



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Paula Sofia Mendes Gonçalves

Relatórios de Estágios sob a orientação do Mestre Diogo Santos Teixeira e da Dra. Rita Santos e monografia intitulada “Terapêutica Anticoagulante Oral e sua Monitorização” sob a orientação do Professor Doutor Diogo André Afonso da 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

Paula Sofia Mendes Gonçalves

Relatórios de Estágios sob a orientação do Mestre Diogo Santos Teixeira e da Dra. Rita Santos e monografia intitulada “Terapêutica Anticoagulante Oral e sua Monitorização” sob a orientação do Professor Doutor Diogo André Afonso da 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, Paula Sofia Mendes Gonçalves, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2018286084, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágios e Monografia intitulada “Terapêutica Anticoagulante Oral e sua Monitorização” apresentados 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, 6 de setembro de 2023.

Paula Sofia Mendes Gonçalves

(Paula Sofia Mendes Gonçalves)

Agradecimentos

À minha mãe, que todos os dias é exemplo de superação e de garra, que os nossos abraços sejam eternos e os beijos de borboleta nunca percam a sua magia

Ao meu pai, que me ensinou que com esforço, dedicação, devoção e glória vivo para sempre mais completa e realizada

Ao meu irmão, por todas as gargalhadas e choros, por todos os testemunhos e proteção, por me fazer acreditar em mim, por ter sido essencial na construção da pessoa que sou hoje

Aos meus avós, Alzira e Joaquim, que sempre foram ajuda e palavras de carinho

À minha avó Lurdes, exemplo diário de que, por muitas rasteiras que a vida nos dê, é sempre melhor vivê-la à gargalhada

Ao Miguel, por todas as horas infinitas de apoio incondicional quando só pensava em desistir, pelo colo, pelo carinho, pelo amor

À Leo, minha eterna companheira de vida, por todos os sonhos concretizados juntas, por todas as vitórias, por cada noite mal dormida, por cada gargalhada e por cada choro, por cada olhar sincero

À Joana, por teres sido alicerce nestes cinco anos, por teres as ideias mais parvas deste mundo, por cada apontamento e cadeira feita, por cada música cantada

Às, para sempre, Melhores Caloiras, com quem vivi as melhores aventuras da minha vida académica, foram a alegria e o alento ao longo destes 5 anos, tudo o que fomos juntas estará para sempre no meu coração

À minha madrinha e afillhadas, por me fazerem sentir especial neste caminho

Ao Professor Doutor Diogo Fonseca, pela disponibilidade, dedicação, apoio e orientação

Ao Diogo e ao Bruno, e a toda a equipa da Bluepharma Genéricos, pela amizade e testemunho passado, pelo carinho e atenção, marcaram o meu percurso de uma forma muito bonita, obrigada por fazerem de mim uma melhor profissional

À Dra. Rita Santos, à Dra. Ana Pereira, à Dra. Inês Andrade, e a toda a equipa da Farmácia Santa Cristina, por toda a aprendizagem constante, confiança e pela partilha do gosto pela nossa profissão

A ti Coimbra, que sempre foste e serás colo, abrigo e casa, por cada amigo que me deste e por cada momento em ti vivido. Para mim sempre serás saudade.

E por fim, a todos vocês que cuidaram de mim ao longo destes 5 anos e que marcaram a minha vida, foi muito especial viver isto com vocês!

“O essencial é invisível aos olhos e só se pode ver com o coração”

Antoine de Saint-Exupéry, “O Príncipezinho”

Índice

Parte I - Relatório de Estágio em Indústria Farmacêutica

Lista de Abreviaturas	7
1. Introdução.....	8
1.1. Bluepharma Genéricos – Comércio De Medicamentos, S.A.....	8
1.2. Cuidafarma, S.A.	9
2. Análise SWOT	9
2.1. <i>Strenghts</i> (Pontos Fortes).....	9
a) Equipa.....	9
b) Metodologia <i>Kaizen</i>	10
c) Autonomia durante o estágio.....	10
2.2. <i>Weaknesses</i> (Pontos Fracos).....	10
a) Duração do Estágio	10
2.3. <i>Opportunities</i> (Oportunidades).....	11
a) Formações internas	11
b) Contacto com fornecedores externos	11
c) Dualidade horária (teletrabalho + presencial).....	11
2.4. <i>Threats</i> (Ameaças)	12
a) Plano curricular MICF	12
b) Língua inglesa.....	12
3. Conclusão.....	12
Referências Bibliográficas	13

Parte II - Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Lista de Abreviaturas	15
1. Introdução.....	16
1.1. Farmácia Santa Cristina.....	16
2. Análise SWOT.....	17
2.1. <i>Strenghts</i> (Pontos Fortes).....	17
a) Duração do estágio.....	17
b) Integração na equipa técnica e autonomia do estagiário.....	17
c) Treino de casos práticos	17
2.2. <i>Weaknesses</i> (Pontos Fracos).....	18
a) Associação DCI e nome comercial.....	18
b) Insegurança no atendimento.....	18
c) Falta de confiança por parte do utente	18
d) Receitas manuais	19
2.3. <i>Opportunities</i> (Oportunidades).....	19
a) Serviços e Atividades de dinamização	19
b) Instalações e Equipamentos	20
c) Diversidade de utentes e atendimentos	20
d) Preparação de Manipulados	21
e) Formações	21
2.4. <i>Threats</i> (Ameaças)	21

a) Medicamentos esgotados e alterações de preço.....	21
b) Locais de Venda de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica.....	22
c) Automedicação.....	22
3. Casos Práticos.....	23
4. Conclusão.....	26
Referências Bibliográficas.....	28

Parte III - Monografia “Terapêutica Anticoagulante Oral e sua Monitorização”

Lista de Abreviaturas.....	31
Resumo.....	32
Abstract.....	33
1. Introdução.....	34
2. História dos Anticoagulantes.....	34
2.1. Heparina.....	34
2.2. Varfarina.....	35
2.3. Acenocumarol.....	36
2.4. Anticoagulantes orais não antagonistas da vitamina K.....	36
3. Hemostase.....	37
4. Causas que levam à terapêutica anticoagulante.....	39
5. Diferentes Tipos de Anticoagulantes.....	40
5.1. Naturais/Fisiológicos.....	40
5.2. Farmacológicos.....	41
5.2.1. Antagonistas da Vitamina K.....	41
a) Mecanismo de Ação.....	42
b) Efeitos secundários.....	42
c) Características farmacocinéticas e farmacodinâmicas.....	43
5.2.2. Anticoagulantes Orais Não Antagonistas da Vitamina K.....	43
5.2.2.1. Dabigatrano.....	43
a) Mecanismo de Ação.....	43
b) Efeitos Secundários.....	44
5.2.2.2. Inibidores do fator Xa.....	45
a) Mecanismo de Ação.....	45
b) Características farmacocinéticas e farmacodinâmicas dos NOACs.....	45
6. Antídotos.....	46
6.1. Antídotos para AVK.....	46
6.2. Antídotos para NOACs.....	47
7. NOACs vs AVKs.....	48
7.1. Vantagens e Desvantagens.....	50
8. Monitorização e Gestão da Terapêutica.....	53
8.1. AVK.....	53
8.2. NOACs.....	56
8.3. Papel do Farmacêutico.....	60
9. Conclusão.....	62
Referências Bibliográficas.....	63
Anexos.....	70

PARTE I

Relatório de Estágio em Indústria Farmacêutica

Bluepharma Genéricos – Comércio de Medicamentos, S.A.

Lista de Abreviaturas

BLGN - Bluepharma Genéricos – Comércio de Medicamentos, S.A.

CDFM - Cuidafarma, S.A.

MICF - Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

SWOT - *Strenghts, Weaknesses, Opportunities e Threats*

I. Introdução

A Bluepharma é uma empresa farmacêutica portuguesa, com sede em Coimbra, com 20 anos de existência. Prima pela inovação, excelência e profissionalismo, tendo como slogan a frase “com os olhos no futuro”, que retrata o trabalho realizado para que o futuro seja grandioso para a saúde em Portugal, no âmbito da Indústria Farmacêutica [1].

Com cerca de 89% exportações para cerca de mais de 40 países, a Bluepharma possui ainda escritórios em Angola, Estados Unidos da América e Moçambique. Todos estes fatores contribuem para que o nome de Portugal prospere nos países estrangeiros.

A farmacêutica suporta todas as etapas de desenvolvimento do produto, começando na pesquisa e desenvolvimento, terminando na parte comercial do mesmo.

Recentemente, viu inaugurada uma nova unidade industrial em Eiras, na cidade de Coimbra. Este novo investimento, de cerca de 30 milhões de euros, tem como objetivo a produção de formas sólidas orais potentes, para tratamento oncológico principalmente. Esta fábrica representa uma inovação a nível nacional, sendo uma unidade industrial única no país e uma das maiores da Europa, no que concerne a genéricos com as características mencionadas.

Adicionalmente, a Bluepharma tem como principal projeto a construção de um *campus* farmacêutico na zona de Cernache, em Coimbra. Este projeto está planeado para meados de 2030 e promete impulsionar a zona centro do país, criando um enorme número de postos de trabalho.

I.1. Bluepharma Genéricos – Comércio De Medicamentos, S.A.

A Bluepharma Genéricos – Comércio de Medicamentos, S.A. (BLGN) nasceu em fevereiro de 2002 e é até hoje uma marca de genéricos de confiança e competitiva, que tem como objetivo levar a todos os utentes melhores condições de saúde. Iniciou a comercialização em 2003 com a venda de 4 medicamentos genéricos, sendo que o seu portfólio aumentou consideravelmente ao longo do tempo, tendo atualmente nos mercados de Portugal, Angola e Moçambique, cerca de uma centena de medicamentos no mercado, incluindo a área hospitalar.

Esta marca de genéricos tem vindo a crescer gradualmente no mercado farmacêutico, tendo em vista o licenciamento de diversas moléculas que irão ainda mais colaborar para a penetração no mercado.

1.2. Cuidafarma, S.A.

A Cuidafarma, S.A. (CDFM) é uma marca de medicamentos não sujeitos a receita médica, que tem como objetivo ser a marca das farmácias portuguesas no mercado farmacêutico, em Portugal.

A Associação Nacional das Farmácias, no ano de 2018, elege a Bluepharma como parceira deste projeto, sendo que em 2020 é dada a oportunidade aos Grupos de Farmácias se tornarem, também eles, parte integrante.

Atualmente, a CDFM conta com sete Grupos de Farmácias, que representam cerca de 900 farmácias de todo o país, fator preponderante para que a marca continue a crescer e a ganhar visibilidade naquele que é o mercado farmacêutico português. A Bluepharma auxilia, assim, a continuidade de um projeto que promete trazer muitos frutos no futuro.

A CDFM possui no seu catálogo diversos produtos pertencentes a diferentes tipos de gamas: pele, alergias, saúde feminina, digestiva, inverno e dor, prometendo continuar a inovar e crescer para melhorar as condições de saúde em Portugal. ^[2]

2. Análise SWOT

Para a realização deste relatório coloquei em análise SWOT (*Strenghts*, *Weaknesses*, *Opportunities* e *Threats*) os pontos que considerei mais relevantes para avaliar a minha experiência como estagiária da área de *In-Licensing* da BLGN.

2.1. *Strenghts* (Pontos Fortes)

a) Equipa

Um dos pontos mais impactantes no meu trajeto durante o estágio na Bluepharma foi, sem dúvida, o bom ambiente que se vivia durante o horário laboral. A equipa da BLGN, composta por profissionais de variadíssimas áreas, teve a capacidade de me acolher muito rapidamente o que influenciou bastante a minha aprendizagem e marcou o meu percurso por esta empresa.

O espírito de entreatajuda, boa disposição e trabalho de equipa que se vive nos escritórios da BLGN contribuem para o sucesso da mesma. Com a ajuda destes profissionais consegui expor mais eficazmente as minhas questões relativas a diversos temas, bem como aprender com a capacidade de troca de ideias e conhecimento diárias.

b) Metodologia Kaizen

A metodologia *Kaizen* deriva de um conceito de raízes japonesas cujo principal objetivo é a melhoria contínua do trabalho desenvolvido. Fazendo cada vez mais parte das estratégias empresariais mundiais, esta metodologia tem sido importante para que as empresas cresçam e executem um trabalho de qualidade [3].

A Bluepharma implementou este conceito com o intuito das várias equipas trabalharem no sentido de melhorar os processos existentes, identificando possíveis fragilidades e erros, corrigindo-os e monitorizando de forma contínua e diária a sua performance.

