescrever nenhum fármaco para o paciente nestes casos onde o risco de hemorragia é elevado¹⁵.

De acordo com uma revisão sistemática¹⁶, em 23 ensaios clínicos randomizados em pacientes com fibrilhação auricular a tomar VKAs, a mediana de eventos hemorrágicos *major* foi de 2.1 a cada 100 pacientes-ano. Já com os DOACs¹⁷, o risco diminuiu consideravelmente em cerca de 30% em comparação com os VKAs. Apesar disto, em termos de risco absoluto, este apenas reduziu 1-2% na toma dos DOACs. Houve também uma redução em 50% de ICH e hemorragias fatais com os DOACs em comparação com os VKAs, no entanto, o risco absoluto limitou-se apenas a uma redução de 2 hemorragias intracranianas e de 1 hemorragia fatal por 1000 pacientes-ano, o que demonstra não haver uma diferença significativa entre os dois grupos de anticoagulantes¹⁵.

A hemorragia *major* mais comum em indivíduos tratados com anticoagulantes orais ocorre no trato gastrointestinal. Nos ensaios clínicos realizados em pacientes com fibrilhação auricular, este tipo de hemorragia foi mais prevalente nos que tomavam DOACs do que nos de VKAs, em consequência do dabigatrano e do rivaroxabano apresentarem um risco maior para este tipo de acontecimentos hemorrágicos gastrointestinais^{15; 18}.

Posto isto, ao comparar com os VKAs, podemos afirmar que os DOACs apresentam uma melhor segurança, no entanto, existem ainda bastantes questões a si associadas. Sendo assim, é essencial que a ciência evolua no sentido de desenvolver novos fármacos que não provoquem os problemas de segurança que as opções terapêuticas atuais anticoagulantes acarretam.

3. Cascata da Coagulação

Com a finalidade de formar coágulos sanguíneos, por exemplo após uma lesão de um vaso sanguíneo, ocorrem uma série de reações complexas, conhecidas como cascata da coagulação. Este modelo tem vindo a ser o ponto de partida para a descoberta e desenvolvimento dos anticoagulantes ao longo do tempo, não fosse esta a base da hemostase.

No seu modelo clássico, pode-se dividir em duas vias: via intrínseca e via extrínseca, que depois convergem numa via comum para formar a trombina. A via extrínseca da coagulação é o ativador primário da cascata¹⁹, através da conversão do fator VII em VIIa quando é exposto ao fator tecidual (TF), uma proteína integrante da membrana expressa em células do endotélio dos vasos sanguíneos, que seguidamente ativa o fator X, juntamente com o fator IXa proveniente da via intrínseca, como ilustrado na Figura 2. Paralelamente, o contacto com superfícies carregadas negativamente ativa o FXII, dando início à via intrínseca da coagulação²⁰. Nesta via, o FXI é seguidamente convertido no fator XI ativado (FXIa), que por sua vez ativa o fator IX, VIII e X progressivamente. No final da cascata, o fator VIIa e IXa encaminham-se para a formação do fator Xa que por fim origina a trombina (fator IIa) e subsequente a fibrina (fator Ia), formando o coágulo (Figura 2).

A cascata da coagulação é um processo complexo, pelo que os diversos anticoagulantes atuam em diferentes fases e alvos específicos da cadeia^{10; 21}:

- VKA: Inibem a atividade da vitamina K epóxido redutase, enzima essencial na ativação de fatores dependentes desta vitamina (fatores IIa, VIIa, IXa e Xa).
- DOAC: Podem atuar na inibição do fator Xa (apixabano, edoxabano e rivaroxabano) ou inibindo diretamente a ação da trombina (dabigatran).
- UFH: Acelera a atividade da antitrombina III, a qual é uma proteína endógena responsável por inibir diversas enzimas da coagulação (trombina e fator Xa). Ao aumentar a sua atividade, vai inibir a ação do fator Xa e da trombina.
- LMWH: Inibe seletivamente o fator Xa, uma vez que possui uma afinidade maior para este em comparação com o fator IIa.

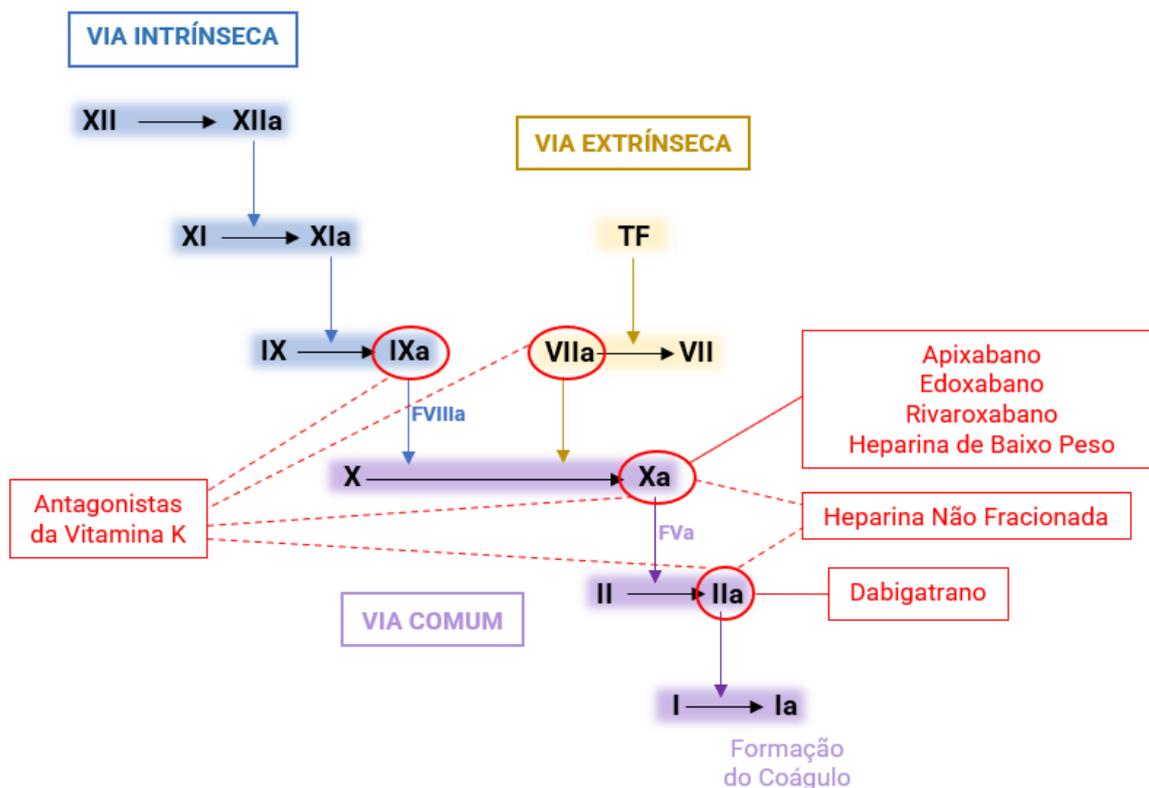


Figura 2 - Modelo da Cascata da Coagulação e respetivos alvos dos anticoagulantes.

Esta hipótese de modelo evidencia que a trombose e a hemostase estão intrinsecamente ligadas, pelo que qualquer deficiência num componente da cadeia irá quebrar a corrente e provocar hemorragia, ou por outras palavras, qualquer estratégia para inibir a trombose irá ao mesmo tempo afetar inevitavelmente a hemostase. No entanto, tal cenário não é observado na prática clínica.

Dois testes tradicionais são utilizados nos estudos pré-clínicos e clínicos para detetar deficiências em algum dos fatores ou monitorizar o tratamento com anticoagulantes: o tempo de tromboplastina parcial ativada (aPTT) e o tempo de protrombina (PT)²⁰. A diferença destes dois exames prende-se com a via que avaliam: enquanto o aPTT testa a integridade da via intrínseca da coagulação, o PT avalia também a integridade, mas desta vez da via extrínseca.

O PT apresenta-se como o teste laboratorial mais usado, visto que é afetado pelos fatores II, VII e X, entre outros, os quais são alvos dos anticoagulantes aprovados. Esta análise avalia o tempo (em segundos) que o coágulo demora a formar-se após adicionar o reagente de tromboplastina à amostra de sangue. Visto que este teste provoca uma variabilidade muito grande e não consegue eliminar as discrepâncias entre os resultados em indivíduos a tomar VKAs, o INR é o teste utilizado em alternativa. Este usa uma razão do PT que é ajustado com um fator de correlação, o *international sensitivity index* (ISI)²².

Por outro lado, o teste do aPTT pode ser realizado com o intuito de realizar a (1) monitorização da heparina; (2) deteção de síndrome antifosfolípídico; (3) triagem pré-operatória; (4) deteção de deficiências nas proteínas do sistema de contacto, como o FXII e os fatores de coagulação FXI, FIX e FVIII²³.

3.1. A Hemostase: Deficiências no Fator XI e XII

Em 2012 foi publicado um estudo pela *European Network of Rare Bleeding Disorders* com o objetivo de explorar a relação entre o nível de atividade do fator de coagulação com a gravidade da hemorragia em pacientes com deficiências em diversos fatores. Neste estudo foram detetadas correlações fortes com deficiências de fibrinogénio, do fator V + VIII combinado, do fator X e do fator XIII e correlações fracas para os fatores V e VII. No que toca ao FXI não foi observada qualquer correlação²⁴.

Enquanto componente da via intrínseca e precursor na formação de trombos, o FXI é um grande influenciador do aPTT. Consequentemente, na maioria dos indivíduos com deficiência severa no FXI, o aPTT está consideravelmente prolongado. Além do mais, o aPTT surge mais prolongado em deficiências do FXI do que em deficiências de fatores VIII ou IX (Hemofilia A e B, respetivamente). Porém, indivíduos com deficiência no FXI praticamente não experienciam hemorragias anormais e não desenvolvem síndromes hemofílicas^{25; 26}. De facto, não há evidência de ICH ou hemorragias gastrointestinais, nem hemorragias após cirurgias *major* ou episódios traumáticos em deficiências severas do FXI.

Por outro lado, a ativação por contacto do FXII é também um mecanismo inerente à análise do aPTT. E tal como o FXI, também doentes com deficiências no FXII têm o aPTT anormal/prolongado sem manifestar qualquer efeito na hemostase¹⁹.

Estes dados que se foram adquirindo ao longo do tempo apontam para que o aPTT não se correlacione com a propensão da ocorrência de episódios hemorrágicos no caso de deficiências do FXI ou FXII, compreendendo que afinal é possível sobreviver sem estes componentes. Como tal, a hipótese da Cascata da Coagulação que tem servido, até ao presente, de conhecimento base para o aPTT não traduz plenamente os processos envolvidos na hemostase *in vivo*, como até então se acreditava.

3.2. Uma Nova Forma de Olhar para a Cascata da Coagulação

O modelo da Cascata da Coagulação foi responsável por um avanço científico bastante marcante no que respeita ao conhecimento da coagulação, no entanto, modelos mais recentes têm vindo a mostrar-se cada vez mais consistentes com todo o conhecimento que se tem adquirido a partir de pacientes com deficiências nos fatores de coagulação.

Estas novas hipóteses têm delineado dois processos diferentes: a hemostase e a trombose, onde utilizando várias reações iguais e os mesmos fatores e cofatores, originam resultados distintos. Entender estes processos torna-se essencial para a desassociação dos efeitos antitrombóticos e antihemorrágicos, de modo a efetuar um *design* racional das moléculas anticoagulantes.