Na BLGN, tive a oportunidade de realizar reuniões *Kaizen* diariamente, onde em cada dia avaliávamos temas e áreas distintas. Considero que foi uma ferramenta bastante importante para estar a par de tudo o que acontecia nos diferentes setores da BLGN, bem como para acompanhar todas as etapas necessárias para que as tarefas fossem concluídas.

c) Autonomia durante o estágio

Ao longo dos 3 meses que passei na equipa de *In-Licensing* da BLGN, senti que a minha autonomia foi crescendo e que a cada semana confiavam mais no meu trabalho e delegavam-me responsabilidades cada vez mais importantes. Esta confiança depositada foi uma alavanca para que eu crescesse muito rapidamente naquela que era a proposta de execução das tarefas.

Senti que foi um ponto bastante forte no meu percurso profissional pois permitiu que eu me comesse a conhecer melhor a mim própria, às minhas limitações e à minha capacidade de organização, resolução de problemas e rendimento de trabalho.

2.2. Weaknesses (Pontos Fracos)

a) Duração do Estágio

Apesar da rápida integração na equipa e no desempenho das funções, o tempo de estágio em Indústria Farmacêutica é relativamente pouco para a enorme quantidade de novos conceitos e tarefas a desempenhar. O facto de serem apenas três meses de estágio não me permitiu concluir diversas tarefas que iniciei de Licenciamentos e contactos com outras Empresas Farmacêuticas.

A duração do estágio que compõe o Plano Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), é assim a meu ver, um ponto fraco devido ao facto de sentir que a aquisição de muitos conceitos que as diferentes áreas da Indústria Farmacêutica nos podem proporcionar fica incompleta.

2.3. Opportunities (Oportunidades)

a) Formações internas

Desde o início do estágio foi-me dada a oportunidade de adquirir conhecimentos através de diversas formações na área de Licenciamentos e Lançamentos, bem como outras áreas da Indústria Farmacêutica que são transversais a todo o ciclo de trabalho e que nos influenciavam diretamente, tal como a área de Assuntos Regulamentares.

Grande parte da minha última fase de estágio foi a assistir a diversas formações: como gerir esta área de *In-Licensing* dentro da Indústria Farmacêutica; novos métodos de organização de trabalho; como planejar reuniões com fornecedores; como rever contratos de extrema importância entre fornecedores e a BLGN; como gerir a questão das patentes dos medicamentos, entre outras.

Foi uma oportunidade que contribuiu bastante para aumentar os meus conhecimentos no que concerne à área de Indústria Farmacêutica.

b) Contacto com fornecedores externos

Uma das vantagens desta área da Indústria Farmacêutica é o contacto com fornecedores nacionais e estrangeiros, dado que são pontos cruciais para que o negócio e o trabalho se desenvolvam.

Tive a oportunidade de estar presente em diversas reuniões, presenciais e por teleconferência, que foram uma mais-valia para compreender qual a metodologia de funcionamento da área e como proceder mediante certos assuntos e delinear estratégias de negociação.

Muito do meu trabalho passou também pelo contacto com fornecedores via *email*, a fim de obter informações relativas aos produtos para licenciar. Este contacto também foi bastante enriquecedor para adquirir competências de diálogo mais profissional e conseguir interpretar as respostas consoante o nosso objetivo de negócio.

c) Dualidade horária (teletrabalho + presencial)

Durante a duração do estágio, foi-me permitido realizar trabalho presencial e teletrabalho. Com apenas um dia de teletrabalho a meio da semana, permitiu que conseguisse adquirir competências de trabalho em escritório e novas metodologias quando o trabalho era realizado em casa. Esta dualidade contribuiu para o meu conhecimento e desenvolvimento pessoal, capacidade de organização e motivação.

2.4. Threats (Ameaças)

a) Plano curricular MICF

Considero que um dos fatores que mais influenciou a minha capacidade de adaptação à área de *In-Licensing* foi a falta de conhecimentos para a mesma. Considero que o curso de MICF está muito pouco direcionado para este tipo de áreas de negócio de indústria, oferecendo uma visão muito turva daquilo que o é na realidade.

b) Língua inglesa

Uma das maiores ameaças que senti durante o estágio foi a falta de conforto com a língua inglesa, idioma que utilizávamos diariamente para contactar com os fornecedores.

Para além disso, devido ao facto de ter analisado muitos contratos redigidos em inglês, senti que muitas vezes tinha falhas no léxico específico da área o que impedia o desenvolvimento do trabalho de forma autónoma.

3. Conclusão

O curso de MICF oferece uma variabilidade de opções para os diferentes profissionais que se formam, contribuindo assim para que cada um se consiga especializar na área que mais se identifica e que mais o motiva como profissional de saúde.

Sendo assim, considero que saio da Bluepharma e, mais concretamente da BLGN, uma farmacêutica com um olhar diferente e renovado daquele que tinha quando era estudante. A BLGN permitiu o meu crescimento profissional, o desenvolvimento do meu espírito crítico e a minha integração em equipas multidisciplinares.

Tendo sido o primeiro contacto com o mercado de trabalho, senti que absorvi, em cada segundo dos meus dias, tudo o que me era transmitido, todos os ensinamentos, olhares e perspetivas diferentes das que eu tinha na altura.

Toda a equipa contribuiu para que a área da Indústria Farmacêutica, mais concretamente a área do mercado farmacêutico, nunca mais fosse uma área desconhecida para mim.

Foi uma experiência que me enriqueceu a todos os níveis, tanto profissional como pessoal, e levo com muito apreço todos os profissionais com que contactei durante estes três meses. Foram sem dúvida um grande apoio nesta nova fase da minha vida, exemplo constante de profissionalismo, rigor, amizade e compreensão. Convosco tornei-me uma farmacêutica mais competente.

Referências Bibliográficas

- [1] **Bluepharma** - [Consultado a 5 agosto de 2023]. Disponível em <https://www.bluepharmagroup.com/pt>.
- [2] **Produtos Cuidafarma, S.A.** - [Consultado a 5 agosto de 2023]. Disponível em <https://www.cuidafarma.pt/produtos/>.
- [3] **O que é KAIZEN™** - [Consultado a 5 agosto de 2023]. Disponível em <https://pt.kaizen.com/o-que-e-kaizen>.

PARTE II

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Farmácia Santa Cristina

Lista de Abreviaturas

DCI - Designação Comum Internacional

FSC - Farmácia Santa Cristina

MAPA - Monitorização Ambulatória da Pressão Arterial

MICF - Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MNSRM - Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

SWOT - *Strenghts, Weaknesses, Opportunities e Threats*

I. Introdução

A área de Ciências Farmacêuticas, em particular o Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), tem como principal característica a sua elevada abrangência a diversas áreas do mercado de trabalho. No entanto, desde sempre que a área da farmácia comunitária é uma das principais áreas em que o farmacêutico se destaca pela responsabilidade perante os utentes se dirigem diariamente à farmácia.

Considerados os especialistas do medicamento, os farmacêuticos comunitários não só dispensam a medicação necessária para o utente, como também auxiliam a gestão da terapêutica, prestam o aconselhamento adequado às necessidades de cada um em particular e são, para muitos utentes, pessoas disponíveis para conversar sobre os problemas e questões relacionadas com o seu estado de saúde. ^[1]

É por isso, fulcral que o MICF tenha no seu plano a realização de estágio em farmácia comunitária, pois é uma área em que somos chamados a pôr em ação variados conhecimentos que fomos adquirindo ao longo dos cinco anos de curso, bem como desafiados a saber dar resposta às diferentes questões que surgem dia-a-dia num balcão da farmácia. ^[1]

I.1. Farmácia Santa Cristina

No período de abril a julho de 2023, realizei o meu estágio na área de farmácia comunitária na Farmácia Santa Cristina (FSC), em Condeixa-a-Nova. A FSC integra-se no grupo Salrifarma de onde fazem parte as farmácias São Tomé, São Martinho e Vila Verde e uma parafarmácia, a Anobrafarma.

A FSC dispõe instalações bastante modernas e de uma ótima localização, estando ao lado de um posto de combustível, um supermercado e um ginásio, serviços que atraem muitos utentes à farmácia. O horário de funcionamento é de segunda a domingo, sendo que de segunda a sábado o horário é das 8h30 às 20h30 e domingos das 9h00 às 14h00.

A FSC tem como diretora técnica a farmacêutica Dra. Ana Rita Pereira e na duração do meu estágio fui orientada pela Dra. Rita Santos. Durante a realização do meu estágio contactei com 6 colegas farmacêuticos, 2 técnicos auxiliares de farmácia e 4 estagiárias.

2. Análise SWOT

Para a realização deste relatório coloquei em análise SWOT (*Strenghts*, *Weaknesses*, *Opportunities* e *Threats*) os pontos que considerei mais relevantes para avaliar a minha experiência como estagiária da FSC.

2.1. *Strenghts* (Pontos Fortes)

a) Duração do estágio

Considero que os quatro meses de duração do estágio em farmácia comunitária são o ideal para pôr em prática os conhecimentos adquiridos do curso, bem como para ganharmos segurança e confiança no atendimento ao utente.

Ao longo do período de estágio, considero ter tido uma aquisição de conhecimentos progressiva e que finalizei a sentir-me autónoma em praticamente quase todas as tarefas que me incumbiram de realizar ao longo do mesmo.

b) Integração na equipa técnica e autonomia do estagiário

A equipa da FSC é uma equipa jovem e dinâmica, que facilitou a minha interação com todos os elementos da equipa. Ao longo do tempo de estágio sempre se mostraram bastante disponíveis para me ensinar as diversas tarefas a realizar, inicialmente em *backoffice* e posteriormente no atendimento ao utente.

A minha adaptação foi bastante fluida e desde logo tive autonomia para realizar diversas tarefas que me propunham. Não obstante, sempre demonstraram estar à disposição para esclarecimento de dúvidas que fossem surgindo durante os atendimentos ou em relação a casos específicos.

c) Treino de casos práticos

Com uma equipa com um número considerável de estagiários, uma das fases do estágio consistiu em resolver casos práticos com a ajuda de farmacêuticas com mais experiência. A resolução destes casos consistia, em fases iniciais, na explicação do problema de saúde, do que aconselhar e que perguntas deveriam ser feitas ao utente. Em fases seguintes, simulávamos atendimentos e nesta fase já éramos nós, estagiários, a pôr em prática os ensinamentos que fomos adquirindo anteriormente, com realização de questões direcionadas ao “utente” e respetivo aconselhamento.

Este exercício foi um passo importante para aumentar os meus conhecimentos nas diversas áreas da saúde.

2.2. Weaknesses (Pontos Fracos)

a) Associação DCI e nome comercial

Na diversidade de cadeiras da faculdade que constituem o plano curricular de MICEF, muitas referem apenas os fármacos pela designação comum internacional (DCI), não mencionando o nome comercial. Adicionalmente, as receitas chegam à farmácia prescritas pela DCI sem, na maioria das vezes, haver menção ao nome comercial dos medicamentos.

Esta situação contribuiu para que na fase inicial do estágio o processo de atendimento demorasse um pouco mais, pois necessitava de recorrer às ferramentas disponíveis no Sifarma para fazer esta associação, entre DCI e nome comercial.

b) Insegurança no atendimento

Nos primeiros tempos de estágio, tinha algumas inseguranças na dispensa e no aconselhamento, fruto da inexperiência que tinha até ao momento.

Muita desta insegurança estava relacionada com o facto de não conhecer muitos dos produtos de saúde comercializados, a sua localização na farmácia e também alguma falta de conhecimento de tratamento de diversas áreas. Todos estes entraves conduziam à necessidade, em períodos iniciais do atendimento ao público, de questionar a equipa da FSC para garantir que prestava o melhor aconselhamento ao utente.

Não obstante, ao longo do tempo de estágio, com a experiência gradual que fui adquirindo e com a realização de casos práticos, como anteriormente mencionado, considero que consegui evoluir bastante nas minhas competências de atendimento ao público e as inseguranças foram sendo diluídas conforme os dias foram passando.

c) Falta de confiança por parte do utente

A fidelização de um utente a uma farmácia é um ponto bastante positivo naquela que é a gestão da mesma, sendo que os utentes quando se dirigem à farmácia já reconhecem alguns elementos da equipa. O que pode ser um ponto positivo para a farmácia, no geral, para os estagiários pode ser um entrave pois muitos destes clientes fidelizados questionavam se não estariam presentes farmacêuticos mais experientes porque não desejavam ser atendidos por estagiários. Deparei-me com algumas situações deste tipo durante o estágio o que, por vezes, representou um fator de desmotivação.

d) Receitas manuais

A grande maioria de receitas que chegam às farmácias, atualmente, são eletrônicas, tornando o ato da dispensa mais prático, isento de erros de prescrição e de dispensa.

No entanto, existem exceções que justificam a prescrição manual: em situações de falência do sistema informático, prescrição ao domicílio, inadaptação fundamentada do prescritor ou outras situações até ao máximo de 40 receitas/mês, segundo as informações que constam na Portaria n.º. 224/2015 [2].

Quando surge uma receita manual é necessário ter em conta alguns aspetos, tais como a validade da receita, a vinheta do médico prescritor e a sua assinatura, local da prescrição, os dados do utente e a existência de rasuras.

Na descrição dos medicamentos, deve constar a DCI com respetiva dosagem, forma farmacêutica, número de embalagens e quantidade em cada embalagem [2].

Estas receitas acarretam maior responsabilidade e atenção, visto terem de cumprir bastantes critérios para serem admitidas como válidas. Para diminuir a probabilidade de erro humano, era obrigatório conferir a receita manual sempre com um elemento da equipa para nos assegurarmos que o medicamento prescrito era o mesmo que o dispensado.

2.3. Opportunities (Oportunidades)

a) Serviços e Atividades de dinamização

Durante o estágio, foram muitas as iniciativas e campanhas que a FSC realizou para cativar os utentes e dinamizar a farmácia.

Em maio, para celebrar o mês do coração, foi construída a “Roda da Saúde” cujo objetivo era aumentar a literacia em saúde. Para o utente ter acesso ao prémio, teria de responder corretamente a uma pergunta. Foram também elaboradas montras sazonais como por exemplo uma com uma mala de viagem que continha os essenciais de verão, para dar o mote à entrada da nova estação do ano.

Adicionalmente, a FSC dinamizou, em colaboração com a ToLife®, rastreios para a insuficiência venosa e ainda o dia da Frezyderm®, marca de cosméticos conceituada, em que os utentes eram convidados a realizar um mini-facial com a conselheira da marca.

Para além disso, a FSC também conta com serviços diversos, como as consultas de nutrição, consultas de podologia, entregas ao domicílio, acupuntura, medição da pressão arterial e medições de parâmetros bioquímicos como a glicemia, colesterol, triglicéridos e ácido úrico.

Adicionalmente, a FSC é uma unidade de apoio ao hipertenso disponibilizando o serviço MAPA^[3] (Monitorização Ambulatória da Pressão Arterial).

A FSC também colabora com a VALORMED de forma a facilitar as recolhas dos medicamentos ou embalagens que já não sejam utilizadas. Esta recolha de forma controlada permite a proteção do meio ambiente e saúde pública.^[4]

Como estagiária, tive a oportunidade de participar na dinamização das campanhas da farmácia, bem como nas medições de glicémia e pressão arterial e foi uma mais-valia para tornar o meu período de estágio enriquecedor. Foi extremamente importante compreender que estes serviços também ajudam a atrair mais utentes para a farmácia.

b) Instalações e Equipamentos

A FSC é uma farmácia recente e, como tal, possui uma sala de espera bastante ampla e iluminada, de forma que o utente tenha visão total sobre os produtos de saúde expostos. Para além disso, possui um *backoffice* amplo para que as tarefas sejam realizadas de forma mais organizada e ainda um laboratório para a produção de medicamentos manipulados.

Como equipamentos, a FSC possui um *robot* que permite a arrumação de medicamentos mais ágil e rápida, desta forma o processo de confirmação de *stocks* e de validades torna-se mais fácil e o atendimento ao utente muito mais célere.

Adicionalmente, existe ainda o *Cashlogy*[®], que permite automatizar o processo de pagamento quando este é realizado em dinheiro. Assim evitam-se erros de trocos e a contagem de moedas e notas ao final do dia torna-se mais eficiente. Com o *Cashlogy*[®], os meus atendimentos foram mais eficazes e não tive a insegurança relativa a contas de dinheiro.

c) Diversidade de utentes e atendimentos

Sendo uma farmácia bem localizada, perto de um ginásio, supermercado e de um posto de combustível, como referido anteriormente, e com um horário bastante alargado, os utentes que se deslocavam à farmácia eram bastante distintos: enquanto alguns utentes se deslocavam para comprar medicação crónica, outros procuravam um aconselhamento mais personalizado às necessidades/problema de saúde do momento.

Para além da diversidade de casos, as idades dos utentes que procuravam a FSC era também muito heterogénea, tornando o estágio mais enriquecedor e completo.

d) Preparação de Manipulados

Durante o período de estágio, deparei-me com algumas receitas de medicamentos manipulados. Apesar de já não ser uma prática muito recorrente, ainda surgem situações que assim o exigem, pois, o utente necessita de dosagens específicas para as suas necessidades.

Um medicamento manipulado é então “qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico” [5].

Durante o meu estágio tive a oportunidade de assistir à preparação de alguns medicamentos manipulados e esta experiência contribuiu para que o meu estágio fosse ainda mais enriquecedor e que, desta forma, contactasse com realidades que ainda estão presentes nas farmácias em Portugal.

e) Formações

Com o mercado farmacêutico sempre em crescimento é crucial para o farmacêutico conhecer os novos produtos e as suas características de forma que preste o melhor aconselhamento possível.

Enquanto estagiária tive a oportunidade de assistir a uma formação da Aboca[®] acerca dos seus produtos para o sistema gastrointestinal (Colillen[®], Coligás[®], Melilax[®], entre outros), uma formação da Avène[®] sobre a gama de solares e também formações sobre produtos das marcas Lactacyd[®], Advancis[®] e Caudalie[®].

Todos estes momentos de formações com profissionais acerca dos produtos foram uma mais-valia para a minha aquisição de conhecimentos.

2.4. Threats (Ameaças)

a) Medicamentos esgotados e alterações de preço

Durante o tempo de estágio deparei-me com um número elevado de medicamentos que se encontravam esgotados. Ovestin[®], o Ozempic[®] e o Trulicity[®], são exemplos de três medicamentos que diariamente eram pedidos ao balcão da farmácia e para os quais não tínhamos *stock*.

O contrabalanço de vendas e produção gera roturas de *stock* e, conseqüentemente, as farmácias ficam sem medicamentos para disponibilizar aos utentes.

A luta constante para encontrar alguma unidade disponível nos armazenistas foi um desafio e explicar aos utentes, por vezes, tornava-se um desafio. Para resolver esta situação, a solução era encaminhar para o médico para que este pudesse alterar a medicação por outra alternativa.

Para além das roturas de *stock* que se verificavam, existiram também as mudanças constantes de preços nos medicamentos sujeitos a receita médica, que causaram algum transtorno na organização da farmácia (por necessidade de escoar preços antigos) e algum descontentamento em certos utentes.

b) Locais de Venda de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

Com o crescente aumento de farmácias *online*, bem como com o surgimento de cada vez mais parafarmácias associadas a outras marcas (como por exemplo Wells[®] associada ao grupo Sonae[®]), as farmácias têm enfrentado desafios que outrora não se verificavam.

O facto de praticarem preços muito competitivos é um fator determinante, uma vez que o consumidor está cada vez mais atento aos preços.

Deste modo, é de extrema importância o papel que o farmacêutico exerce junto da população. Sendo o profissional de saúde especialista no medicamento, é capaz de detetar interações que possam surgir, bem como saber qual o melhor produto disponível para cada situação.

c) Automedicação

São cada vez mais os utentes que chegam à farmácia a solicitar por produtos específicos ou até mesmo medicamentos sujeitos a receita médica. Com o aumento da disseminação da informação através da internet e outras ferramentas, muita da população sente-se capaz de se automedicar, tomando decisões de saúde sem recorrer a nenhum profissional de saúde para avaliação.

Tendo em conta este facto, os utentes quando se dirigem à farmácia limitam-se a questionar se existe na farmácia o produto que pretendem e qual o preço do mesmo. O farmacêutico é, consequentemente, visto cada vez mais como um profissional que apenas cede os medicamentos que o utente solicita, sem intervir. Apesar disso, o farmacêutico, como especialista do medicamento, tem o dever de questionar o utente e verificar se o produto solicitado é seguro para o utente.

Infelizmente, a automedicação é uma realidade cada vez mais presente nos nossos dias, banalizando todo e qualquer aconselhamento feito por parte do farmacêutico. O uso irracional do medicamento leva a um aumento da descredibilização da nossa profissão e a uma

detioração da saúde pública. O farmacêutico deve combater esta crescente tendência de automedicação, propondo consultas de acompanhamento farmacêutico e explicando ao utente os riscos que advém de uma toma não controlada de medicamentos.

3. Casos Práticos

Caso Prático I

Uma utente do sexo feminino, com cerca de 35 anos, chega à farmácia a queixar-se de que tem as pernas muito inchadas e cansadas, sendo que se sente pior depois de um dia de trabalho pois, atualmente, trabalha muito de pé.

Após questionar se toma alguma medicação habitual ou se já faz algum tipo de tratamento para as pernas cansadas refere que não toma medicação e que de exercício faz apenas umas caminhadas aos fins de semana.

Comecei por referir que uma prática que ajudava bastante a reduzir o inchaço nos membros inferiores era elevá-los assim que chegasse a casa e, se conseguisse, até mesmo durante o sono. Outra prática que também ajuda bastante é evitar os banhos de água muito quente e optar por água fria, pelo menos nos membros inferiores. Para além disso, referi que a prática de exercício físico era bastante importante para melhorar a circulação sanguínea, bem como a utilização de meias de descanso durante o período de trabalho (em que ia ficar durante mais tempo em pé) para auxiliar o fluxo sanguíneo nos membros inferiores.

Aconselhei-a começar a tomar Diosleg Forte[®], produto que contém dois bioflavonóides: a Diosmina e Hesperidina, que atuam na tonicidade do músculo liso dos vasos sanguíneos e na sua elasticidade.

Adicionalmente, aconselhei a utilizar um gel de massagem ao final do dia para auxiliar a reduzir a sensação de pernas cansadas e pesadas, recomendei então o FísioVen[®] gel, constituído por produtos naturais (Azevinho, Castanheiro-da-Índia, Videira Vermelha, Centelha Asiática, Alteia e Hortelã).

Questionei se pretendia que encomendasse as meias de descanso do tamanho correto e aceitou a minha sugestão. A utente ficou agradecida pelo atendimento e aconselhamento e levou os produtos.

Caso Prático 2

Uma utente do sexo feminino, com cerca de 45 anos, desloca-se à farmácia e pede ajuda porque o seu filho, de 14 anos, vai acampar pela primeira vez e tem muito medo de que este seja picado por muitos insetos, pois quando é picado ele tem a tendência de se coçar bastante.

Expliquei que havia dois tipos de produtos para a questão das picadas dos insetos: os produtos de prevenção e os para acalmar as picadas já existentes.

Para prevenção das picadas recomendei as duas opções que considerava mais práticas: as pulseiras repelentes da Aposán® e o *spray* Previpiq®.

Para acalmar a comichão e irritação da pele após as eventuais picadas que pudessem surgir, recomendei o Calmiderm®, um produto em forma de gel constituído por produtos naturais que possuem propriedades anti-inflamatórias (calêndula e camomila) e antipruriginosas (mentol). Expliquei que outra característica benéfica deste produto era poder ser utilizado em situações de exposição solar. Adicionalmente, recomendei um cuidado calmante para a pele, como o creme Pruriced da Uriage®.

A utente ouviu atentamente e no final questionou se não poderia utilizar o Fenistil® gel que tinha lá em casa para as picadas. Disse para ter atenção ao prazo de validade após abertura do produto e, se estivesse conforme, poderia utilizar, mas apenas durante a noite ou em zonas não expostas ao sol, pois o Fenistil® tem a particularidade de fazer reação ao sol.

A utente agradeceu os meus aconselhamentos e levou os produtos.

Caso Prático 3

Um utente do sexo masculino, com cerca de 40 anos, chega à farmácia com o intuito de pedir ajuda porque a filha, de 13 anos, está a passar por uma crise de adolescência e puberdade e começaram a aparecer-lhe borbulhas na testa.

Perguntei há quanto tempo surgiram e se já era comum fazer algum tipo de cuidado de higiene da pele facial. Respondeu que surgiram há cerca de dois meses, mas que atualmente estavam em maior quantidade e algumas com sinal de infeção. Relativamente aos cuidados de pele, não tinha nenhum em específico.

Comecei por explicar que a acne, principalmente na fase da adolescência, é complicada de controlar porque está muito associada a fatores hormonais propícios da idade. No entanto, havia algumas opções para evitar que aparecesse em tanta quantidade e para tentar regular o nível de oleosidade e sebo da pele, que conduzem ao surgimento de borbulhas.

Expliquei que a melhor metodologia para começar uma rotina de pele seria começar pela limpeza da mesma com um gel adequado ao tipo de pele, seguido de um creme hidratante e um protetor solar. Recomendei o gel de limpeza da gama Effaclar da LaRoche-Posay®, o creme 3-regul da gama Hyséac da Uriage® e o protetor solar FusionWater da ISDIN®, e expliquei que o gel e o creme deveriam ser utilizados de manhã e à noite e comentei sobre a importância de se utilizar protetor solar todos os dias.