Na hemostase um vaso sanguíneo danificado provoca derrames sanguíneos, o qual é parado por um efeito tampão das plaquetas ricas em fibrina na parede do vaso e no espaço extravascular²⁷. Por outro lado, na trombose, os trombos ocorrem dentro do vaso sanguíneo, bloqueando o fluxo sanguíneo, podendo levar a danos nos órgãos em que tal se desenrola.

Hemostase

O objetivo central da hemostase é parar a hemorragia e “selar” o derrame do sangue dos vasos sanguíneos danificados, sem alterar o seu normal fluxo sanguíneo. Sendo assim, quando ocorre uma lesão num vaso, o processo hemostático inicia-se com a ligação do TF extravascular ao fator VII ou à sua forma ativada, o fator VIIa²⁸. O complexo FVIIa/TF ativa de seguida o fator X, formando-se o fator Xa que converte uma pequena quantidade de protrombina em trombina. Este componente irá posteriormente iniciar a formação de fibrina (como ilustrado na Figura 3)²⁹. A quantidade de trombina ativada nesta fase apenas é suficiente para iniciar a resposta ao trauma.

Para além da ativação do fator X, o complexo FVIIa/TF converte também o fator IX em IXa. Logo de seguida, ativa o fator VIII em VIIIa, o qual juntamente com o fator IXa, mantém durante dias a produção de fibrina ao sustentar a ativação do fator X (Figura 3). A importância desta fase de amplificação é evidenciada pelo aspeto seguinte: uma deficiência de qualquer um destes componentes (fator VIII ou IX) resulta num distúrbio hemorrágico grave, como a Hemofilia A e a Hemofilia B, respetivamente^{28; 29}.

Quanto ao FXI, o papel que este desempenha na hemostase é relativamente pequeno. Neste caso, o FXI é convertido no FXIa pela trombina, processo de *feedback* positivo que vai consolidar a coagulação ao ativar o fator IX (Figura 3). O FXI é mais importante em lesões de tecidos com elevada atividade fibrinolítica, tal como o trato orofaríngeo e o trato urinário. No modelo da cascata de coagulação, o FXI ativava o fator IX, contribuindo para o início da

formação da trombina. Um ponto importante deste novo modelo, é que o fator IX não só é ativado pelo FXI, como pelo complexo FVIIa/TF que se forma. Assim, na ausência do FXI, vai continuar a ser produzida fibrina através do complexo, o qual é provavelmente o mecanismo mais importante para a sua ativação, segundo observações clínicas²⁸.

Perante a explicação anterior, o mesmo podemos considerar que ocorre com o FXII. Uma característica chave deste novo modelo prende-se com o facto do fator IX ter dois mecanismos diferentes para a sua ativação. Tal também acontece com o FXI: pode ser ativado pelo fator XII ativado (FXIIa) ou pela trombina formada anteriormente²⁸.

Diante de todas estas evidências, conseguimos explicar a ausência de complicações hemorrágicas em deficiências do FXI e FXII pelo simples facto de existir mais do que um mecanismo de ativação para os fatores IX e XI, respetivamente.

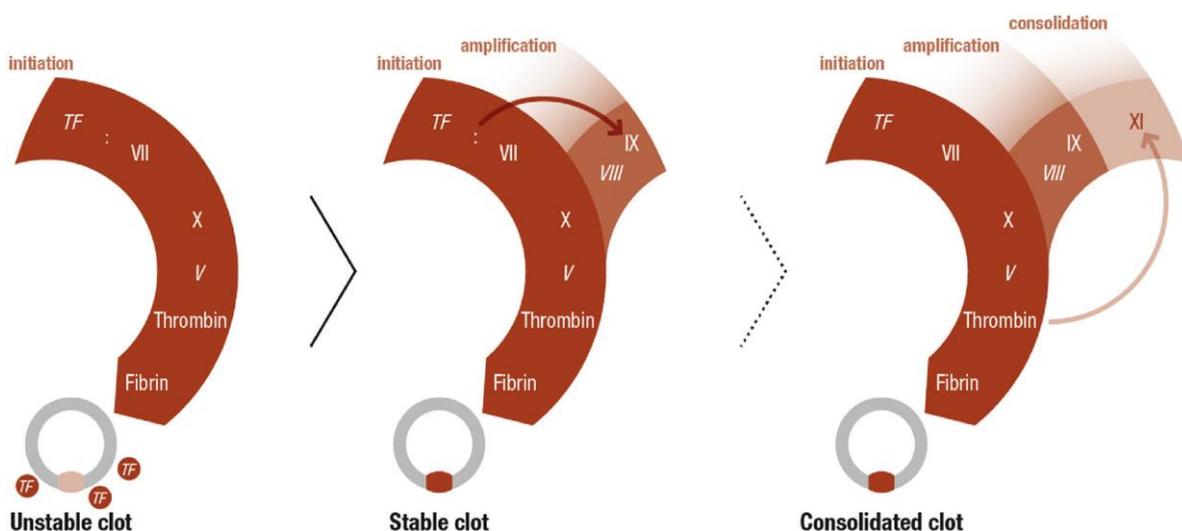


Figura 3 - Novo Modelo do Processo da Hemostase. Imagem retirada de HSU et al.²⁹.

Trombose

Este já é um processo patológico no qual coágulos se formam no interior de um vaso, comprometendo o fluxo sanguíneo. No modelo da trombose, acredita-se que pequenos níveis de TF no sangue são o gatilho para a formação do trombo (Figura 4). Este fator pode ser encontrado em quantidades reduzidas no vaso lesado, no entanto a sua fonte principal que vai levar à coagulação pensa-se que serão as células circulantes, como os leucócitos ou monócitos. Apesar disto, este conceito tem vindo a ser objeto de controvérsia entre os investigadores, uma vez que muitos acreditam que não existe qualquer TF funcional no sangue de indivíduos normais^{29; 30}.

Segundo esta hipótese, o TF inicia a formação de trombina a partir do complexo FVIIa/TF. No entanto, à medida que o coágulo aumenta de tamanho e se estende além da fonte do TF, a capacidade desse complexo formado anteriormente de se propagar é limitada. Deste

modo, o crescimento do trombo dentro do vaso sanguíneo depende da ativação do FXI para amplificar todo este processo. Na maioria dos casos, o FXI é ativado pela trombina por um processo de *feedback* positivo, contudo, o FXIIa pode também ser um ativador *major* do FXI e, conseqüentemente da trombose, em certas situações (Figura 4). Por exemplo, a ativação por contacto do FXII ocorre quando o sangue é exposto a superfícies artificiais (*bypass* cardiopulmonar, hemodiálise, etc)^{28; 29; 30}.

Assim, e como é comprovado em estudos realizados em animais, o FXI e FXII são fatores essenciais para a trombose, uma vez que, sem estes, o complexo FVIIa/TF sozinho não é capaz de formar fibrina suficiente para a formação do trombo.

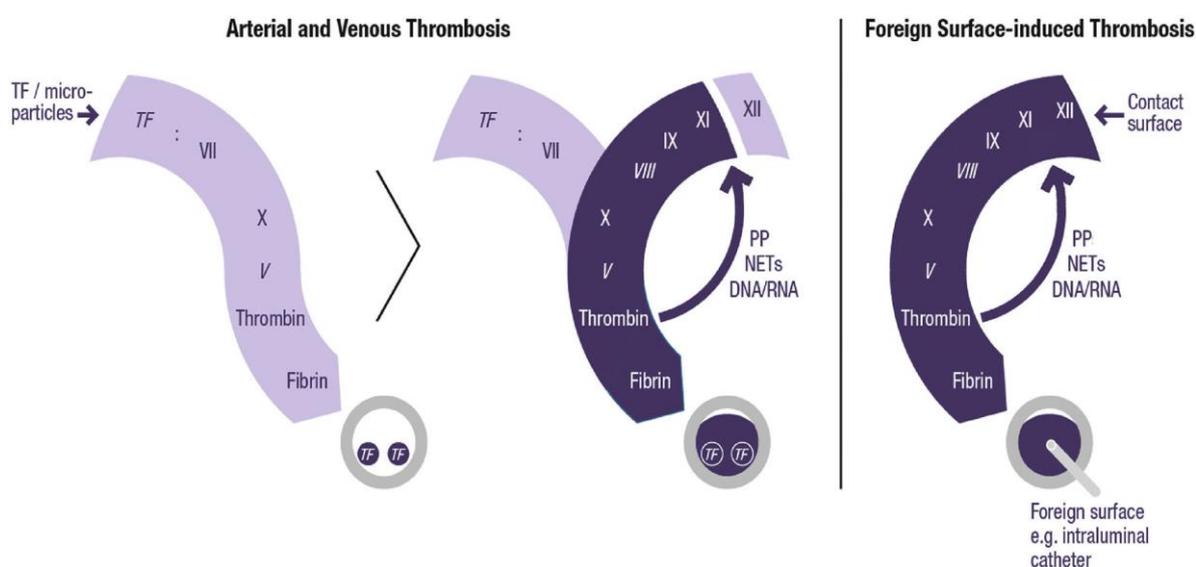


Figura 4 - Novo Modelo do Processo da Trombose. Imagem retirada de HSU *et al.*²⁹.

Face a todas estas evidências, torna-se mais fácil compreender como deficiências no FXI e no FXII não desencadeiam hemorragia, ao contrário de todos os restantes fatores onde atuam os anticoagulantes atuais, mas conseguem ter um papel igualmente relevante na trombose.

4. Os Fatores XI e XII como Alvos Terapêuticos

Todas as opções terapêuticas que estão disponíveis atualmente dirigem-se à inibição do FXa ou da trombina, de forma direta ou indireta. Como já foi referido, estas proteases e os anticoagulantes atuais têm um papel essencial para evitar trombozes, no entanto, apresentam um risco de hemorragia eminente. Esta corresponde a uma consequência esperada, uma vez que têm como alvos fatores críticos do processo hemostático. Contrariamente, os papéis limitados do FXI e do FXII na hemostase sugerem que, em princípio, agentes que se direcionam a eles não irão provocar estas hemorragias³¹.

Comparando os dois fatores, podemos considerar que uma das vantagens do FXII será, então, a segurança, uma vez que este fator não tem qualquer influência na hemostase. Pelo contrário, abordagens direcionadas ao FXI, embora mínimas, poderão estar associadas a hemorragias, particularmente nas mucosas, como no trato orofaríngeo (por exemplo, em procedimentos dentários), ou no caso de sangramento menstrual excessivo, já que são estas as complicações mais severas que ocorrem em pacientes com deficiências no FXI. Apesar disso, o FXII tem um papel mais incerto na trombose que o FXI, sendo que pode até não ter nenhum uso benéfico em situações onde a trombose é iniciada pelo TF, pois a trombina gerada também ativa o FXI por *feedback* positivo, contornando assim a inibição do FXII. Resumindo, apesar de potencialmente poder provocar hemorragia, o FXI apresenta-se como um alvo mais apropriado para a maioria das indicações terapêuticas. A exceção ocorre no caso de coagulação em dispositivos médicos ou circuitos extracorpóreos uma vez que a trombose em superfícies artificiais é desencadeada pela ativação do FXII, tornando-se um melhor alvo neste contexto^{2; 4}.

Várias abordagens terapêuticas que se direcionam aos FXI e FXII já foram propostas, incluindo: (a) ASOs que reduzem a síntese hepática do FXI e FXII; (b) Anticorpos monoclonais que se ligam ao FXI ou FXII e bloqueiam a sua ativação ou a sua atividade; (c) Aptâmeros direcionados ao FXIa ou FXII; (d) Micromoléculas (Figura 5). Cada estratégia apresentada tem um mecanismo de ação diferente e, conseqüentemente características únicas (resumidas na Tabela I)⁴.

Tabela I - Quadro-Resumo das Estratégias Inibidoras dos Fatores XI e XII, seus Alvos, Mecanismos de Ação e Características^{4; 18; 32; 33; 34}.

	ASOs	Anticorpos Monoclonais	Aptâmeros	Micromoléculas
<i>Alvo</i>	FXI mRNA e FXII mRNA	FXI, FXIa e FXIIa	FXIa ou FXII	FXIa
<i>Mecanismo</i>	Redução da síntese hepática do FXI e FXII	Ligação ao FXI, FXIa ou FXII, bloqueando a sua ativação/atividade	Ligação ao FXIa ou FXII, bloqueando a sua atividade	Ligação ao local ativo do FXIa, bloqueando a sua atividade
<i>Via de Administração</i>	Subcutânea	Intravenosa ou subcutânea	Intravenosa ou subcutânea	Oral ou intravenosa
<i>Início de ação</i>	Lento	Rápido	Rápido	Rápido
<i>Tempo de semivida</i>	Longo (administração semanal)	Longo (administração mensal)	Curto (administração diária)	Curto (administração diária)
<i>Moléculas</i>	IONIS-FXI _{RX} ; Fesomersen	Abelacimab; Osocimab; Xisomab 3G3; BAY1831865; Garadacimab	11.16; 12.7; FELIAP; R4cXII-1	Asundexian; Milvexian; Frunexian

Até à data, as micromoléculas inibidoras do FXIa, tal como o asundexian e o milvexian, são a única classe farmacológica que pode ser administrada oralmente. Além disso, têm o tempo de semivida curto e uma *clearance* renal semelhante aos DOACs. Em contrapartida, os ASOs (IONIS-FXI_{RX} e Fesomersen) e os anticorpos monoclonais (Abelacimab, Osocimab e Xisomab 3G3) têm tempos de semivida mais longos, o que permite reduzir a frequência da administração e poderá ser útil em casos de não adesão à terapêutica por parte dos doentes. No entanto, esta característica pode também ser problemática no caso de hemorragias no seguimento de um trauma ou cirurgia. Enquanto a reposição com o FXI conseguiria reverter o efeito da terapêutica com ASOs, o mesmo não seria possível com os anticorpos monoclonais, sendo apenas conseguido através da reposição com o fator VIIa. De momento, entre estas duas estratégias, a inibição com os anticorpos monoclonais é a mais explorada, devido ao rápido início de ação destas moléculas. Enquanto estes permitem baixar os níveis do FXI e FXII até ao intervalo terapêutico após algumas horas, os ASOs apenas conseguem exercer o seu efeito farmacológico após 2-3 semanas do início do tratamento, limitando a sua utilização no tratamento inicial da trombose ou tromboprevenção imediata. Em contraste, com um rápido início de ação, os anticorpos, aptâmeros e micromoléculas podem ser utilizados no tratamento agudo e crónico. Como tal, cada estratégia tem as suas vantagens e desvantagens⁴:

32

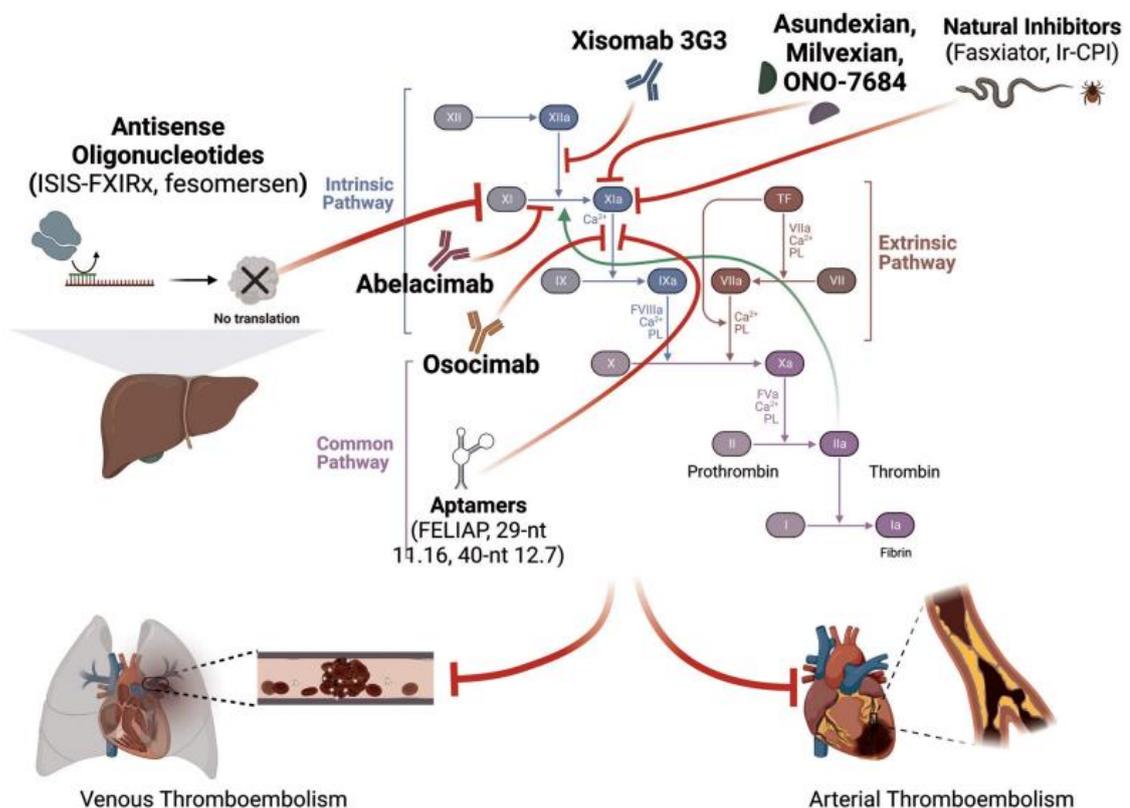


Figura 5 - Visão Geral dos Inibidores do FXI/FXIa e os seus Alvos Farmacológicos na Cascata da Coagulação. Imagem retirada de Koulas et al.³⁵.

4.1. ASOs

O conceito de ASO é usado para definir pequenas sequências de ácidos nucleicos (entre 8 a 50 nucleótidos) de cadeia simples que são modificadas quimicamente. Estas sequências são cuidadosamente projetadas para se ligarem com uma cadeia de RNA mensageiro (mRNA) complementar específica, por meio da hibridização de pares de bases definida por Watson-Crick, através de ligações de hidrogênio ou interações hidrofóbicas específicas. Uma vez que a ligação é estabelecida, o ASO modula a função do mRNA alvo, empregando uma série de mecanismos que podem incluir a interferência com a função do próprio RNA sem induzir a sua degradação, ou promover a degradação do RNA, quer por meio de enzimas endógenas, como a ribonuclease (RNAse H), quer por mecanismos de clivagem. Após a conclusão destes processos, a interferência na síntese da proteína alvo à qual o ASO se ligou leva a uma redução ou até mesmo a uma anulação da concentração dessa proteína nos tecidos, sangue ou outros fluidos biológicos^{36; 37}.

A tecnologia *antisense* tem ganho um papel crescente durante a última década na prevenção e tratamento de diversos distúrbios, abrangendo a asma, o cancro e algumas doenças autoimunes. Para além destas aplicações, tem mostrado um vasto potencial no desenvolvimento de inibidores do FXI e FXII. Este sucesso deve-se ao facto destes fatores específicos serem sintetizados no fígado, uma vez que este é um dos tecidos mais sensíveis à terapêutica com ASOs (Figura 6)^{37; 38}.

Espera-se que a sua utilização seja altamente vantajosa no tratamento do tromboembolismo. Além de manifestar uma dose-linear e farmacocinética (PK) previsível em humanos, simplificando a escolha da dose e auxiliando no aumento da segurança do doente, os ASOs também apresentam um tempo de semivida prolongado. Isso permitirá uma administração menos frequente (uma vez por semana ou até menos) e, conseqüentemente, um melhor seguimento da terapêutica por parte dos pacientes. Se compararmos até com outros anticoagulantes, os fármacos *antisense* têm uma seletividade superior para o alvo, oferecendo uma maior segurança na sua administração. Por último, o facto desta abordagem terapêutica não ser substrato das enzimas do citocromo P450, envolvidas no metabolismo de vários fármacos, e apresentar uma elevada especificidade, resulta numa menor probabilidade de interações medicamentosas. Esta é uma característica extremamente relevante em casos de polimedicação, tornando estes fármacos uma escolha adequada³⁸. A principal restrição dos ASOs corresponde à demora no início da ação, exigindo uma duração prolongada do tratamento para o seu efeito se começar a manifestar³².

O primeiro estudo realizado com ASOs direcionados ao FXI conduzido por Zhang et al.³⁸ desenvolveu nucleótidos *antisense* quimicamente modificados com fosforotioato no esqueleto e 2-O-metoxietil nas asas, com um gap desoxi central. Estes foram então testados em hepatócitos primários de ratos para avaliar a sua capacidade de suprimir os níveis de FXI mRNA. Os resultados do estudo confirmaram a alta especificidade dos ASOs para o FXI, uma vez que os mRNA de todos os outros fatores permaneceram inalterados. Observou-se uma redução significativa na atividade do FXI, alcançando uma inibição máxima (~90%) entre os dias 2 e 7 com um retorno progressivo dos níveis de FXI aos valores basais entre os dias 14 e 28. Além disso, os resultados demonstraram uma atividade antitrombótica dose-dependente efetiva similar ao efeito observado com outros anticoagulantes, como a varfarina em dois modelos distintos de trombose (trombose da veia cava inferior induzida por FeCl₃ e trombose venosa mesentérica induzida por FeCl₃). No entanto, o efeito na hemorragia dos dois anticoagulantes foi completamente diferente, sendo que os ASOs não causaram hemorragia excessiva num ensaio de hemorragia de cauda^{37; 38}.

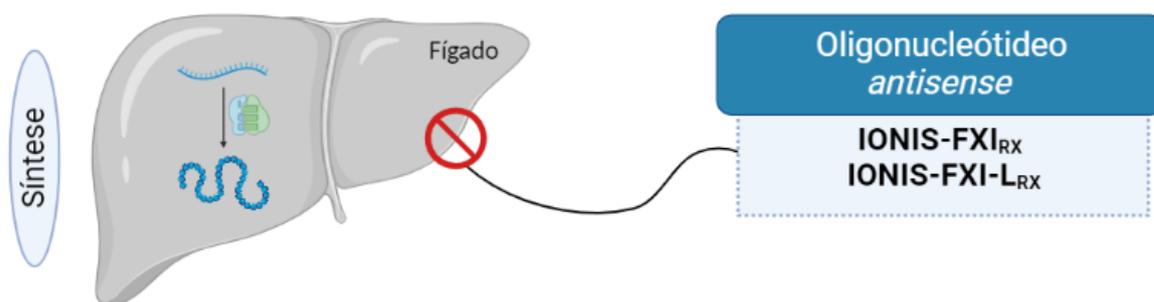


Figura 6 - Mecanismo de ação de ASOs atualmente em desenvolvimento clínico para a anticoagulação. Figura baseada em Badimon et al.³⁹.

IONIS-FXI_{RX}

O IONIS-FXI_{RX} é um ASO de 2^a geração que especificamente reduz a concentração do FXI⁴⁰. A molécula está a ser avaliada em estudos clínicos de fase II para as indicações de trombose em pacientes com doença renal terminal (ESRD, do inglês *end-stage renal disease*) ou artroplastia total do joelho.