Adicionalmente, aconselhei a higienizar o telemóvel e a utilizar uma toalha destinada apenas para o rosto, de forma a evitar a acumulação de impurezas externas no rosto.

O utente aceitou as minhas recomendações.

Caso Prático 4

Um utente do sexo masculino, cerca de 20 anos, chega à farmácia a pedir Imodium® porque durante a noite teve episódios de diarreia.

Perguntei se a diarreia estava associada a febre, tremores ou se tinha sangue e respondeu-me que não a todas as opções.

Comecei por explicar que o que normalmente acontece é a instalação de um agente patogénico no nosso organismo e que a diarreia é um mecanismo de defesa para que ele seja expulso convenientemente. Devido a isto, o Imodium® seria uma opção a considerar em casos de diarreia incontrolável e que o utente tivesse um compromisso muito importante e que não pudesse ir à casa de banho durante algum tempo, dado que a loperamida, constituinte ativo do Imodium®, se liga a recetores da parede intestinal inibindo a libertação de acetilcolina e prostaglandinas, aumentando o tempo de trânsito intestinal e reduzindo o peristaltismo [6]. Tendo em conta os efeitos do Imodium®, a saída do agente patogénico será também impedida.

Tendo isto em consideração, aconselhei a toma do LenoDiar® adulto, um produto que não impede a diarreia, apenas torna as fezes mais consistentes e, conseqüentemente, menos frequentes, permitindo um tratamento eficaz e seguro da diarreia, sem nunca a travar completamente. Adicionalmente, e de forma a impedir a desidratação, aconselhei a toma de HidraRapid®, que são saquetas de sais de reidratação muito utilizadas e recomendadas em situações de perda excessiva de água e sais como é o caso da diarreia.

O utente aceitou as minhas recomendações.

Caso Prático 5

Uma utente do sexo feminino, com cerca de 35 anos, chega ao balcão da farmácia e conta que no dia anterior estivera na praia o dia todo e que de noite se apercebeu que tinha a pele queimada em várias zonas do corpo, e que passou a noite com muito calor. Questionei se tinha tido episódios de febre ao que me respondeu que não. Quando questionei se tinha colocado algo na queimadura disse que aplicara um creme hidratante após o banho. Pedi para verificar as zonas afetadas e verifiquei que não tinham qualquer tipo de bolha ou edema.

Recomendei que colocasse Calmidine® nas zonas afetadas e que fosse reaplicando ao longo do dia, até sentir melhoras nas queimaduras. Adicionalmente, recomendei a colocação de água termal para aliviar o ardor e o calor que sentiu durante a noite e aconselhei a hidratação da pele com o gel refrescante de aloe vera da Babe®.

Aconselhei ainda o aumento da ingestão de água para evitar a desidratação consequente da queimadura solar, a evitar a exposição solar das zonas afetadas durante os próximos dias e a tomar banhos mais curtos e de água um pouco mais fria.

Referi ainda que, no próximo episódio de exposição solar, deveria colocar protetor solar com fator de proteção 50+ reaplicando-o de 2 em 2 horas, utilizar chapéu e evitar as horas de maior calor (entre as 11h e as 17h).

A utente aceitou as minhas recomendações.

4. Conclusão

Findas as 670 horas de estágio na FSC, considero e reconheço que foi uma experiência importantíssima para o meu percurso profissional, dado ter vivido quatro meses intensos de aprendizagem e novas vivências que me moldaram como futura farmacêutica e profissional de saúde.

É com grande apreço que recordo todos os profissionais com quem contactei, principalmente por terem sido exemplo e por todos os ensinamentos que me transmitiram. Neste estágio tive a felicidade de experienciar a importância que o farmacêutico comunitário tem junto da população, bem como compreender a influência positiva que podemos ter na vida do utente que se desloca à farmácia.

Todas as competências, tanto a nível de trabalho de *backoffice* e logística, como a nível de atendimento e relação interpessoal com os utentes, foram cruciais para o meu desenvolvimento pessoal e profissional. Foi também bastante importante compreender que a

aquisição de conhecimentos é algo contínuo e, principalmente na área de Farmácia Comunitária, é crucial os farmacêuticos estarem atualizados e em constante aprendizagem.

Em suma, concluo que o estágio na FSC foi uma mais-valia para o meu futuro, contribuindo para sair uma profissional mais enriquecida tanto a nível pessoal como profissional. Resta-me agradecer a todos com quem trabalhei nestes 4 meses, principalmente à Dra. Ana Rita Pereira e Dra. Rita Santos, que me acompanharam de forma mais próxima durante este período.

Referências Bibliográficas

- [1] Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos - **Regulamento n.º 1015/2021**. 20 de dezembro de 2021. Diário da República n.º 244/2021 – 2 série.
- [2] **Portaria n.º 224/2015**, de 27 de julho. Diário da República n.º 144/2015 – I Série, 5037-5043. Ministério da Saúde.
- [3] **MAPA** - Monitorização Ambulatória da Pressão Arterial - CUF. [Consultado a 9 de agosto de 2023]. Disponível em: <https://www.cuf.pt/marcacoes/exames/cardiologia-mapa-monitorizacao-ambulatoria-da-pressao-arterial>
- [4] **Valormed Institucional** - Homepage. [Consultado a 9 de agosto de 2023]. Disponível em: <https://valormed.pt/>
- [5] **Portaria n.º 594/2004**, de 2 de junho. Diário da República n.º. 129/2004 - I Série B, 3441-3445. Ministério da Saúde.
- [6] **Resumo de Características do Medicamento** – Imodium. [Consultado a 1 de agosto de 2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>

PARTE III

Monografia

“Terapêutica Anticoagulante Oral e sua Monitorização”

Índice de Figuras e Tabelas

Figura 1 - Cascata de Coagulação	39
Figura 2 - Regulação da Coagulação	41
Figura 3 - Como proceder em caso de hemorragia num doente que toma NOACs	48
Figura 4 - Fatores que influenciam a escolha do anticoagulante	49
Figura 5 - Ajustes de doses dos NOACs para diferentes valores de CLCr – Rivaroxabano (esquerda) e Edoxabano (direita).....	58
Figura 6 - Ajustes de doses dos NOACs para diferentes valores de CLCr – Apixabano ...	59
Figura 7 - Ajustes de doses dos NOACs para diferentes valores de CLCr – Dabigatran	59
Tabela 1 - Fatores de Coagulação e respetivo nome descritivo	38
Tabela 2 - Como fazer a transição entre os NOACs e AVKs	50
Tabela 3 - Vantagens e Desvantagens dos NOACs em relação aos AVKs	52
Tabela 4 - Ponto de Situação e como proceder para ajuste de dose de varfarina	55

Lista de Abreviaturas

4F-PCC - Protrombina Concentrada

APC - Proteína C Ativada

aPTT - Tempo de Tromboplastina parcial ativado

AVC - Acidente Vascular Cerebral

AVK - Antagonistas da Vitamina K

CLCr - Clearance da Creatinina

CPS - Child-Pugh Score

CYP3A4 - Citocromo 3A4

CYP450 - Citocromo 450

dTT - Tempo de Trombina Diluído

ECA - Teste Cromogénico de Ecarina

ECT - Tempo de Ecarina

FA - Fibrilhação Auricular

FANV - Fibrilhação Auricular Não-Valvular

FVW - Fator de Von Willebrand

gp-P - Glicoproteína-P

HBPM - Heparinas de Baixo Peso Molecular

INR - International Normalized Ratio

ISI - Índice da Sensibilidade Internacional

NOAC - Anticoagulantes Orais Não antagonistas da Vitamina K

RCM - Resumo de Características do Medicamento

SNS - Sistema Nacional de Saúde

TEV - Tromboembolismo Venoso

TP - Tempo de Protrombina

TT - Tempo de Trombina

TTR - Time in Therapeutic Range

Resumo

Os anticoagulantes orais são fármacos muito prescritos atualmente e com uma elevada variabilidade de resposta individual. É cada vez mais crucial serem prescritos tratamentos que não afetem a qualidade de vida dos doentes, contribuindo para que consigam facilmente seguir com o que foi proposto.

Havendo cada vez mais necessidade de se compreender se os fármacos anticoagulantes escolhidos são os mais indicados, é fundamental que existam ferramentas e profissionais que os consigam avaliar e acompanhar.

Ao longo desta monografia, estudaram-se as características principais dos anticoagulantes orais que existem, atualmente, comercializados em Portugal, bem como as soluções que existem para monitorização da terapêutica dos mesmos.

Esta monitorização é importante para verificar se estão a fazer efeito pretendido, para perceber qual a probabilidade de ocorrência de efeitos secundários bem como se estão a ser seguros para os doentes.

Para além disso, estudou-se qual a importância do farmacêutico, na qualidade de profissional de saúde, para auxiliar estes doentes ao longo da terapêutica e qual o impacto que estes podem ter na adesão da mesma.

Palavras-Chave: Anticoagulantes orais, Monitorização, Papel do Farmacêutico, Terapêutica Anticoagulante, Varfarina, NOACs.

Abstract

Oral anticoagulants are widely prescribed drugs nowadays, with a high variability in individual response. It is increasingly crucial to prescribe treatments that do not affect patients' quality of life, allowing them to easily adhere to the proposed regimen.

With a growing need to understand if the chosen anticoagulant drugs are the most suitable, it is essential to have tools and professionals capable of evaluating and monitoring them.

Throughout this document, the main characteristics of oral anticoagulants currently available in the portuguese market were studied, as well as the existing solutions for monitoring their therapy.

This monitoring is important to verify if they are achieving the intended effect, to assess the probability of side effects, and to understand whether they are safe for the patients.

Additionally, the role of the pharmacist as a healthcare professional was studied in assisting these patients throughout the therapy, and the impact they can have on treatment adherence.

Keywords: Oral Anticoagulants, Monitoring, Role of the Pharmacist, Anticoagulant Therapy, Warfarin, NOACs.

I. Introdução

A terapêutica anticoagulante é uma área que tem estado em crescimento com o passar dos anos, havendo estudos constantes e procura de novas soluções para os problemas que se verificam, tendo em conta as opções disponíveis até à data.

Sendo uma área com utilização crescente quer em Portugal quer no resto do mundo, consequência da existência de muitos doentes abrangidos com esta terapêutica, surge a necessidade de se conseguir controlar mais facilmente os efeitos destes fármacos nos doentes: seja os benéficos seja os nefastos.

Como consequência destes fármacos poderem proporcionar hemorragias (por excesso de dose de anticoagulante) ou coágulos (por falta de anticoagulante) muito rapidamente, existe cada vez mais o risco da não adesão à terapêutica.

Como medida de combate à crescente não adesão, surge cada vez mais a necessidade de aumentar o acompanhamento dos doentes que estão sujeitos a terapêutica com anticoagulantes, nomeadamente ao surgirem métodos e estratégias de monitorização destes fármacos.

O farmacêutico, como profissional de saúde presente na vida de muitos doentes, irá ter um papel fundamental no futuro da melhoria desta monitorização, contribuindo para o aumento da qualidade de vida destes doentes.

Esta monografia debruça-se sobre o estudo da monitorização dos anticoagulantes orais comercializados em Portugal, devido ao facto de estes serem os mais utilizados em ambulatório e dependerem mais da educação dos doentes para que os objetivos da terapêutica sejam alcançados.

2. História dos Anticoagulantes

2.1. Heparina

A história dos anticoagulantes, e da Heparina, remonta aos anos 20 do século passado, quando Jay McLean e William Henry Howell, um estudante de medicina e um fisiologista, descobriram uma substância anticoagulante que se encontrava no fígado. Batizaram-na com o nome de “Heparina”, que deriva do grego “Hepar” que significa fígado, local do organismo onde primeiramente foi descoberta ^[1], ^[2].

Após diversas dificuldades em isolar e purificar esta substância, só em 1935 é que se conseguiu purificar com sucesso e mais tarde verificou-se a sua presença noutras células, particularmente em mastócitos, que teve como consequência a melhoria de acesso à terapêutica com Heparina [1], [2].

Nos anos 90, foram desenvolvidas as heparinas de baixo peso molecular (HBPM), tendo algumas características diferentes das mais antigas, tais como um efeito anticoagulante mais previsível e um tempo de duração de ação mais alargado [1], [2].

Atualmente são utilizadas em meio hospitalar, via injetável, em casos em que o doente está já há muito tempo acamado, quando existe um elevado risco de desenvolvimento de coágulos sanguíneos ou para prevenção da formação dos mesmos derivados, por exemplo, de procedimentos cirúrgicos. Tem um rápido início de ação e, por isso, é utilizada em situações de emergência. Deve, no entanto, como todo o fármaco anticoagulante, ser monitorizado de forma correta [3].