Num estudo *open-label* publicado por Buller et al.⁴⁰ foram selecionados aleatoriamente 300 pacientes submetidos a artroplastia total do joelho primária unilateral para receber 200 mg ou 300 mg do IONIS-FXI_{RX} ou 40 mg de enoxaparina diariamente. O *outcome* primário de eficácia foi a incidência de TEV total, enquanto o objetivo de segurança primário foi a incidência de hemorragia clinicamente relevante, *major* ou *nonmajor*. Os resultados do marcador de eficácia mostraram que o grupo que recebeu 200 mg do IONIS-FXI_{RX} não foi inferior (27%) e

o que recebeu 300 mg do IONIS-FXI_{RX} foi superior (4%) ao observado com a enoxaparina (30%), atendendo aos critérios pré-especificados de não inferioridade em relação à enoxaparina. Paralelamente, nenhum paciente apresentou embolia pulmonar sintomática, nem trombose venosa profunda sintomática. Quatro dos 144 pacientes que receberam 200 mg (3%) do IONIS-FXI_{RX}, 2 dos 77 (3%) testados com 300 mg do IONIS-FXI_{RX} e 6 pacientes dos 72 (8%) que pertenciam ao grupo de enoxaparina sofreram hemorragias clinicamente relevantes, pelo que podemos concluir que as hemorragias foram menores nos grupos tratados com IONIS-FXI_{RX} em relação ao grupo que recebeu enoxaparina.

Num outro ensaio clínico de fase II, Walsh *et al.*⁴¹ avaliaram a segurança e tolerabilidade do IONIS-FXI_{RX} em pacientes com ESRD a receber tratamento de hemodiálise, de acordo com a frequência e severidade dos AEs. Outros parâmetros, como o aPTT, INR, PK, farmacodinâmica (PD) e a atividade do FXI foram também avaliados. No grupo que recebeu 200 mg do IONIS-FXI_{RX} foi relatado 1 evento hemorrágico (16,7%), já no grupo de 300 mg, 7 participantes (46,7%) também o reportaram. Em contraste, 2 indivíduos do grupo placebo (15,4%) relataram hemorragias. Todavia, os níveis de atividade do FXI antes desses eventos foram $\geq 0,55$ U/ml, o que sugere que não estavam relacionados com o fármaco em estudo. Em suma, o IONIS-FXI_{RX} previu parâmetros PK que não eram significativamente afetados pela hemodiálise e o tratamento resultou na redução dos antígenos FXI e da sua atividade. Importante ressaltar que o fármaco foi bem tolerado, sem preocupações *major* de segurança durante o estudo.

Fesomersen

Partilhando a mesma sequência de RNA que IONIS-FXI_{RX}, o fesomersen contém uma sequência *N*-acetilgalactosamina (GalNAc) adicional que facilita a absorção pelo receptor de asialoglicoproteína (ASGPR), maximizando a entrega do fármaco aos hepatócitos para consequente inibição da síntese do FXI. A conjugação GalNAc influencia fortemente a PK e PD, pelo que permite administrar doses mais baixas e menos frequentemente (uma vez por mês, em comparação com uma vez por semana), continuando a reproduzir uma atividade comparável aos ASOs sem esta conjugação. Na verdade, doses subcutâneas de 40 mg/mês de fesomersen resultam numa redução do FXI similar à obtida com doses de 300 mg/semana de IONIS-FXI_{RX}, em pacientes com ESRD, demonstrando desta forma uma potência aproximadamente 20 vezes maior em relação ao IONIS-FXI_{RX}⁴².

O fesomersen está agora em ensaios clínicos de fase IIb em pacientes com ESRD em hemodiálise (NCT04534114), o que poderá trazer novos esclarecimentos sobre a segurança e eficácia deste potencial fármaco.

4.2. Anticorpos Monoclonais

Os anticorpos monoclonais são imunoglobinas com alta especificidade para um antígeno ou epítipo, promovendo uma segurança elevada na sua administração. Estes podem, assim, ter diversos alvos e conseqüentemente, variados mecanismos inibitórios^{34; 43}.

A terapêutica com anticorpos monoclonais já é amplamente utilizada e tolerada em diversos tratamentos medicinais: cancro, doenças autoimunes, infeções virais e alergias. Há décadas que também são considerados como potenciais agentes para o desenvolvimento de tratamentos direcionados aos fatores da coagulação, particularmente ao TF, fator IX e fator VIII. Por este motivo, não se enquadram numa única classe e possuem amplas utilizações terapêuticas^{43; 44}. Atualmente, esta técnica tem despertado bastante interesse para o desenvolvimento de inibidores do FXI ou FXII (Figura 7).

As propriedades PK dos anticorpos monoclonais são extremamente vantajosas para a prevenção e tratamento de condições tromboembólicas. A semivida prolongada permite tratamentos convenientes para os doentes no futuro e um efeito benéfico na qualidade de vida dos mesmos, pois possibilita um regime de administração mensal. No entanto, uma atividade tão prolongada requer uma seleção cuidadosa de um anticorpo com um intervalo terapêutico otimizado, para evitar complicações hemorrágicas⁴⁴. Além destas características, devido ao seu elevado tamanho, estes anticorpos requerem administração parenteral ou intravenosa⁴³.

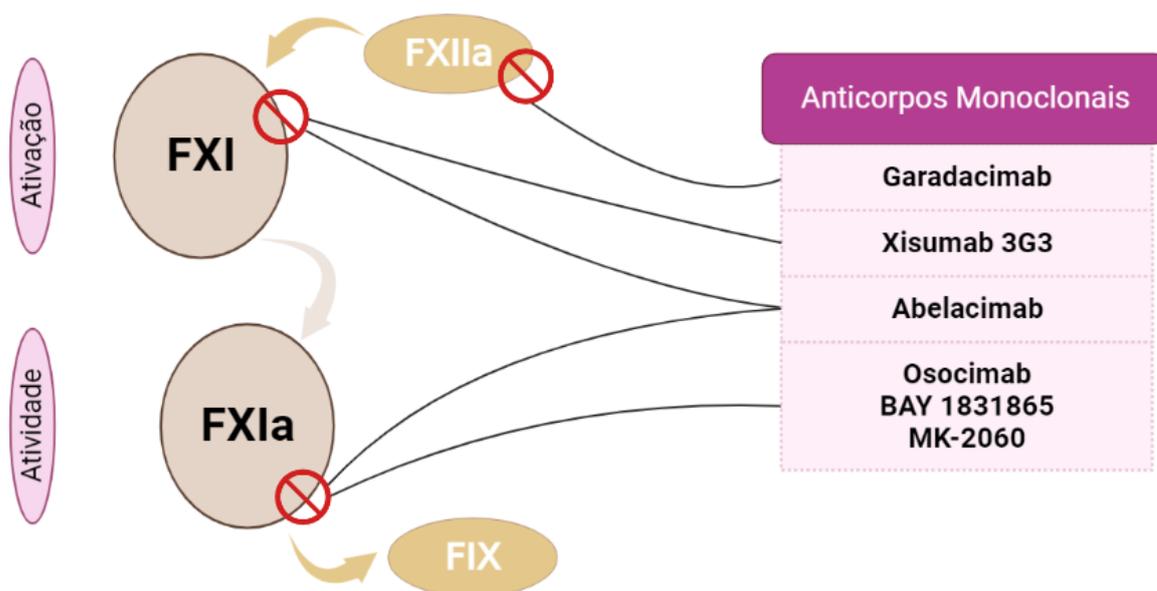


Figura 7 - Mecanismo de ação dos anticorpos monoclonais atualmente em desenvolvimento clínico para a anticoagulação. Figura baseada em Badimon et al³⁹.

Abelacimab

Abelacimab é um anticorpo completamente humanizado da classe da imunoglobulina G1 (IgG1), que se liga com elevada afinidade tanto ao domínio catalítico do FXI (zimogénio)

quanto ao FXIa. Mais especificamente, estudos estruturais revelam que o segmento Fab do anticorpo captura o FXI e o FXIa em múltiplos locais, induzindo uma mudança conformacional que bloqueia o FXI/FXIa num estado semelhante ao zimogénio (protease inativa), explicando a sua afinidade de ligação para ambas as formas da enzima. Este mecanismo permite a neutralização do FXI antes de participar no processo de coagulação, mas também inibe qualquer FXIa que já se tenha formado previamente, resultando num perfil anticoagulante altamente atraente⁴⁵.

No primeiro ensaio clínico em humanos de fase I conduzido por Koch *et al.*⁴⁵, os pacientes receberam doses únicas ascendentes do anticorpo (de 5 mg a 240 mg por via subcutânea) ou placebo, para avaliar não só a segurança e tolerabilidade, como também os parâmetros PK e PD. Durante o estudo, nenhum paciente evidenciou sinais de hemorragia, e apenas ocorreram 7 AEs (14%) no grupo que recebeu abelacimab, comparado a 2 eventos (17%) no grupo-placebo. Os resultados provaram que a administração de até 240 mg do anticorpo é segura e bem tolerada, proporcionando uma inibição sustentada até 4 semanas. Embora seja considerado que o abelacimab não necessita de um agente reversível no caso de hemorragia, os investigadores reconheceram ainda a importância clínica de identificar um método de reversão do fármaco. Deste modo, descobriram que o fator VIIa recombinante foi capaz de corrigir o tempo de coagulação de volta para o intervalo terapêutico.

De forma a explorar as propriedades PK e PD do abelacimab, foi posteriormente realizado por Yi *et al.*⁴⁶ um estudo de fase I com uma administração única em voluntários saudáveis (ANT-003) e um estudo de fase IIa com uma administração mensal em pacientes com fibrilhação auricular (ANT-004). No primeiro estudo apresentado, a infusão do fármaco levou a uma redução rápida (> 99%) da concentração do FXI após 1h do início da administração, mantendo-se até o 5º dia. Esta redução foi associada, como esperado, a uma rápida e sustentada prolongação do aPTT. Tanto a concentração do FXI, como o aPTT retornaram aos níveis normais numa forma dose e tempo-dependente. Já no estudo ANT-004, a administração mensal resulta na redução sustentada do FXI livre ao longo do tempo. Estes resultados demonstram a capacidade do abelacimab de alcançar a rápida supressão da atividade do FXI e de manter a sua inibição com a administração subcutânea mensal. Uma potencial restrição do abelacimab relaciona-se com a redução (30-45%) da sua exposição em indivíduos obesos.

Por fim, foi conduzido um estudo em que se comparou três regimes terapêuticos de abelacimab (30 mg, 75 mg ou 150 mg) com a enoxaparina em pacientes submetidos a artroplastia total do joelho primária unilateral. Quanto à eficácia, 13%, 5% e 4% dos pacientes

do grupo que receberam 30 mg, 75 mg e 150 mg de abelacimab, respetivamente, sofreram de TEV. Em comparação com o grupo de enoxaparina (22%) os três esquemas terapêuticos satisfizeram o critério de não inferioridade e, inclusivamente as dosagens de 75 mg e 150 mg foram até superiores à enoxaparina. A incidência de hemorragia grave ou clinicamente relevante não foi significativa em todos os grupos do estudo. Portanto, ficou evidente que o início da inibição do FXI no pós-operatório é um método eficaz para reduzir o risco TEV, com baixo risco de sangramento⁴⁷.

Atualmente, o abelacimab está em estudos clínicos de fase III para avaliar a sua eficácia e segurança em pacientes com fibrilhação auricular (NCT05712200) e em pacientes com cancro gastrointestinal ou genitourinário com TEV associado (NCT05171075 e NCT05171049).

Xisomab 3G3

Atualmente em fase III de desenvolvimento clínico, o xisomab 3G3 é um anticorpo monoclonal humanizado de imunoglobulina G2b (IgG2b), com um mecanismo de ação distinto do abelacimab³³. Este anticorpo dirige-se a um componente específico do FXI conhecido como domínio *apple 2* (A2) capaz de bloquear a ativação do FXI pelo FXIIa, bem como a ativação recíproca do FXII pelo FXIa, sem afetar a ativação do FXI pela trombina ou a do FIX pelo FXIa durante a coagulação sanguínea⁴⁸.

Tem ~70% de homologia com o anticorpo 14E11, o qual já demonstrou ter efeitos antitrombóticos e anti-inflamatórios em diversos modelos *in vivo*, incluindo na trombose associada a dispositivos, trombose arterial e na sépsis polimicrobiana. Num modelo de babuíno com um enxerto vascular revestido de colagénio externo, uma única injeção intravenosa do anticorpo xisomab 3G3 (1,0 mg/kg) praticamente eliminou o aglomerado de plaquetas e fibrina no interior e a jusante do enxerto, em contraste com os grupos-controlo que mostraram uma acumulação progressiva de plaquetas e fibrina. Além disso, a prolongação do aPTT ocorreu somente após 30/60 minutos e permaneceu elevada por mais de 24 horas após a administração. Por esta razão, tal como o homólogo 14E11, o xisomab 3G3 demonstrou ter efeito antitrombótico num modelo de trombose aguda em enxertos vasculares⁴⁸.

Em seguida foi efetuado um ensaio de fase I, onde se administraram doses de 0,1 a 5,0 mg/kg numa única injeção em bolus em indivíduos saudáveis. Foi encontrada uma resposta do aPTT dependente da dose, com o aPTT a atingir a sua prolongação máxima em doses $\geq 0,5$ mg/kg, refletindo um efeito de saturação a partir deste valor. O aPTT retornou aos seus valores normais após 24 horas e 28 dias após a administração de 0,1 e 5,0 mg/kg, respetivamente. De facto, não só o aPTT mostrou uma resposta dose-dependente, como

também outros parâmetros PK o demonstraram, visto que se observou um aumento no tempo de semivida à medida que a dose do fármaco aumentou e a depuração do mesmo diminuiu com o aumento da dose. Estas descobertas são promissoras tanto na anticoagulação em indicações subagudas, como para crónicas, incluindo a profilaxia do TEV pós-operatório, doentes em hemodiálise com fibrilhação auricular e em casos de sépsis bacteriana com coagulação intravascular disseminada. O fármaco foi também considerado seguro, visto que não resultou em AEs graves, incluindo hemorragias ou prolongação do tempo hemorrágico em comparação com o placebo. Em geral, a incidência de AEs emergentes relacionados com o tratamento foi similar entre o grupo experimental e o controlo (44% vs. 60%). Além disso, o AE mais comum observado, a tosse, não foi considerado relacionado com o fármaco⁴⁸.

O xisomab 3G3 encontra-se agora em ensaios de fase II para a prevenção de trombose em indivíduos com ESRD em hemodiálise (NCT03612856) e para a prevenção de trombose causada por cateter em pacientes a receber quimioterapia (NCT04465760)³⁴.

Garadacimab

Garadacimab é um anticorpo monoclonal totalmente humanizado de imunoglobulina G4 (IgG4) dirigida contra o FXIIa. Além de inibir o FXIIa, principal promotor do sistema de contacto na coagulação sanguínea, o fármaco também previne a formação de citocinas pró-inflamatórias, como a bradicinina, que normalmente é gerada através do sistema alicreína-cinina, produzindo um efeito anti-inflamatório^{33; 49; 50}. Assim, o garadacimab funciona de forma muito similar ao xisomab 3G3, na medida em que ambos neutralizam essencialmente a função enzimática do FXIIa, sem afetar a atividade do FXI. Contudo, a inibição adicional da via alicreína-cinina pelo garadacimab oferece um potencial terapêutico adicional para doenças como o angioedema hereditário ou outros efeitos potenciais, devido à influência da bradicinina na permeabilidade vascular e no recrutamento de leucócitos. Assim, doentes podem responder de maneiras diferentes à inibição do FXIIa e do FXI³³.

A administração do anticorpo comprovou ser bem tolerada em indivíduos saudáveis, sem qualquer AE relatado durante o período de administração, e a maioria dos AEs ocorridos após este período foram ligeiros, conforme um estudo de fase I realizado por McKenzie *et al.*⁵⁰. Tal como esperado a absorção ocorreu de forma lenta ($C_{\text{máx}} \approx 7$ dias), com um tempo de semivida longo (18 dias), sendo que a inibição da atividade da caliceína mediada pelo FXIIa se manteve durante 28 dias para as dosagens de 3 e 10 mg/kg. De forma a explorar o seu mecanismo de ação, concluiu-se que a atividade da caliceína mediada pelo FXIIa foi inibida de uma forma dependente da dose, com uma inibição total observada a 10 mg/kg⁵⁰. De facto, estudos anteriores já tinham comprovado que a inibição do FXIIa mediada por anticorpos

inibiu o edema em maior grau (90%) ao comparar com medicamentos já usados para o angioedema hereditário, como o icatibant (40%) e o ecallantide (65%). Possivelmente isto deve-se a uma mais rápida depuração do fármaco⁴⁹. O aPTT aumentou também numa forma dose-dependente sem afetar o PT⁵⁰.

Num estudo de fase III, Craig *et al.*⁵¹ demonstrou a eficácia do garadacimab na redução das crises de HÁ em comparação com o placebo, com um perfil de segurança favorável. O anticorpo revelou uma incidência semelhante de AEs em todos os grupos de tratamento, no entanto, nenhum paciente do grupo experimental apresentou hemorragia anormal ou eventos tromboembólicos.

Está ainda a decorrer um ensaio de fase III para avaliar a segurança e eficácia do garadacimab no tratamento profilático do angioedema hereditário (NCT05819775) e um ensaio de fase I em indivíduos com fibrose idiopática pulmonar (NCT05130970).

4.3. Aptâmeros

Dá-se o nome de aptâmeros a oligonucleótidos curtos de cadeia simples (ssDNA ou ssRNA) com ~15-100 nucleótidos de comprimento, que são selecionados através de um processo *in vitro* denominado de evolução sistemática de ligandos por enriquecimento exponencial (SELEX). Neste método, uma biblioteca complexa de ácidos nucleicos com $\sim 10^{14}$ cadeias únicas é incubada com o alvo molecular de interesse, selecionando moléculas de DNA ou RNA capazes de adotar estruturas tridimensionais estáveis e de se ligarem ao alvo com alta afinidade, formando um complexo aptâmero-alvo. Estas sequências que demonstrem afinidade são separadas e amplificadas por PCR. Diversos ciclos de seleção-amplificação repetem-se até culminar num número limitado de sequências que demonstrem elevada afinidade com o alvo de interesse, as quais são posteriormente isoladas^{52; 53; 54}.

Desde a sua descoberta que os aptâmeros têm mostrado propriedades vantajosas. Em primeiro lugar, é possível a síntese em larga escala a baixo custo e sem usar linhas celulares ou animais para a produção, uma vez que este é um método *in vitro*, ao contrário de técnicas como os anticorpos monoclonais. Isto permite minimizar o risco de contaminação e a variação entre os lotes, o qual em procedimentos com colónias animais já é mais incerto. Além disso, é possível manipular o processo de seleção para obter os aptâmeros, conseguindo assim controlar as suas funções intrínsecas e a região específica de ligação ao alvo sob condições experimentais controladas. Isto já não é possível noutros métodos, dado que, por exemplo, os anticorpos monoclonais têm de se ligar a locais específicos do antígeno ditados pelo sistema imune do animal e as suas funções vão se restringir às condições fisiológicas. Os

aptâmeros também têm mostrado pouca ou mesmo nenhuma toxicidade e efeitos imunológicos, visto que não potenciam uma reação pelo sistema imunitário. Como não se desnaturam a altas temperaturas como os anticorpos, os aptâmeros apresentam ainda a vantagem de serem mais estáveis a temperaturas elevadas. Por fim, há uma maior facilidade de conjugar moléculas com os aptâmeros, o que pode melhorar o seu perfil farmacocinético^{52; 54}.

Apesar de todas estas vantagens, a maior limitação dos aptâmeros é a potência da terapêutica devido às suas características físico-químicas inerentes, podendo afetar as propriedades PK e resultar na instabilidade metabólica, na rápida filtração renal ou numa rápida distribuição para os tecidos. A sensibilidade às nucleases (especialmente em aptâmeros com RNA) irá ocasionar um curto tempo de semivida, o qual poderá ser prejudicial na sua aplicação *ex vivo* ou *in vivo*. Contudo, isto pode ser superado ao modificar quimicamente o aptâmero com o intuito de melhorar as suas propriedades PK e biodisponibilidade, permitindo uma administração estável e rápida que pode durar desde horas até dias, dependendo da formulação específica do aptâmero^{52; 54; 55}.

Esta tecnologia tem sido cada vez mais explorada para diversas terapêuticas, incluindo a anticoagulação, destinando-se a bloquear interações macromoleculares específicas⁵⁵. A busca de moléculas que se direcionavam para fatores de coagulação *downstream*, como a trombina, fator IXa ou TF, tem-se agora também virado para o FXIa e FXIIa como alvos dos aptâmeros (Figura 8)^{56; 57}. No entanto, até o momento, os poucos aptâmeros reportados (11.16, 12.7, aptâmero inibidor do FXI ou FELIAP, do inglês *Factor Eleven Inhibitory Aptamer*, e R4CXII-I) ainda se encontram em fase de ensaios pré-clínicos.

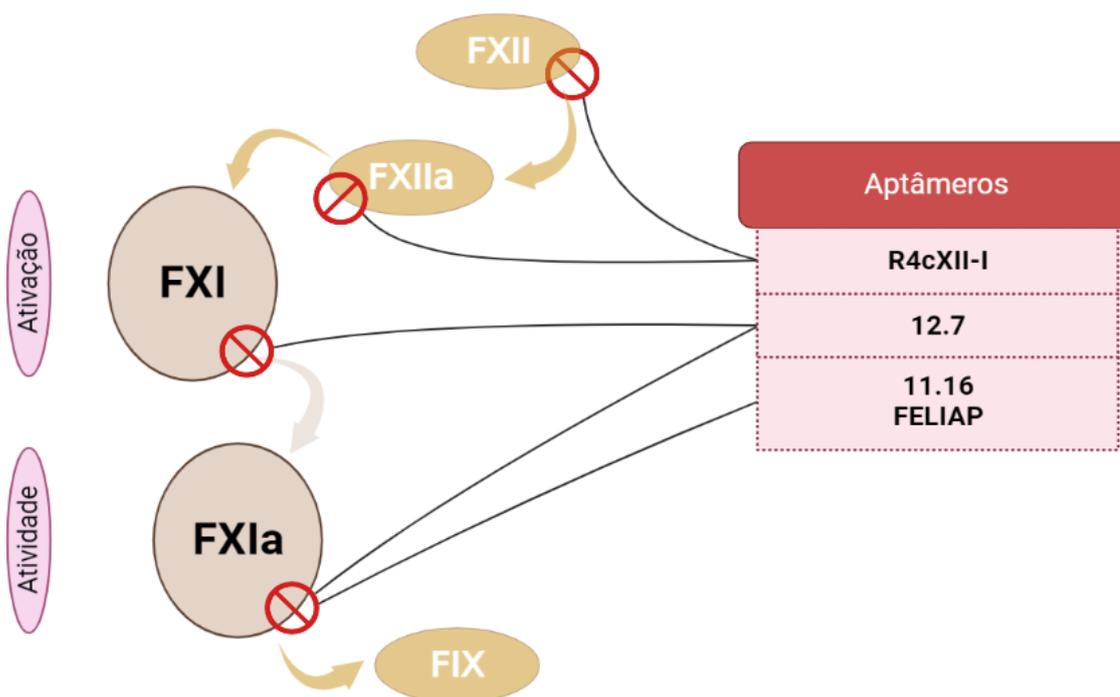


Figura 8 - Mecanismo de ação dos aptâmeros atualmente em desenvolvimento clínico para a anticoagulação.