2.2. Varfarina

Por volta dos mesmos anos 20 do passado século, na região norte dos Estados Unidos e Canadá começaram a morrer várias criações de gado, e a causa de morte era comum a todas: hemorragias descontroladas. Depois de muitos estudos sobre estas mortes inexplicáveis, uma equipa de veterinários descobriu uma substância que se encontrava na flora do espaço onde os animais se encontravam, que mais tarde foi identificada e denominada de Dicumarol, derivado da oxidação das cumarinas presentes na flora [1], [4].

O Dicumarol foi bastante estudado e foi por volta da década de 30 que Karl Link identificou que esta substância tinha atividade anticoagulante ao interferir com a vitamina K, um interveniente altamente essencial na coagulação sanguínea. O poder inibitório do Dicumarol para com a Vitamina K levava às hemorragias intensas, porque estes compostos têm muita semelhança estrutural. Tendo acesso a esta informação, o interesse passou por encontrar compostos com atividade semelhante ao Dicumarol, mas que fossem mais estáveis e seguros, dado que este último possui efeitos secundários variáveis e imprevisíveis [1], [4], [5].

Surge então, no ano de 1948, a Varfarina, que tinha vantagens sobre os anticoagulantes da altura (Heparina e Dicumarol) por ter mais biodisponibilidade oral e uma solubilidade em água maior. Era inicialmente utilizada como raticida, mas Dwight Eisenhower, presidente dos Estados Unidos, sofreu um enfarte do miocárdio e os médicos resolveram administrar-lhe Varfarina e, desde então, foi aprovada para uso humano em 1954 [1], [6].

O uso da Varfarina revolucionou o mundo dos anticoagulantes, dado ser o primeiro administrado por via oral, e foi prescrito para milhares de doentes como forma de tratamento e prevenção de trombozes, embolismo pulmonar e fibrilhação auricular [1]. [6].

Atualmente, em Portugal, comercializa-se pelo nome Varfine[®], com a dosagem de 5mg, sendo o titular da autorização de introdução no mercado (AIM) a Teofarma, S.r.l. [7].

2.3. Acenocumarol

Assim como a Varfarina, o Acenocumarol é um derivado das cumarinas e funciona como antagonista da vitamina K. Está comercializado em Portugal desde 2007, pelo nome Sintrom[®], 4mg [8].

2.4. Anticoagulantes orais não antagonistas da vitamina K

Esta classe de anticoagulantes veio revolucionar a área da anticoagulação e, em Portugal, encontram-se em comercialização o Dabigatran, o Rivaroxabano, o Apixabano e o Edoxabano. A estratégia de desenvolvimento dos anticoagulantes orais não antagonistas da vitamina K (NOACs) foi inibir-se seletivamente um fator da coagulação, mais concretamente a trombina e o fator Xa ativado. O objetivo era a obtenção de fármacos com menos necessidade de monitorização, com farmacocinéticas e farmacodinâmicas previsíveis e uma margem terapêutica maior [9].

O Dabigatran está comercializado em Portugal com o nome comercial Pradaxa[®], com as dosagens 75mg, 110mg, 150mg, em cápsula e 20mg, 30mg, 40mg, 50mg, 110mg, 150mg em granulados revestidos [10].

Em 2008 foi autorizada a comercialização em Portugal do Rivaroxabano com o nome comercial Xarelto[®], com a dosagem de 10mg. Atualmente é comercializado nas dosagens de 2,5mg, 10mg, 15mg e 20mg sob a forma de comprimido revestido por película e 1mg/ml sob a forma de granulado para suspensão oral [11].

O Apixabano está comercializado em Portugal desde 2011 com o nome de Eliquis[®], com a dosagem de 2,5mg e atualmente também existe a dosagem de 5mg [12].

O Edoxabano está comercializado em Portugal desde 2015 com o nome comercial Lixiana[®]. Atualmente estão disponíveis as dosagens de 15mg, 30mg, 60mg [13].

3. Hemostase

Os conceitos em torno de anticoagulação e fármacos anticoagulantes relacionam-se com um mecanismo fisiológico bastante importante que necessita de ser explicado: a Hemostase.

O fenómeno “Hemostase” corresponde à capacidade do nosso organismo parar uma hemorragia, sendo este um processo complexo e organizado e que contém diversos intervenientes. Em condições de hemóstase o nosso organismo é capaz de fazer um equilíbrio entre a formação de coágulos e a sua destruição. Este mecanismo é consequência de uma coordenação entre as plaquetas, o endotélio vascular, o sistema fibrinolítico e a cascata de coagulação ^{[14]-[16]}.

A Hemostase pode ser dividida em 3 passos sequenciais: a Hemostase primária, secundária e terciária, sendo que a vasoconstrição, a coagulação e a fibrinólise são mecanismos fundamentais ao longo destas fases ^{[14], [16], [17]}.

Hemostase primária:

A Hemostase primária consiste num mecanismo de defesa do nosso organismo quando um vaso sanguíneo se danifica (ratura ou corte). Existe então uma resposta de vasoconstrição pelo músculo liso do vaso sanguíneo lesado e dos adjacentes, ocorrendo um decréscimo no fluxo de sangue no local ^{[16]-[18]}.

Quando ocorre a vasoconstrição as células endoteliais são automaticamente ativadas, levando a uma secreção do fator de Von Willebrand (FVW) que recrutará as plaquetas para a zona do endotélio que está danificada ^{[14], [16], [18]}.

As plaquetas passam a ter um papel fundamental através dos mecanismos de adesão, ativação, agregação. A adesão consiste na ligação das plaquetas ao colagénio do vaso sanguíneo danificado, e o FVW faz de intermediário neste procedimento sendo um verdadeiro catalisador do mesmo. Consequência da adesão plaquetária é o processo de ativação, em que existe uma mudança na forma das plaquetas, formando-se extensões dendríticas que têm como objetivo aumentar a superfície de adesão das mesmas ao endotélio. Para além disso, ocorre uma mudança nos fosfolípidos das membranas das plaquetas ativadas, que promovem o recrutamento de fatores de coagulação para a área afetada ^{[14], [16], [18]}.

Um passo crucial na ativação das plaquetas é o fenómeno do “inside-out”, que consiste na exposição da glicoproteína IIb/IIIa resultando num aumento da facilidade de adesão do FVW e do fibrinogénio para as plaquetas. Assim que esta glicoproteína se liga ao FVW ou ao

fibrinogénio, ela está apta para se ligar a outra plaqueta, possibilitando a formação de agregados de plaquetas. Isto acontece porque certas substâncias são segregadas, que recrutarão mais plaquetas para o local pretendido. O ponto final deste desencadeamento de processos é a formação de um coágulo estável de plaquetas, também denominado tampão hemostático [17].

Hemostase secundária:

O processo da cascata da coagulação é iniciado com a interação de dois sistemas: o extrínseco e o intrínseco. A cascata da coagulação tem como intervenientes diversos fatores de coagulação que se encontram discriminados na Tabela I.

Tabela I - Fatores de Coagulação e respetivo nome descritivo. (Adaptado de “*Overview of the coagulation system*”) [18].

Fatores de Coagulação	Nome descritivo
Fator I	Fibrinogénio
Fator II	Protrombina
Fator III	Fator tecidular
Fator IV	Cálcio
Fator V	Proacelerina ou Fator Lábil
Fator VII	Proconvertina ou Fator estável
Fator VIII	Fator antihemofílico A
Fator IX	Fator antihemofílico B ou Fator Christmas
Fator X	Fator de Stuart-Prower
Fator XI	Antecedente da tromboplastina plasmática
Fator XII	Fator de Hageman
Fator XIII	Fator estabilizador da fibrina

O sistema extrínseco é ativado quando existe dano tecidular, conduzindo à libertação do fator tecidular, que, combinado com o fator VII da cascata, forma um complexo que ativará o fator de coagulação X [9], [19].

O sistema intrínseco é iniciado quando as células sanguíneas entram em contacto com uma superfície desconhecida ou quando o endotélio dos vasos sanguíneos é danificado. Em consequência, surge a ativação do fator XII que, conseqüentemente, conduz à ativação dos fatores XI, IX e VIII. Assim, forma-se o complexo IXa-VIIIa que catalisa a ativação do fator X (Xa) [9], [15], [19], [20].

Entende-se então, que os dois sistemas (intrínseco e extrínseco) convergem aquando da formação do fator Xa. Este converte a protrombina (fator II) na trombina (fator IIa), que conduz à alteração da solubilidade do fibrinogénio (de solúvel para insolúvel), permitindo assim a formação de coágulos sanguíneos [9], [15], [19].

Hemostase terciária:

Quando o dano é reparado, o coágulo já não é necessário e por isso deve ser removido para evitar possíveis efeitos secundários. O nosso organismo tem a capacidade de o eliminar através do processo de fibrinólise que consiste na formação da Plasmina, uma proteína capaz de quebrar as ligações da fibrina, formando fragmentos solúveis que resultam no normal fluxo sanguíneo [19]. [20].

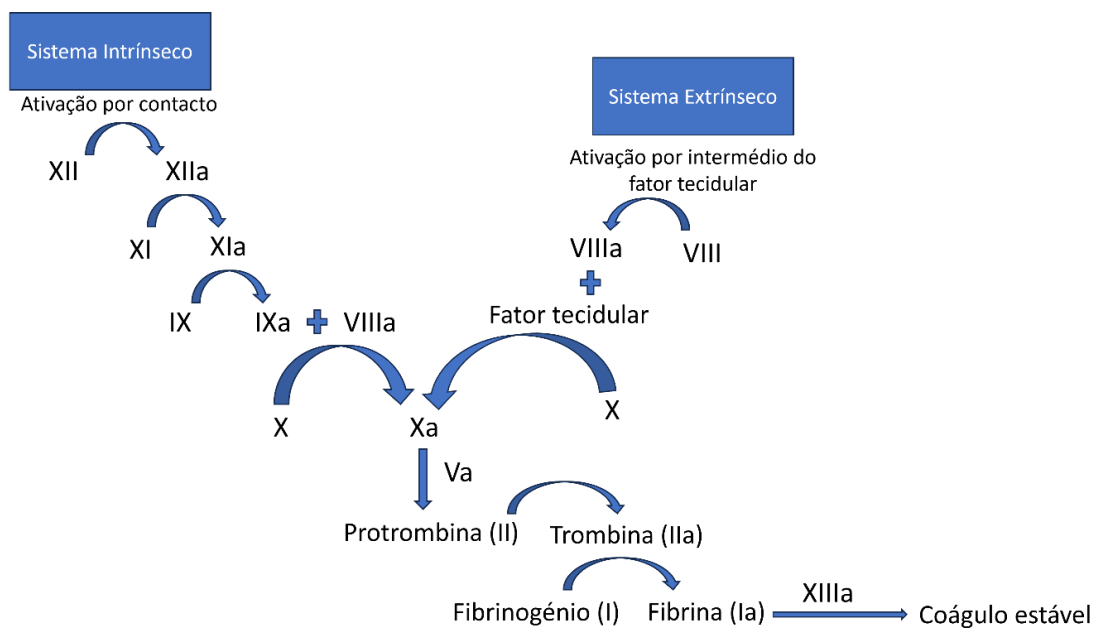


Figura I - Cascata de Coagulação. (Adaptado de “Anticoagulation Drug Therapy: A Review”) [20]

4. Causas que levam à terapêutica anticoagulante

Um dos riscos da desregulação da Hemostase é a possibilidade de se originarem grandes quantidades de trombina, levando a possíveis trombozes. Para evitar esta consequência, utilizam-se os anticoagulantes de forma a evitar a formação dos coágulos sanguíneos.

O tromboembolismo venoso (TEV), que corresponde a embolismo pulmonar e trombose venosa profunda, tem uma elevada taxa de incidência de mortalidade. Além disso, um doente que tenha um episódio de TEV tem grandes probabilidades de ter episódios recorrentes. Os trombos e os êmbolos diferem no facto de que os primeiros são coágulos que se formam localmente e os últimos são trombos que se deslocaram ao longo do sistema circulatório, podendo chegar, por exemplo, ao cérebro e levar à oclusão de um vaso sanguíneo, seja parcial ou total [21].

A Fibrilhação Auricular (FA), patologia associada a arritmia cardíaca, aumenta o risco de enfarte e morte, sendo um fator de risco para o acidente vascular cerebral (AVC) [9]. Esta patologia pode ter como consequência a formação de coágulos sanguíneos e, como prevenção, são utilizados os fármacos anticoagulantes para evitar possíveis formações de trombos indesejáveis [22].

Para além disso há certas cirurgias ou doentes com válvulas mecânicas no coração que fazem terapêutica anticoagulante de forma a evitar a formação de coágulos [21].

5. Diferentes Tipos de Anticoagulantes

5.1. Naturais/Fisiológicos

Como referido anteriormente, compreende-se que para que o nosso sistema anticoagulante esteja em perfeito funcionamento, o fenómeno de Hemostase tem de funcionar corretamente que não ocorra nem hemorragias nem formação de coágulos, em excesso. Para isso existem substâncias pro-coagulantes e anticoagulantes, de forma a controlar a formação de trombina em excesso no local da lesão [17], [18].