11.16 e 12.7

Estes dois aptâmeros de RNA identificados por Woodruff *et al.*⁵⁵ ligam-se aos sítios de ligação de aniões (ABSs) no domínio catalítico do FXIa. Estes exercem uma ação inibitória não competitiva, bloqueando a capacidade do fator de coagulação para clivar o substrato S2366 e, assim, impedindo a ativação do FIX pelo FXIa. O estudo ainda sugere que, enquanto o aptâmero 11.16 se liga exclusivamente ao FXIa, o aptâmero 12.7 tem afinidade adicional para o próprio FXI.

FELIAP

O FELIAP é um aptâmero de DNA, selecionado a partir de uma vasta biblioteca de moléculas de cadeia única de DNA, conforme Donkor *et al.*⁵³. Este aptâmero mostrou a capacidade de atrasar a formação de coágulos por um mecanismo complexo.

Em primeiro lugar, o FELIAP atua como um inibidor competitivo do substrato S2366. Além disso, o seu mecanismo de ação inclui a inibição da ação do FXIa em relação a dois substratos específicos: o FIX e a antitrombina. No caso da ativação do FIX mediada pelo FXIa, a introdução do FELIAP reduziu essa ativação para valores basais (sem adicionar FXIa), demonstrando uma forte afinidade ao seu local ativo ou próximo dele. Por outro lado, o FXIa reage com um inibidor natural, a antitrombina, para formar um complexo resistente à desnaturação. Ao adicionar o FELIAP, este complexo entre o FXIa e a antitrombina não se formou, ao contrário do que aconteceu na incorporação com outros aptâmeros comparativos. Estudos adicionais ainda foram realizados que confirmaram a especificidade do FELIAP para o FXIa, visto que não provocou qualquer efeito na ativação do FXI⁵³.

R4cXII-I

Por entre uma extensa biblioteca de sequências de RNA, o aptâmero R4cXII-I foi eleito como o que tinha uma maior afinidade ao FXII e ao FXIIa. Além do mais, foi também identificado como altamente específico para estes fatores e demonstrou ser um anticoagulante potente em ensaios clínicos de coagulação capaz de aumentar o aPTT de forma dose-dependente e diminuir a taxa de formação de trombina⁵⁶.

O mecanismo de ação do R4cXII-I não envolve a inibição do local ativo do FXIIa. Em vez disso, poderá atuar como anticoagulante ao inibir simultaneamente a auto-ativação do FXII e a ativação do FXI mediada pelo FXIIa, bloqueando as funções de ambos os fatores. Contudo, não vai impedir a capacidade do FXIIa de ativar a calicreína plasmática. Esta capacidade de inibir seletivamente a via intrínseca da coagulação, ao mesmo tempo em que mantém o sistema

caliceína-cinina intacto, torna o R4cXII-I valioso para a análise das variadas funções do FXIIa *in vivo*⁵⁶.

4.4. Micromoléculas

Ao longo da história, muitos fármacos de baixo peso molecular têm sido amplamente utilizados em diversas condições e doenças, inclusive na anticoagulação, sendo que os DOACs pertencem a esta categoria. Os esforços dos investigadores de forma a descobrir inibidores do FXIa que pudessem ser administrados oralmente resultaram na identificação de pequenas moléculas que estão agora em diferentes fases de desenvolvimento clínico.

Estas micromoléculas possuem um peso molecular máximo de cerca de 900 Daltons e são sintetizadas por meio de síntese química, garantindo a produção de cópias idênticas^{58, 59}. No geral, o sucesso destes fármacos está relacionado com as suas propriedades inerentes, tal como a capacidade de atuar em diversos alvos terapêuticos (intracelulares e extracelulares) que advém da rápida difusão através das membranas celulares. Além disso, mesmo que a eficácia seja semelhante, a administração oral é, certamente, uma das maiores vantagens desta classe farmacológica em comparação com fármacos biológicos, que geralmente requerem uma administração parenteral⁶⁰.

Contudo, uma potencial inconveniência no seu desenvolvimento será o potencial de interações medicamentosas. As micromoléculas são metabolizadas pelas enzimas do citocromo P450, pelo que a toma em simultâneo de várias micromoléculas pode alterar a sua absorção e conseqüentemente, a ação dos fármacos. Além disto, à conta do seu tamanho reduzido, estes fármacos são capazes de atravessar a barreira hematoencefálica, o que poderá levar a AEs relacionados com o sistema nervoso central, como tonturas, sonolência ou disfunção cognitiva⁵⁸.

No contexto dos FXI e FXII, as micromoléculas podem atuar bloqueando ou alterando a conformação do local ativo (Figura 9)⁵⁹.

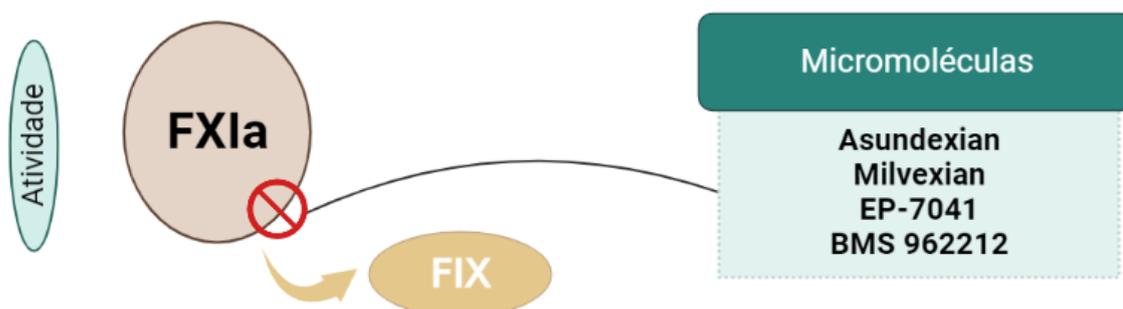


Figura 9 - Mecanismo de ação das micromoléculas atualmente em desenvolvimento clínico para a anticoagulação. Figura baseada em Badimon *et al.*³⁹.

Asundexian

O asundexian é uma micromolécula que atua como inibidor competitivo do FXIa ao estabelecer uma ligação direta e reversível com o seu local ativo, provocando a inibição deste fator⁶¹. O seu efeito antitrombótico já foi demonstrado *in vivo* em modelos de ratos, sem provocar hemorragia ou alterar o tempo de hemorragia⁶².

No primeiro ensaio realizado em humanos, Thomas *et al.*⁶¹ verificaram que os parâmetros PD do asundexian eram consistentes com o seu mecanismo de ação: inibição da atividade do FXIa e prolongamento do aPTT, sem efeito significativo no PT, constatando também a sua especificidade.

A segurança do potencial fármaco foi posteriormente avaliada e comparada com o apixabano num estudo de fase II realizado em indivíduos com fibrilhação auricular (PACIFIC-AF)⁶³. Foram comparadas duas doses do asundexian (20 mg e 50 mg id) com a dose padrão do DOAC. O apixabano é de entre os fármacos orais disponíveis aquele que tem o menor risco de hemorragia. Mesmo assim, o tratamento com o asundexian demonstrou uma redução de pelo menos 50% nos eventos hemorrágicos durante os 3 meses da terapêutica. A taxa de AEs e a taxa de AEs que levaram à descontinuação do fármaco foi similar entre os três grupos de tratamento.

Atualmente, o asundexian encontra-se em dois ensaios clínicos de fase III. Um deles envolvendo indivíduos com fibrilhação para comparar a eficácia e segurança do fármaco (NCT05643573) e o segundo ensaio para avaliar a sua ação na prevenção de AVC isquémico em participantes que já tinham tido um AVC anteriormente (NCT05686070).

Milvexian

O milvexian é um potente fármaco inibidor de ação direta do fator de coagulação XIa. Liga-se de forma reversível à forma ativa do FXI com grande seletividade e afinidade^{64; 65}.

O estudo de fase I do milvexian comprovou a segurança e a boa tolerabilidade com administrações de até 200 mg duas vezes ao dia ou 500 mg id. Observou-se uma rápida absorção após a administração oral ($T_{\text{máx}}$ de 2-4h) que foi similar para todas as doses. Além disso, o tempo de semivida variou entre 11.4h e 18.1h, suportando a ideia de administração diária ou bi-diária deste tipo de fármacos. A ingestão de comida atrasou a taxa de absorção e aumentou a biodisponibilidade e a eliminação do milvexian⁶⁶.

Um estudo de fase II foi conduzido em pacientes submetidos a artroplastia do joelho com o objetivo de avaliar a eficácia (prevenção de TEV) e a segurança (eventos hemorrágicos e AEs graves). Desta forma, os pacientes foram aleatoriamente atribuídos a um dos sete regimes de pós-operatório de milvexian (25 mg, 50 mg, 100 mg ou 200 mg duas vezes por dia

ou 25 mg, 50 mg ou 200 mg id) ou ao fármaco-controlo, a enoxaparina (40 mg id). O ensaio demonstrou que o fármaco em estudo é um agente antitrombótico eficiente, visto que ocorreu uma redução dose-dependente da incidência de TEV, com qualquer um dos regimes terapêuticos apresentando uma incidência significativamente menor que 30% (valor de referência pré-especificado). Adicionalmente, 4 dos 7 regimes até mostraram uma incidência menor de TEV do que com a enoxaparina. No que diz respeito à segurança, a incidência de hemorragias foi estatisticamente semelhante entre os dois fármacos (4%), ainda assim, não foram reportados AEs graves nem hemorragias *major* para qualquer regime de milvexian. Ao contrário da enoxaparina, o milvexian provocou um aumento do aPTT sem alterar o PT, resultados consistentes com o esperado para inibidores do FXIa⁶⁷.

A molécula está ainda em estudos de fase III em pacientes com fibrilhação auricular (NCT05757869), em indivíduos que sofreram recentemente de síndrome coronária aguda (NCT05754957) e para a prevenção de AVC após um AVC isquémico agudo ou um acidente isquémico transitório de alto risco (NCT05702034).

Frunexian

A molécula frunexian é um antagonista do FXIa administrado via intravenosa que está a ser estudado para a terapêutica antitrombótica durante a oxigenação por membrana extracorporeal (ECMO). A ECMO é uma técnica sofisticada que experienciou um crescimento exponencial, maioritariamente devido à pandemia provocada pelo coronavírus. Contudo, algumas complicações estão associadas ao uso da ECMO, como lesão vascular com a colocação da cânula, coagulopatia com risco de sequelas tromboembólicas ou hemorrágicas, AVC, infeções e TIH. Até à data, a UFH continua a ser o agente antitrombótico de eleição para a prevenção das complicações associadas à ECMO, no entanto, os eventos hemorrágicos continuam a ser uma complicação muito recorrente. Daí advém a importância deste novo fármaco em estudo, capaz de inibir a trombose minimizando o risco hemorrágico, como comprovado por ensaios em humanos de fase Ia/Ib⁶⁸.