Tais substâncias são:

1. Antitrombina

Esta substância é o principal inibidor da trombina, é uma serina protease que se liga à trombina e inibe-a, assim como aos fatores IXa, Xa, XIa e XIIa. A sua atividade é estimulada pela presença de heparina, anticoagulante natural também falado anteriormente, presente em várias células, tais como os mastócitos [16]-[18].

2. Inibidor do Fator Tecidual

É produzido pelas células endoteliais e atua como um inibidor natural do sistema extrínseco da cascata de coagulação, ao inibir o complexo Fator tecidual-VIIa. Este bloqueio intervém também na inativação do fator X e bloqueio dos restantes passos da cascata [16]-[18].

3. Proteínas C e S

A proteína C é produzida no fígado sendo uma proteína dependente da vitamina-K. Esta proteína é ativada quando já não existe lesão tecidual e a trombina se liga a uma proteína que existe na superfície das células endoteliais (trombomodulina). Quando se forma esta ligação, a atividade da trombina é alterada, adquirindo propriedades

anticoagulantes. O complexo é assim um ativador da proteína C, que irá inibir a atividade dos fatores Va e VIIIa, com a ajuda do seu cofator, a proteína S [16]–[18].

Na Figura 2 encontram-se representados os mecanismos fisiológicos da anticoagulação. Assim como explicado anteriormente, a trombomodulina está presente em células endoteliais íntegras. Se a trombina se liga a esta, vai ativar a proteína C. A proteína C ativada (APC) e a proteína S vão formar um complexo que inativa os fatores Va (Vi) e VIIIa (VIIIi), regulando negativamente o sistema da coagulação.

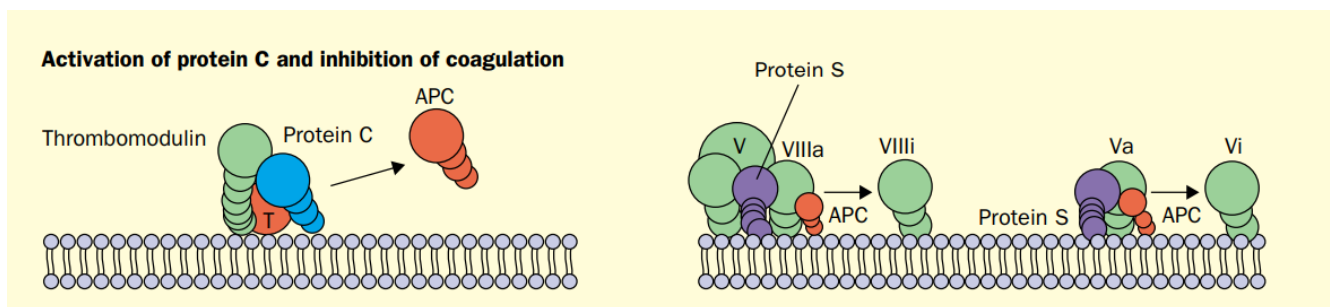


Figura 2 - Regulação da Coagulação. (Adaptado de “Blood Coagulation”) [16]

5.2. Farmacológicos

5.2.1. Antagonistas da Vitamina K

Os Antagonistas da Vitamina K (AVK) são a classe de anticoagulantes utilizada há mais tempo em todo o mundo e, apesar de atualmente já existirem outras opções substitutas, continuam a ser a escolha maioritária devido, principalmente, ao reduzido custo relativamente aos NOACs e, também, pelos largos anos de experiência [23].

A hidroquinona, forma reduzida da vitamina K, é um cofator na carboxilação de proteínas dependentes de vitamina K, como os fatores II, VII, IX e X e proteínas C e S. Após a carboxilação, a vitamina K volta à sua forma reduzida através da epoxirredutase da vitamina K [9].

Os AVK atuam, assim, inibindo a epoxirredutase da vitamina K, impedindo que a vitamina K volte à sua forma reduzida e que consiga ser cofator das proteínas de coagulação.

Os fármacos comercializados em Portugal que fazem parte desta classe são a Varfarina e o Acenocumarol, sendo que este último se considera pouco utilizado em relação à Varfarina.

A Varfarina está indicada para a profilaxia e terapêutica de TEV em doentes com fatores de risco, incluindo pós-operatórios, com fibrilhação auricular ou submetidos a plastia valvular [7]. [20].

a) Mecanismo de Ação

A Varfarina é um antagonista da vitamina K, que atua ao bloquear a Vitamina K epoxidoreductase e, conseqüentemente, prevenindo a ativação dos fatores de coagulação que são dependentes da vitamina-K: fator II, VII, IX e X. Para além destes fatores, a vitamina K também é muito importante para ativar duas proteínas que atuam no processo da coagulação: a C e a S [24]. [25].

Os AVKs têm um efeito inicial pró-trombótico transitório, porque bloqueiam as proteínas C e S (como anteriormente explicado, com atividade anticoagulante), seguindo-se um efeito anti-trombótico através da inibição dos fatores II, VII, IX e X [24]. [25].

b) Efeitos secundários

A Varfarina apresenta diversos efeitos adversos, sendo este um fator a ter cada vez mais em conta antes de se iniciar a terapêutica com este anticoagulante. Este fármaco pode conduzir a hemorragias bastante significativas, tais como intracranianas e gastrointestinais. De referir que, existem doentes que são mais suscetíveis a ter estes efeitos mais frequentemente e a sua intensidade varia de indivíduo para indivíduo. Tendo este facto em consideração, é necessário haver um ajuste de dose individualizado para que estes riscos sejam minimizados ao máximo. Além disto, devemos educar os doentes para o procedimento correto nos casos de pequenos cortes, lesões e hemorragias [26].

Existe também, em alguns casos, a possibilidade de ocorrer “purple toe syndrome”, conhecido como uma necrose da pele que é induzida pela toma de Varfarina. Desenvolve-se quando um pequeno vaso sanguíneo na pele é bloqueado, levando a um decréscimo do fluxo sanguíneo naquela área e, conseqüentemente, a dano nos tecidos. Tipicamente este fenómeno ocorre nos dedos, mas poderá ocorrer em qualquer uma das áreas do corpo [26]. [27].

Normalmente esta síndrome desenvolve-se cerca de 3 a 8 semanas após iniciar a terapêutica com a Varfarina, sendo que os mecanismos que levam a este acontecimento ainda não estão claros, no entanto sabe-se que é um somatório de fatores. Entre estes fatores estão a inibição dos fatores II, VII, IX, e X e das proteínas C e S, como falado anteriormente, estando a explicação na diferença dos tempos de semivida destes intervenientes. As proteínas naturalmente anticoagulantes, C e S, têm uma semivida de 8 e 24h respetivamente, enquanto os fatores de coagulação II, VII, IX, e X têm semividas de 50h, 6h, 24h e 36h, respetivamente. Ou seja, estando as proteínas inativadas antes da maioria dos fatores de coagulação, leva ao efeito pró-trombótico inicial, referido nos capítulos anteriores, com o risco de se poder desenvolver pequenos coágulos, o que pode levar a isquémia dos tecidos [24].

O risco de necrose aumenta se o doente sofrer de deficiência nas proteínas C ou S, dado que estas proteínas têm um papel crucial na regulação da coagulação [27].

O tratamento passa por descontinuar a Varfarina da terapêutica e incluir um novo anticoagulante [26].

c) Características farmacocinéticas e farmacodinâmicas

É fundamental conhecerem-se as características tanto farmacocinéticas como farmacodinâmicas dos fármacos, para que se possa gerir a terapêutica da forma mais correta.

A Varfarina é metabolizada no fígado e tem um tempo de semivida de cerca de 35h-45h, ou seja, demora algum tempo a fazer efeito. No entanto, como o seu tempo de semivida é tão extenso, consegue-se gerir melhor se houver algum esquecimento de toma [9].

A suscetibilidade a interações deste fármaco pode ser explicada pelo facto de ser metabolizado no fígado pelo conjunto de enzimas do citocromo P450 (CYP450), que está presente no metabolismo de muitos fármacos, ou pela alta ligação às proteínas plasmáticas. Alterações nos genes das enzimas hepáticas podem levar a resultados inesperados na terapêutica, por aumentarem ou diminuírem os níveis de concentração plasmática da Varfarina [9]. [28].

O Acenocumarol apresenta um tempo de semivida um pouco mais curto, cerca de 8-24h, o que pode conduzir a um aumento na instabilidade da terapêutica [9].

5.2.2. Anticoagulantes Orais Não Antagonistas da Vitamina K

5.2.2.1. Dabigatrano

As indicações clínicas para o Dabigatrano são muito idênticas às da Varfarina, sendo maioritariamente utilizado como prevenção de TEV em adultos que foram submetidos a cirurgia da anca ou joelho.

As doses de 110mg e 150mg são também utilizadas para prevenção de AVC e formação de êmbolos em adultos com fibrilhação auricular não-valvular (FANV), com um ou mais fatores de risco associados [10]. [29]-[31].

a) Mecanismo de Ação

Como referido em capítulos anteriores, a trombina tem como função auxiliar a conversão para a forma ativa dos fatores V, VIII, IX e XIII e a conversão do fibrinogénio para fibrina. Para além disso, também participa na sinalização das plaquetas para o local da lesão do endotélio e, consequente formação de mais trombina e fatores de coagulação.

Sabendo este facto, considerou-se que a trombina seria um alvo terapêutico com bastante potencial, surgindo assim o Dabigatrano, que se liga reversivelmente ao local ativo da trombina e impede a ativação dos fatores de coagulação que dependem da trombina. Adicionalmente, o Dabigatrano ainda se consegue ligar à trombina quando esta já formou o complexo com a fibrina para que não ocorra a fibrinólise, ou seja, o Dabigatrano tem ainda potencial de favorecer a fibrinólise, de forma que não se formem coágulos sanguíneos^[29],^[30].

O Dabigatrano tem, no entanto, menos ação na agregação plaquetar que é mediada pela trombina e, por isso, não limita na sua totalidade as ações da trombina na coagulação^[30].

O pró-fármaco do Dabigatrano, o Dabigatrano etexilato, é administrado no organismo para que depois seja hidrolisado e transformado na sua forma ativa, Dabigatrano, com o auxílio de enzimas presentes no fígado e plasma. A escolha pelo pró-fármaco deve-se ao facto de este produzir um efeito farmacodinâmico previsível, ou seja, não existe a necessidade de se monitorizar diariamente^[29].

b) Efeitos Secundários

Apesar da ocorrência de hemorragias ser o efeito comum a todos os agentes anticoagulantes, demonstrou-se que a Varfarina apresenta uma maior frequência e gravidade de hemorragias que o Dabigatrano^[30].

A menor incidência de AVC no Dabigatrano pode estar relacionada com o facto de este preservar algumas funções da trombina, porque este apenas se liga ao canal ativo do fator IIa, não atuando com tanta intensidade na agregação plaquetar mediada pela trombina. Considerando todas estas razões, pensa-se que estas podem ser a explicação para que o volume de hemorragias cerebrais seja menor que na Varfarina^[30].

Um dos efeitos adversos que ocorre muitas vezes com o Dabigatrano, e que é uma das maiores causas de descontinuação da sua terapêutica, é a dispepsia. Pressupõe-se que os eventos gastrointestinais adversos tenham ocorrido em consequência da composição do Dabigatrano, que possui grânulos de ácido tartárico que aumenta o nível de acidez no estômago. Consequência desta diminuição de pH é a dispepsia ou, em certos casos, a hemorragia gastrointestinal^[31],^[32].

Uma das estratégias para diminuir a frequência destas hemorragias no trato gastrointestinal poderia ser a co-administração do Dabigatrano etexilato com fármacos inibidores da bomba de prótons, no entanto esta junção de fármacos reduz consideravelmente os níveis plasmáticos do Dabigatrano^[32].

5.2.2.2. Inibidores do fator Xa

Os NOACs que fazem parte deste grupo de fármacos são o Rivaroxabano, o Edoxabano e o Apixabano. Esta subclasse de anticoagulantes está indicada para a prevenção de TEV após cirurgias da anca e joelho e para prevenir a ocorrência de AVC em doente com FANV [11], [33].

a) Mecanismo de Ação

Os inibidores do fator Xa não vão atuar a nível da trombina, como o Dabigatran, mas sim a nível do fator Xa, que como explicitado anteriormente, tem uma função muito importante na ligação dos dois sistemas da coagulação: intrínseco e extrínseco. Além disso funciona como fator limitante para a produção de trombina, porque assim que o fator Xa é formado, inicia a conversão da protrombina em trombina, pelo complexo protrombinase.

Os diferentes inibidores do fator Xa vão ter ações distintas sobre estes sistemas. O Rivaroxabano vai inibir indiretamente a formação de trombina, sem, no entanto, ter efeito na que foi formada anteriormente, logo não tem efeito sobre as plaquetas [34], [35].

O Apixabano terá uma ação altamente seletiva e potente para o local ativo do fator Xa, inibindo a porção ligada ao coágulo e a livre, assim como a protrombinase. Isto tem como consequência diminuir indiretamente a agregação plaquetária dependente da trombina [35]–[37].

O Edoxabano tem como mecanismo de ação a inibição direta, reversível e muito seletiva do fator Xa. O seu efeito é apenas na porção livre do fator Xa e no complexo protrombinase [35].

b) Características farmacocinéticas e farmacodinâmicas dos NOACs

Esta classe de anticoagulantes apresenta bastantes diferenças no que concerne à biodisponibilidade que apresenta no organismo depois das tomas. O Dabigatran, que por ser uma molécula muito hidrofílica tem a sua absorção por via oral comprometida, teve de ser substituído pelo pró-fármaco, como referido anteriormente, como estratégia para aumentar a sua absorção e consequente biodisponibilidade. No entanto, apesar desta implementação, o Dabigatran continua a ser o NOAC com menos biodisponibilidade, tendo cerca de 6,5% [21], [38]. A biodisponibilidade do Apixabano é de cerca de 50% e a do Edoxabano é de 60% aproximadamente. Já no caso do Rivaroxabano, a sua biodisponibilidade está bastante dependente da toma simultânea com alimentos, consoante a dosagem. Para a dosagem de 10mg, a toma pode ser feita com ou sem alimentos dado que a biodisponibilidade está entre os 80%-100%, mas para as dosagens acima (15mg e 20mg) recomenda-se a toma concomitante com alimentos, visto aumentar a biodisponibilidade para aproximadamente 100% [21], [38].

No que concerne a transportadores, todos os NOACs são substratos da glicoproteína-P (gp-P), presente na membrana do intestino, que irá ter uma ação muito preponderante na biodisponibilidade dos mesmos. Tendo isto em consideração, é importante ser-se cuidadoso para evitar a toma simultânea de NOACs com fármacos que sejam inibidores ou indutores deste transportador, porque podem aumentar ou diminuir, respetivamente, a concentração plasmática destes anticoagulantes [21], [38], [39].

A nível hepático, os mais dependentes das isoenzimas CYP3A4 são o Rivaroxabano e o Apixabano, sendo que não é recomendada a toma com inibidores destas enzimas assim como se deve ter muito cuidado com os indutores. No caso do Dabigatrano, devido ao facto do conjunto de isoenzimas não ter interferência na eliminação deste, não há necessidade de precaução com os fármacos referidos anteriormente. Para o Edoxabano, a interferência é “menor” [21], [35], [38].

Quando falamos de excreção renal dos NOACs, o fármaco que mais se destaca é o Dabigatrano, com cerca de 80%. Relativamente ao Rivaroxabano, Edoxabano e Apixabano, os valores da excreção renal situam-se, aproximada e respetivamente, nos 35%, 50% e 27%. Compreende-se, então, que no geral todos dependem da função renal para efetuarem o seu ciclo de vida de forma correta [21], [35], [40].

6. Antídotos

6.1. Antídotos para AVK

Por vezes existe a necessidade de reverter os efeitos dos anticoagulantes que fazem parte do esquema terapêutico dos utentes. Esta possibilidade torna-se real quando é necessário serem sujeitos a cirurgia ou em caso de hemorragia grave.

A administração de vitamina K como forma de reverter a hemorragia é um método utilizado quer a hemorragia seja considerada de baixo risco quer seja considerada de elevado risco para o indivíduo. No entanto, para os casos em que a hemorragia é bastante grave, a administração da vitamina K não é considerada suficiente e, por isso, deve ser complementada [41].

O plasma, há décadas atrás, era a opção utilizada para se obter o efeito reverso dos anticoagulantes, no entanto, atualmente sabe-se que não será a melhor opção. Isto deve-se ao facto de reverter o International Normalized Ratio (INR) e os fatores de coagulação dependentes de vitamina K de forma lenta, demorando muito tempo até se obter os valores esperados. Existe ainda a possibilidade de nunca conseguir reverter e chegar aos valores de Hemostase, dependendo sempre da resposta individual de cada um. Para além disso, aliado ao

facto ser necessária a administração de uma quantidade considerável de plasma para que o efeito se observasse, tornava a retenção de líquidos uma possibilidade, bem como um aumento do risco de transmissão de doenças devido à necessidade de realização de transfusões [20]. [42].

Atualmente, têm sido realizados estudos que pretendem substituir o plasma por outro antídoto, que consiga reverter os valores de INR e dos fatores de coagulação dependentes da vitamina K. Tendo isto em consideração, começaram a fazer-se estudos com a protrombina concentrada (4F-PCC), que são concentrados de fatores de coagulação dependentes da vitamina K, já purificados, que podem ser administrados em pequeno volume dado que têm uma concentração de fatores cerca de 25x mais que o plasma. Todas estas características conduzem a um decréscimo dos valores de INR e a uma restauração dos fatores de coagulação dependentes da vitamina K [42].

Esta análise sugere que o tratamento com 4F-PCC é mais efetivo que o realizado com plasma, devido ao facto de rapidamente se restaurarem os fatores de coagulação que são dependentes da vitamina K, para valores hemostáticos [43]. Foi demonstrado que com o 4F-PCC existe uma maior percentagem de doentes a conseguir atingir níveis de INR maiores ou iguais a 1,5 em 30 minutos, assim como possibilita uma atividade dos fatores dependentes da vitamina K acima dos 50%. Contrastando com estes resultados, está o plasma, que foi menos eficaz na sua atividade de antídoto dos antagonistas da vitamina K [42].

6.2. Antídotos para NOACs

O uso de antídotos para reverter a ação dos NOACs deve ser usado no caso de ser necessária a intervenção cirúrgica urgente, em situações de hemorragias graves e abundantes ou ainda em casos de sobredosagem de fármacos [43].

Como uma característica dos NOACs é ter um tempo de semivida pequeno, a Hemostase é normalmente atingida entre as 12h-24h após se interromper a toma dos anticoagulantes, as cirurgias programadas não implicam, por isso, a toma de antídotos, mas as urgentes sim.

Há antídotos específicos para os NOACs, sendo o idarucizumab indicado para reverter o efeito do Dabigatran, o andexanet alfa indicado para os inibidores do fator Xa e a aripazina, um antídoto geral.

O idarucizumab, de nome comercial Praxbind[®], tem uma AIM aprovada em Portugal desde 2015, e é um anticorpo monoclonal humanizado utilizado como antídoto do Dabigatran, tendo uma elevada afinidade para o mesmo e conseguindo neutralizar facilmente o seu efeito

anticoagulante [43]–[47]. Após o tratamento com o idarucizumab pode reiniciar-se a terapêutica com o Dabigatrano 24h após a administração do anticorpo [44].

Para o caso dos anticoagulantes Rivaroxabano e Apixabano, que atuam na inibição direta do fator Xa, existe uma alternativa de antídoto que é o andexanet alfa, Ondexxya® com AIM aprovada em Portugal desde 2019, no entanto ainda não está em comercialização porque necessita de monitorização adicional para ser aprovado [43], [45], [46], [48], [49].

No caso da Aripazina, esta é uma molécula sintética, pequena, que foi desenvolvida com potencial para se ligar a HBPM, Dabigatrano e inibidores do fator Xa. Nos estudos desenvolvidos em animais revelou ter capacidade de reduzir a hemorragia e a atividade de todos os NOACs. No entanto, a Aripazina ainda está em estudos clínicos para posterior uso na clínica.

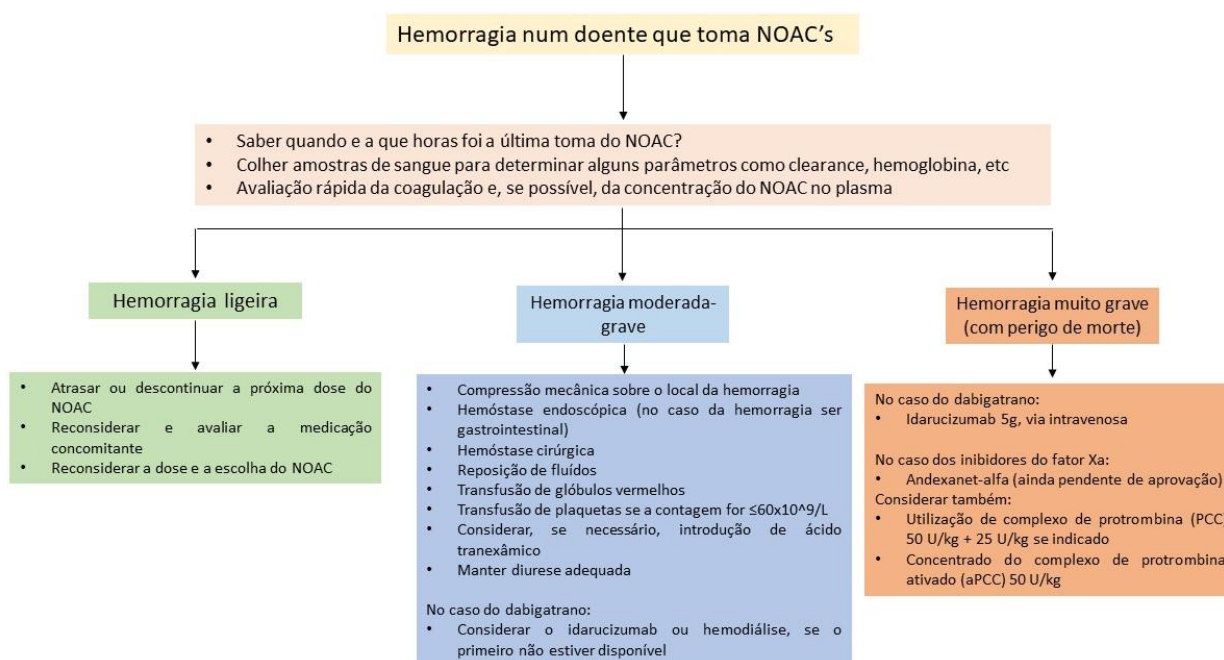


Figura 3 - Como proceder em caso de hemorragia num doente que toma NOACs. (Adaptado de “2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation”) [39]

7. NOACs vs AVKs

Antes de se escolher qual o anticoagulante ideal para determinado utente, deve-se ter em conta todas as características farmacocinéticas e farmacodinâmicas que distinguem uns fármacos de outros, assim como as características do próprio doente.

O primeiro critério a ser analisado será a situação clínica do doente a tratar, isto porque há condições que impossibilitam a escolha dos NOACs, existindo uma obrigatoriedade de

escolha dos AVKs: doente com prótese mecânica, trombose ventricular esquerda, clearance da creatinina (CLCr) <15mL/minuto (ou 30mL/minuto para o caso do dabigatrano), ou ainda em caso de estenose mitral reumática (moderada ou grave) [35], [50]. Adicionalmente, deve-se ter em conta que um doente com cancro não deve tomar nem AVKs nem NOACs [35], [40].

No caso de ser possível a administração de ambas as classes, NOACs e AVKs, deve ter-se em conta que a utilização de NOACs está associada a uma redução do risco de hemorragias cerebrais e redução de interações com alimentos e outros fármacos. Sendo assim, as “guidelines” indicam que se deve optar pelos NOACs. Esta decisão deve ter sempre em conta a condição clínica do doente e todo o seu histórico médico, bem como a análise de diversos parâmetros [35], [39].

A Figura 4 representa alguns fatores que podem influenciar a escolha de qual a classe de anticoagulantes a optar [50].

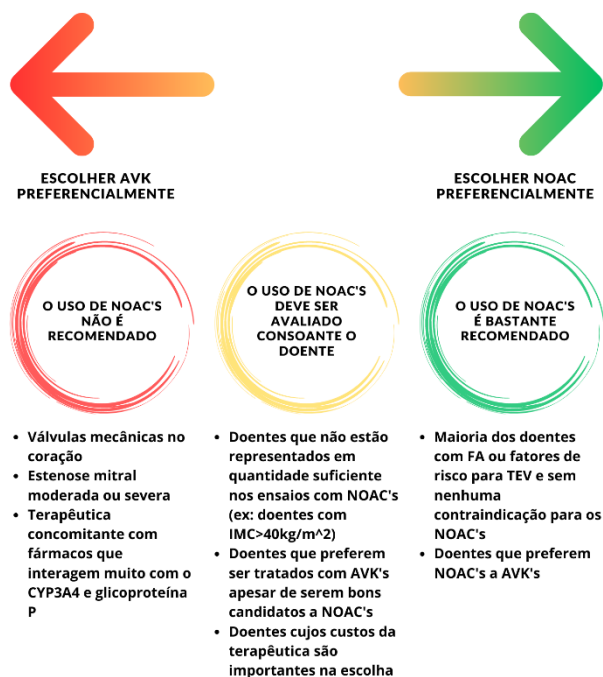


Figura 4 - Fatores que influenciam a escolha do anticoagulante. (Adaptado de “Is There a Role for Vitamin K Antagonist in the Management of Atrial Fibrillation in 2023?”) [50].