Possui uma elevada seletividade para o alvo, com uma IC_{50} de 7,1 nM, em comparação com valores de 14000 nM ou 20000 nM para inibidores do fator Xa ou da trombina, respetivamente. O seu tempo de semivida curto (\approx 45 minutos) após uma única administração intravenosa em bolus associado ao pequeno volume de distribuição (\approx 350 mL/kg) oferece a possibilidade de não necessitar de agentes reversíveis para o seu efeito. Além disso, sendo uma molécula não relacionada com a UFH, não provoca TIH, o que vem contribuir para a segurança do frunexian⁶⁸.

No geral, as suas características PD e PK aparentam ser adequadas para um ambiente crítico na clínica. Assim, o frunexian está agora a entrar num estudo realizado para a trombopprofilaxia em pacientes com COVID-19 tratados nos cuidados intensivos (NCT05040776).

5. Potenciais Indicações dos Inibidores do FXI e FXII na Terapêutica

De acordo com dados epidemiológicos⁶⁹, a prevenção primária ou secundária de TEV são as indicações mais bem suportadas para os inibidores do FXI e FXII. Contudo, são ainda necessários mais estudos para confirmar os resultados da terapêutica dirigida ao FXI e FXII na prevenção de TEV, bem como para identificar novas indicações para esta abordagem terapêutica.

Deste modo, algumas das potenciais indicações para os fármacos dirigidos ao FXI e FXII são as seguintes: (1) profilaxia secundária em indivíduos com TEV não provocado por fatores de risco conhecidos; (2) prevenção de eventos cardiovasculares em indivíduos com doença renal crónica ou com alto risco hemorrágico; (3) prevenção de AVC em indivíduos com alto risco de fibrilhação auricular (por exemplo indivíduos com ESRD a receber hemodiálise); (4) Prevenção de trombose em superfícies artificiais e durante a ECMO^{2; 69}.

O TEV não provocado é uma possível indicação, considerando que esses indivíduos apresentam um risco significativo de trombose recorrente, aproximadamente 10% no primeiro ano e 30% em cinco anos, após interromperem a terapêutica anticoagulante⁴. Portanto, a grande maioria destes pacientes requerem a manutenção de tratamento anticoagulante durante tempo indefinido.

Já no que diz respeito à prevenção de AVC em indivíduos com fibrilhação auricular submetidos a hemodiálise, deparamo-nos com uma necessidade que ainda não foi atendida pelas opções terapêuticas atuais. Em primeiro lugar, existe ainda pouca evidência relativamente ao uso de DOACs neste grupo específico e, além disso, coloca-se a dúvida sobre se os benefícios da varfarina superam os danos que provoca neste panorama. Além de indivíduos com esta patologia, pacientes em hemodiálise que não apresentem fibrilhação auricular correm também o risco de sofrer eventos cardiovasculares. Neste contexto, a abordagem dirigida ao FXI e FXII poderá ser benéfica em qualquer paciente em hemodiálise, independentemente da presença de fibrilhação auricular, pois reduz o risco de eventos hemorrágicos⁴.

Por fim, as superfícies artificiais (por exemplo cateteres venosos centrais) estão frequentemente associadas a trombooses, impulsionadas pela ativação por contacto. Estes dispositivos são normalmente utilizados em indivíduos com patologias como o cancro, que os

tornam suscetíveis a um alto risco trombótico. Estratégias direcionadas ao FXI e FXII poderão, conseqüentemente, ser consideradas mais seguras que as opções anticoagulantes convencionais, reduzindo a formação de coágulos ao atenuar a formação de trombina induzida pela superfície, com praticamente nenhum impacto na hemostase^{4; 69}.

Uma questão ainda sem resposta é se os inibidores do FXI e FXII são suficientes para o tratamento de trombose arterial ou venosa estabelecida quando utilizados numa terapêutica a solo. Portanto, constata-se uma grande necessidade de estudos que permitam responder a esta dúvida e identificar todas as indicações ideais para esta estratégia anticoagulante.

6. Conclusões e Perspetivas Futuras

Ao longo dos últimos anos, temos presenciado um notável crescimento na terapêutica anticoagulante, quer com o surgimento de novos fármacos, quer com a descoberta de novas indicações farmacológicas. Com os recentes avanços na compreensão da bioquímica da coagulação sanguínea, surgiu também a evidência que o sistema de contacto é essencial na formação e crescimento dos trombos. Assim, após a década dos DOACs, poderemos estar a entrar agora numa nova era, a dos fármacos inibidores do FXI e FXII.

O FXI e o FXII podem ter surgido recentemente como alvos bastantes promissores para novos anticoagulantes, mas não foi necessário muito tempo para agentes direcionados a eles entrarem em ensaios clínicos para prevenir a trombose em humanos. Este sucesso advém da possibilidade destes fármacos inovadores demonstrarem uma maior segurança sem comprometer a eficácia ao comparar com os inibidores da trombina ou do fator Xa.

Os ASOs, aptâmeros, anticorpos monoclonais e micromoléculas são as estratégias conhecidas que se encontram em ensaios clínicos com o propósito de determinar qual o melhor alvo terapêutico e comparar a sua eficácia e segurança com os DOACs. Embora apresentem menor frequência de eventos hemorrágicos, os inibidores do FXI e FXII ainda terão de enfrentar grandes desafios pela sua frente. O sucesso dos DOACs, numa altura onde começam a chegar os seus genéricos ao mercado, vai levar ao crescimento desta classe e à redução do custo destes medicamentos para a população. A prioridade deverá ser, portanto, focar-se em pequenos nichos de mercado onde as necessidades ainda não foram totalmente atendidas pelas opções atuais, para contornar a limitação do preço. Indicações como a prevenção secundária de TEV, prevenção de tromboses em dispositivos médicos ou em indivíduos a receber hemodiálise são alguns destes exemplos.

Posto isto, muitos mais dados são necessários para demonstrar completa eficácia e segurança dos fármacos direcionados ao FXI e FXII até ser possível lançá-los para o mercado.

A realização de ensaios clínicos bem projetados e abrangentes será fundamental para guiar as decisões clínicas e definir o papel destes inibidores na anticoagulação. Interações medicamentosas, indicadores para monitorizar a atividade dos inibidores do FXI e FXII e estabelecer correspondência entre a dose e os níveis de aPTT são algumas das lacunas que ainda precisam de ser preenchidas. Não obstante, os próximos anos poderão testemunhar avanços na anticoagulação que até então nenhum fármaco conseguiu atingir.

7. Bibliografia

1. WENDELBOE, A. M.; RASKOB, G. E. - Global Burden of Thrombosis: Epidemiologic Aspects. **Circulation Research**. 118:9 (2016) 1340–1347. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306841.
2. FREDENBURGH, J. C.; GROSS, Peter L.; WEITZ, J. I. - Emerging anticoagulant strategies. **Blood**. 129:2 (2017). doi: 10.1182/blood.
3. CUSHMAN, M. *et al.* - Venous thromboembolism research priorities: A scientific statement from the american heart association and the international society on thrombosis and haemostasis. **Circulation**. 142:6 (2020) E85–E94. doi: 10.1161/CIR.0000000000000818.
4. WEITZ, J. I. - Factor XI and factor XII as targets for new anticoagulants. **Thrombosis Research**. 141 (2016) S40–S45. doi: 10.1016/S0049-3848(16)30363-2.
5. UMERAH, C. O.; MOMODU, I. I. - **Anticoagulation**. [Updated 2023 Jul 17]. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023. [Acedido a 29 de abril de 2023]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560651/>.
6. WEITZ, J. I.; FREDENBURGH, J. C. - Factors XI and XII as targets for new anticoagulants. **Frontiers in Medicine**. 4:19 (2017). doi: 10.3389/fmed.2017.00019.
7. MUELLER, R. L.; SCHEIDT, S. - History of Drugs for Thrombotic Disease. Discovery, Development, and Directions for the Future. **American Heart Association**. (1994) 432–449.
8. LIM, G. B. - Discovery and purification of heparin. **Nature Reviews Cardiology**. (2017). doi: 10.1038/NRCARDIO.2017.171.
9. WEITZ, J. I.; HARENBERG, J. - New developments in anticoagulants: Past, present and future. **Thrombosis and Haemostasis**. 117:7 (2017) 1283–1288. doi: 10.1160/TH16-10-0807.
10. YANG, X. *et al.* - Strategies for sustained release of heparin: A review. **Carbohydrate Polymers**. 294 (2022). doi: 10.1016/j.carbpol.2022.119793.
11. NILIUS, H. *et al.* - Comparative effectiveness and safety of anticoagulants for the treatment of heparin-induced thrombocytopenia. **American Journal of Hematology**. 96:7 (2021) 805–815. doi: 10.1002/ajh.26194.

12. PARK, D. Y. *et al.* - Factor Xa inhibitors versus vitamin K antagonist in morbidly obese patients with venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. **BMC Cardiovascular Disorders**. 23:1 (2023). doi: 10.1186/s12872-023-03067-4.
13. LÓPEZ-LÓPEZ, J. A. *et al.* - Oral anticoagulants for prevention of stroke in atrial fibrillation: Systematic review, network meta-Analysis, and cost effectiveness analysis. **BMJ**. 359 (2017). doi: 10.1136/bmj.j5058.
14. SUAH, B. H. *et al.* - Comparison of the Efficacy and Safety of Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants with Warfarin in Atrial Fibrillation Patients with a History of Bleeding: A Systematic Review and Meta-Analysis. **American Journal of Cardiovascular Drugs**. (2022) 511–521. doi: 10.1007/s40256-022-00530-z.
15. PIRAN, S.; SCHULMAN, S. - Treatment of bleeding complications in patients on anticoagulant therapy. **Blood**. 133:5 (2019) 425–435. doi: 10.1182/blood-2018-06-820746.
16. LOPES, L. C. *et al.* - Bleeding risk in atrial fibrillation patients taking vitamin k antagonists: Systematic review and meta-analysis. **Clinical Pharmacology and Therapeutics**. 94:3 (2013) 367–375. doi: 10.1038/clpt.2013.99.
17. CHAI-ADISAKSOPHA, C. *et al.* - The impact of bleeding complications in patients receiving target-specific oral anticoagulants: a systematic review and meta-analysis. **Blood**. 124:15 (2014) 2450–2458. doi: 10.1182/blood-2014-07.
18. CAMPELLO, E. *et al.* - Clinical Pharmacology of Factor XI Inhibitors: New Therapeutic Approaches for Prevention of Venous and Arterial Thrombotic Disorders. **Journal of Clinical Medicine**. 11:21 (2022). doi: 10.3390/jcm11216314.
19. MACKMAN, N. - Triggers, targets and treatments for thrombosis. **Nature**. 451:7181 (2008) 914–918. doi: 10.1038/nature06797.
20. REAGAN, W. J. *et al.* - To Clot or Not to Clot: Deepening Our Understanding of Alterations in the Hemostatic System Regulation. **Toxicologic Pathology**. 50:7 (2022) 890–894. doi: 10.1177/01926233221125172.
21. SCAGLIONE, F. - New oral anticoagulants: Comparative pharmacology with vitamin K antagonists. **Clinical Pharmacokinetics**. 52:2 (2013) 69–82. doi: 10.1007/s40262-012-0030-9.
22. DORGALALEH, A. *et al.* - Standardization of Prothrombin Time/International Normalized Ratio (PT/INR). **International Journal of Laboratory Hematology**. 43:1 (2021) 21–28. doi: 10.1111/ijlh.13349.

23. KONRATH, S.; MAILER, R. K.; RENNÉ, T. - Mechanism, Functions, and Diagnostic Relevance of FXII Activation by Foreign Surfaces. **Hamostaseologie**. 41:6 (2021) 489–501. doi: 10.1055/a-1528-0499.
24. PEYVANDI, F. *et al.* - Coagulation factor activity and clinical bleeding severity in rare bleeding disorders: Results from the European Network of Rare Bleeding Disorders. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**. 10:4 (2012) 615–621. doi: 10.1111/j.1538-7836.2012.04653.x.
25. SALOMON, O.; GAILANI, D. - A proposal for managing bleeding in patients on therapeutic factor XI(a) inhibitors. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**. 20:1 (2022) 32–38. doi: 10.1111/jth.15579.
26. WHEELER, A. P.; HEMINGWAY, C.; GAILANI, D. - The clinical management of factor XI deficiency in pregnant women. **Expert Review of Hematology**. 13:7 (2020) 719–729. doi: 10.1080/17474086.2020.1772745.
27. PUY, C.; RIGG, R. A.; MCCARTY, O. J. T. - The hemostatic role of factor XI. **Thrombosis Research**. 141:2 (2016) S8–S11. doi: 10.1016/S0049-3848(16)30354-1.
28. WHEELER, A. P.; GAILANI, D. - The Intrinsic Pathway of Coagulation as a Target for Antithrombotic Therapy. **Hematology/Oncology Clinics of North America**. 30:5 (2016) 1099–1114. doi: 10.1016/j.hoc.2016.05.007.
29. HSU, C. *et al.* - Factor XI Inhibition to Uncouple Thrombosis From Hemostasis: JACC Review Topic of the Week. **Journal of the American College of Cardiology**. 78:6 (2021) 625–631. doi: 10.1016/j.jacc.2021.06.010.
30. MACKMAN, N. - The role of tissue factor and factor VIIa in hemostasis. **Anesthesia and Analgesia**. 108:5 (2009) 1447–1452. doi: 10.1213/ane.0b013e31819bceb1.
31. MÜLLER, F.; GAILANI, D.; RENNÉ, T. - Factor XI and XII as antithrombotic targets. **Current Opinion in Hematology**. 18:5 (2011) 349–355. doi: 10.1097/MOH.0b013e3283497e61.
32. POENOU, G. *et al.* - Factor XI Inhibition for the Prevention of Venous Thromboembolism: An Update on Current Evidence and Future perspectives. **Vascular Health and Risk Management**. 18 (2022) 359–373. doi: 10.2147/VHRM.S331614.
33. DELOUGHERY, E. P. *et al.* - The Safety and Efficacy of Novel Agents Targeting Factors XI and XII in Early Phase Human Trials. **Seminars in Thrombosis and Hemostasis**. 45:5 (2019) 502–508. doi: 10.1055/s-0039-1692439.

34. XIE, Z. *et al.* - Factor XIa Inhibitors in Anticoagulation Therapy: Recent Advances and Perspectives. **Journal of Medicinal Chemistry**. 66 (2022) 5332–5363. doi: 10.1021/acs.jmedchem.2c02130.
35. KOULAS, I.; SPYROPOULOS, A. C. - A Review of FXIa Inhibition as a Novel Target for Anticoagulation. **Hamostaseologie**. 43:1 (2023) 28–36. doi: 10.1055/a-1984-7021.
36. BENNETT, C. F.; SWAYZE, E. E. - RNA targeting therapeutics: Molecular mechanisms of antisense oligonucleotides as a therapeutic platform. **Annual Review of Pharmacology and Toxicology**. 50 (2010) 259–293. doi: 10.1146/annurev.pharmtox.010909.105654.
37. LIPPI, G. *et al.* - Next generation antithrombotic therapy: Focus on antisense therapy against coagulation factor xi. **Seminars in Thrombosis and Hemostasis**. 41:2 (2015) 255–262. doi: 10.1055/s-0035-1546466.
38. ZHANG, H. *et al.* - Inhibition of the intrinsic coagulation pathway factor XI by antisense oligonucleotides: A novel antithrombotic strategy with lowered bleeding risk. **Blood**. 116:22 (2010) 4684–4692. doi: 10.1182/blood-2010-04-277798.
39. BADIMON, J. J.; ESCOLAR, G.; ZAFAR, M. U. - Factor XI/XIa Inhibition: The Arsenal in Development for a New Therapeutic Target in Cardio- and Cerebrovascular Disease. **Journal of Cardiovascular Development and Disease**. 9:12 (2022). doi: 10.3390/jcdd9120437.
40. BÜLLER, H. R. *et al.* - Factor XI Antisense Oligonucleotide for Prevention of Venous Thrombosis. **New England Journal of Medicine**. 372:3 (2015) 232–240. doi: 10.1056/nejmoa1405760.
41. WALSH, M. *et al.* - Phase 2 Study of the Factor XI Antisense Inhibitor IONIS-FXIRx in Patients With ESRD. **Kidney International Reports**. 7:2 (2022) 200–209. doi: 10.1016/j.ekir.2021.11.011.
42. WILLMANN, S. *et al.* - PK/PD modeling of FXI antisense oligonucleotides to bridge the dose-FXI activity relation from healthy volunteers to end-stage renal disease patients. **CPT: Pharmacometrics and Systems Pharmacology**. 10:8 (2021) 890–901. doi: 10.1002/psp4.12663.
43. BETHESDA (MD): NATIONAL INSTITUTE OF DIABETES AND DIGESTIVE AND KIDNEY DISEASES - **Monoclonal Antibodies**. In: LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. 2012. [Acedido a 8 de julho de 2023]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548844/>.

44. JACQUEMIN, M.; SAINT-REMY, J. M. - The Use of Antibodies to Coagulation Factors for Anticoagulant Therapy. **Current Medicinal Chemistry**. 11:17 (2004) 2291–2296. doi: 10.2174/0929867043364612.
45. KOCH, A. W. *et al.* - MAA868, a novel FXI antibody with a unique binding mode, shows durable effects on markers of anticoagulation in humans. **Blood**. 133:13 (2019) 1507–1516. doi: 10.1182/blood-2018-10-880849.
46. YI, B. A. *et al.* - Pharmacokinetics and pharmacodynamics of Abelacimab (MAA868), a novel dual inhibitor of Factor XI and Factor XIa. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**. 20:2 (2022) 307–315. doi: 10.1111/jth.15577.
47. VERHAMME, P. *et al.* - Abelacimab for Prevention of Venous Thromboembolism. **New England Journal of Medicine**. 385:7 (2021) 609–617. doi: 10.1056/nejmoa2105872.
48. LORENTZ, C. U. *et al.* - Contact Activation Inhibitor and Factor XI Antibody, AB023, Produces Safe, Dose-Dependent Anticoagulation in a Phase I First-In-Human Trial. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**. 39:4 (2019) 799–809. doi: 10.1161/ATVBAHA.118.312328.
49. DALLOUL, Z. *et al.* - G-quadruplex DNA targeting alters class-switch recombination in B cells and attenuates allergic inflammation. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**. 142:4 (2018) 1352–1355. doi: 10.1016/j.jaci.2018.06.011.
50. MCKENZIE, A. *et al.* - A phase I, first-in-human, randomized dose-escalation study of anti-activated factor XII monoclonal antibody garadacimab. **Clinical and Translational Science**. 15:3 (2022) 626–637. doi: 10.1111/cts.13180.
51. CRAIG, T. J. *et al.* - Efficacy and safety of garadacimab, a factor XIIa inhibitor for hereditary angioedema prevention (VANGUARD): a global, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. **The Lancet**. 401 (2023) 1079–1090. doi: 10.1016/s0140-6736(23)00350-1.
52. WU, Y. X.; KWON, Y. J. - Aptamers: The “evolution” of SELEX. **Methods**. 106 (2016) 21–28. doi: 10.1016/j.ymeth.2016.04.020.
53. DONKOR, D. A. *et al.* - Selection and characterization of a DNA aptamer inhibiting coagulation factor XIa. **Scientific Reports**. 7:1 (2017). doi: 10.1038/s41598-017-02055-x.
54. ZHOU, J.; ROSSI, J. - Aptamers as targeted therapeutics: Current potential and challenges. **Nature Reviews Drug Discovery**. 16:3 (2017) 181–202. doi: 10.1038/nrd.2016.199.

55. WOODRUFF, R. S. *et al.* - Generation and characterization of aptamers targeting factor Xla. **Thrombosis Research**. 156 (2017) 134–141. doi: 10.1016/j.thromres.2017.06.015.
56. WOODRUFF, R. S. *et al.* - Inhibiting the intrinsic pathway of coagulation with a factor XII-targeting RNA aptamer. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**. 11:7 (2013) 1364–1373. doi: 10.1111/jth.12302.
57. SUNDARAM, P. *et al.* - Therapeutic RNA aptamers in clinical trials. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**. 48:1–2 (2013) 259–271. doi: 10.1016/j.ejps.2012.10.014.
58. MDEDGE NEUROLOGY - Monoclonal Antibodies and Small-Molecule Drugs: What General Neurologists Need to Know - **MDedge Neurology**. 28:4 (2020).
59. BENTLEY, R. *et al.* - Drugs in phase I and II clinical development for the prevention of stroke in patients with atrial fibrillation. **Expert Opinion on Investigational Drugs**. 30:10 (2021) 1057–1069. doi: 10.1080/13543784.2021.1897786.
60. BECK, H. *et al.* - Small molecules and their impact in drug discovery: A perspective on the occasion of the 125th anniversary of the Bayer Chemical Research Laboratory. **Drug Discovery Today**. 27:6 (2022) 1560–1574. doi: 10.1016/j.drudis.2022.02.015.
61. THOMAS, D. *et al.* - First evaluation of the safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of BAY 2433334, a small molecule targeting coagulation factor Xla. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**. 19:10 (2021) 2407–2416. doi: 10.1111/jth.15439.
62. HEITMEIER, S. *et al.* - Pharmacological profile of asundexian, a novel, orally bioavailable inhibitor of factor Xla. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**. 20:6 (2022) 1400–1411. doi: 10.1111/jth.15700.
63. PICCINI, J. P. *et al.* - Safety of the oral factor Xla inhibitor asundexian compared with apixaban in patients with atrial fibrillation (PACIFIC-AF): a multicentre, randomised, double-blind, double-dummy, dose-finding phase 2 study. **The Lancet**. 399:10333 (2022) 1383–1390. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00456-1.
64. PERERA, V. *et al.* - Single-Dose Pharmacokinetics of Milvexian in Participants with Mild or Moderate Hepatic Impairment Compared with Healthy Participants. **Clinical Pharmacokinetics**. 61:6 (2022) 857–867. doi: 10.1007/s40262-022-01110-9.
65. SHARMA, M. *et al.* - Rationale and design of the AXIOMATIC-SSP phase II trial: Antithrombotic treatment with factor Xla inhibition to Optimize Management of Acute

Thromboembolic events for Secondary Stroke Prevention. **J Stroke Cerebrovasc Dis.** 31:10 (2022). doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2022.106742.

66. PERERA, V. *et al.* - First-in-human study of milvexian, an oral, direct, small molecule factor Xla inhibitor. **Clinical and Translational Science.** 15:2 (2022) 330–342. doi: 10.1111/cts.13148.

67. WEITZ, J. I. *et al.* - Milvexian for the Prevention of Venous Thromboembolism. **New England Journal of Medicine.** 385:23 (2021) 2161–2172. doi: 10.1056/nejmoa2113194.

68. POLLACK, C. V.; KURZ, M. A.; HAYWARD, N. J. - EP-7041, a Factor Xla Inhibitor as a Potential Antithrombotic Strategy in Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Brief Report. **Critical Care Explorations.** 2:9 (2020) e0196. doi: 10.1097/cce.0000000000000196.

69. SRIVASTAVA, P.; GAILANI, D. - The rebirth of the contact pathway: A new therapeutic target. **Current Opinion in Hematology.** 27:5 (2020) 311–319. doi: 10.1097/MOH.0000000000000603.