Tendo em conta o referido anteriormente, quando se reavalia a terapêutica anticoagulante, existem certas variáveis muito importantes que ditam se a mudança entre anticoagulantes faz sentido. Para isso, é preponderante prestar-se atenção ao estilo de vida do doente em questão, principalmente avaliar consumos de álcool e dieta, verificar qual a capacidade cognitiva do doente, se poderão surgir interações farmacológicas depois da mudança de anticoagulante e também é importante avaliar a capacidade de adesão ao tratamento prescrito [15].

Quando existe necessidade de se alterar a terapêutica entre as classes anticoagulantes, existem “Guidelines” que demonstram qual o melhor processo para fazer a troca entre os fármacos. A tabela 2 representa esquematicamente como se deve proceder nestes casos.

Tabela 2 - Como fazer a transição entre os NOACs e AVKs. (Adaptado de “Modelo de Acompanhamento de Doentes a Fazer Anticoagulantes Orais, em âmbito de Consulta Farmacêutica. Proposta de Formação Avançada”) [15]

Transição	Apixabano	Dabigatrano	Edoxabano	Rivaroxabano
De AVK para NOAC	Descontinuar AVK e iniciar NOAC quando INR<2		Descontinuar AVK e iniciar NOAC quando INR<2,5	Descontinuar AVK e iniciar NAOC quando INR<3
De NOAC para AVK	A administração deve ser continuada durante pelo menos 2 dias após o início da terapêutica com AVK ou até o INR≥2	CLCr≥50mL/min, iniciar o AVK 3 dias antes da descontinuação do Dabigatrano; CLCr≥30 - <50 mL/min, iniciar o AVK 2 dias antes da descontinuação do Dabigatrano	Iniciar o AVK na dose indicada em simultâneo com metade da dose habitual de Edoxabano do doente, até INR>2 (60mg passa a 30mg, 30mg passa a 15mg); Este período dura cerca de 14 dias ou até o INR se manter estável (2-3)	AVK deve ser administrado simultaneamente até o INR≥2

7.1. Vantagens e Desvantagens

A Varfarina é um fármaco em uso há bastante tempo e, por isso, já bastante estudado. Uma das principais vantagens é o seu custo, porque em comparação com os outros anticoagulantes disponíveis acaba por ser menos dispendiosa para o utente. Para além disso, possui testes padronizados para a sua monitorização, o que é bastante importante para o controlo dos resultados e eficácia da terapêutica.

No entanto, este fármaco apresenta uma margem terapêutica bastante estreita e este facto pode complicar bastante os ajustes de dose que possam ser feitos, porque existe o risco da dose que é necessária para se exercer o efeito anticoagulante ser muito próxima da dose necessária para que ocorra uma hemorragia [7], [17]. Uma consequência deste facto, e que apresenta uma clara desvantagem da Varfarina, é a alta probabilidade de ocorrência de hemorragias, como referido anteriormente.

A grande quantidade de interações tem como consequência a variabilidade de resposta de indivíduo para indivíduo, tornando imprevisíveis os resultados que se obtém dificultando, desta forma, a escolha da dose correta para o doente em questão. Alguns fatores que podem

influenciar a resposta da Varfarina são o sexo, medicação concomitante, idade, alterações nos genes, etnia e ingestões de vitamina K em certos alimentos da dieta, como mirtilos ou brócolos [7], [17], [25],

Além de todas as desvantagens mencionadas, existe também aquela que pode ter maior impacto na adesão da terapêutica por parte do doente, que é a necessidade constante de monitorização da terapêutica.

Os NOACs foram uma classe de fármacos desenvolvida com o intuito de melhorar a qualidade de vida dos doentes que necessitavam de ser submetidos à terapêutica anticoagulante. A maior vantagem que apresentam em relação aos AVK é não necessitarem de monitorização regular, devendo-se ao facto dos seus efeitos serem bastante previsíveis, não ocorrendo praticamente oscilações nas suas concentrações [51].

As doses destes fármacos são fixas, não havendo necessidade de cálculos individuais, têm um rápido início de ação e a reversão do efeito anticoagulante é feita muito rapidamente, o que, por vezes, pode ser considerado uma desvantagem [51].

Os NOACs têm menos interações com alimentos e fármacos no geral, sendo bastante mais seguros porque apresentam menos probabilidade de efeitos secundários [35].

Apesar de todas as vantagens e pontos positivos, os NOACs têm também algumas limitações. Dado serem uma classe de fármacos anticoagulantes relativamente recente, ainda existem bastantes incertezas em relação a estes, visto que os resultados a longo prazo ainda não foram avaliados e só com a prática clínica, agora em vigor, é que serão avaliados no seu todo [35].

Para além disso, são medicamentos bastante dispendiosos, e, de acordo com um estudo de mercado publicado pela Ordem dos Farmacêuticos, só no ano de 2018 o Sistema Nacional de Saúde (SNS) português teve cerca de 100 milhões de euros de despesa em comparticipação de NOACs, sendo que o Rivaroxabano é o fármaco com mais despesa (cerca de 42 milhões de euros) [51]. Apesar destes números elevados, é esperado que a longo prazo o custo dos NOACs compense em relação aos AVKs, isto porque não necessitam de monitorização frequente logo, tendem a desaparecer os custos médicos que derivavam da imprevisibilidade e oscilações na terapêutica dos AVKs. No entanto, um doente que tenha mais dificuldades económicas dificilmente adere a esta terapêutica, porque o custo direto para o doente é consideravelmente maior com os NOACs. Isto pode ser um fator preponderante que implica o sucesso ou insucesso da terapêutica [52].

Como já referido anteriormente, o tempo de semivida dos AVKs é consideravelmente superior ao dos NOACs e, por isso, em relação aos NOACs, uma falha na toma do medicamento pode comprometer o efeito anticoagulante, podendo este ser um fator negativo em relação à adesão à terapêutica, visto que o doente é educado a tomar o medicamento de forma rigorosa, sempre à mesma hora e diariamente [35], [51].

A falta de testes de monitorização padronizados também representa uma desvantagem desta classe de anticoagulantes, e aquilo que pode ser considerado uma vantagem clara dos NOACs, isto é, a não necessidade de monitorização destes fármacos, pode tornar-se numa desvantagem. Este facto pode ser explicado tendo em conta a possibilidade que existe dos doentes se desleixarem na toma destes fármacos, pois não existe obrigatoriedade de controlo regular dos efeitos da terapêutica [51].

Adicionalmente, conclui-se também que uma limitação dos NOACs é o seu uso restrito em doentes com problemas hepáticos, renais ou com excesso de peso, bem como as interações que se fazem presentes com fármacos de metabolização dependentes do citocromo 3A4 (CYP3A4) ou que sejam substratos da gp-P [35].

Na Tabela seguinte vemos resumidas as vantagens e desvantagens dos NOACs em relação aos AVKs.

Tabela 3 - Vantagens e Desvantagens dos NOACs em relação aos AVKs. (Adaptado de “Anticoagulantes Orais Diretos”) [51]

Vantagens dos NOACs	Desvantagens dos NOACs
Ampla janela terapêutica, doses fixas com efeito anticoagulante previsível.	Custos elevados da terapêutica
Não necessitam de monitorização regular do INR, vida mais cómoda	Falta de testes padronizados
Rápido início de ação	A falta de necessidade de monitorização pode favorecer a não adesão
Transição mais fácil de e para outros anticoagulantes	As tomas em falta podem ocasionar um risco maior, devido à curta semi-vida
Mais fácil manuseamento se necessidade de operação	Necessária monitorização renal e ajuste de dose
Menos interações com medicamentos /alimentos	Incidência mais elevada de hemorragia gastrointestinal (principalmente Dabigatrano) e taxa de descontinuação
Eficácia e segurança potencialmente mais elevadas em doentes com difícil controlo de INR com a Varfarina	Contraindicações em CLCr<15ml/min (no caso do Dabigatrano CLCr<30ml/min)

8. Monitorização e Gestão da Terapêutica

8.1. AVK

O INR é um método utilizado para medir, monitorizar e ajustar a dosagem necessária de fármacos anticoagulantes que antagonizam a vitamina K, como a Varfarina [25]. Um aumento do INR corresponde a maior inibição da coagulação e vice-versa.

O efeito da Varfarina será prolongar o tempo de protrombina (TP), que corresponde ao tempo que o coágulo está a ser formado. O INR é calculado através do quociente entre o $(TP_{doente})^{ISI}$ e o TP_{normal} , sendo que o valor considerado normal é definido e igual para todos. O expoente corresponde ao índice da Sensibilidade Internacional (ISI) e é uma medida calculada pelo fabricante dos reagentes utilizados na medição dos valores [53].

Uma pessoa que não está sujeita a terapêutica com anticoagulantes tem um INR de 1, aproximadamente.

No entanto, tendo em conta diversos ensaios clínicos e observacionais, conclui-se que manter e alcançar a estabilidade do INR é um desafio. Isto porque existem diversos fatores que podem influenciar o INR, incluindo variabilidades individuais na resposta aos fármacos, interações medicamentosas e até mesmo a dieta, fazendo com que os valores de INR sejam relativamente instáveis ao longo do tempo. Sendo assim, existe a necessidade de fazer ajustes na dosagem dos fármacos com o objetivo de manter os valores num intervalo de INR considerado saudável, de forma a evitar o risco de hemorragias ou formação de coágulos [23], [25], [27], [54].

TTR (“Time in Therapeutic Range”) é um conceito largamente usado quando se fala em terapêutica anticoagulante, especialmente no que concerne aos doentes que são abrangidos pela terapêutica oral. Este conceito mede a quantidade de tempo, em %, em que um doente se encontra no intervalo de INR adequado para si. Este é então calculado através dos valores de INR que são medidos ao longo de um intervalo de tempo específico. Um maior valor de TTR indica que os valores de INR do doente foram os esperados e consistentes, indicando que o anticoagulante que toma é o mais adequado para um melhor controlo da anticoagulação e redução do risco de complicações [54].

Os AVKs são usados em doentes com FA e nestes é desejado que obtenham um racional de INR entre os 2.0 e os 3.0, estando estes valores associados a uma redução de cerca de 64% do risco de enfarte, quando comparado com o grupo placebo [25].

Tendo estes factos em consideração, é importante manter uma monitorização do INR mais regular, assim como o cálculo do TTR, devido ao facto de se conseguir chegar a formas mais eficazes e seguras de controlar os doentes que necessitam deste tipo de fármacos. Os valores de INR são, assim, bastante importantes para se otimizar o controlo da terapêutica e ajustar as doses certas ao doente, minimizando-se os riscos associados.

Considera-se que o valor mínimo de TTR deveria ser 65%, mas este objetivo é dificilmente conseguido. Segundo alguns estudos, uma pequena maioria dos doentes apresentou um TTR > 70% correspondendo a um INR estável, 34% dos doentes tiveram um TTR entre os 50%-70% correspondendo a uma instabilidade no INR moderada e cerca de 23% tiveram um TTR < 50%, com muita instabilidade nos valores de INR [25].

Mesmo em doentes com terapêutica anticoagulante crónica, existem medições de INR com valores fora do intervalo desejado (2-3). Num estudo feito, verificou-se que apenas 26% dos doentes tiveram 80% dos valores de INR dentro intervalo de 2-3. E dentro desse subgrupo considerado estável, 92% tiveram pelo menos um valor fora do intervalo alvo. Com este estudo feito durante 6 meses, retira-se a evidência de que, mesmo nos doentes que conseguem atingir valores-alvo facilmente, poderão surgir medições que não correspondem aos valores de rotina [25].

O facto do INR ser tão instável leva a uma série de consequências tais como uma maior utilização dos cuidados de saúde e descontinuação da terapêutica por parte dos utentes, o que conduz a um aumento de custos generalizado [55].

Por vezes, são utilizadas bases de dados para se tentar ajustar o INR aos valores que se deseja alcançar, com base na quantidade de Varfarina que se administra. Na tabela seguinte, está demonstrado um guia para se conseguir alcançar o intervalo de INR de 2-3, ideal para certos doentes.

Tabela 4 - Ponto de Situação e como proceder para ajuste de dose de varfarina. (Adaptado de “A evolução da terapêutica com anticoagulantes orais: papel da farmacogenómica na avaliação da segurança”) [17], [56].

PONTO DE SITUAÇÃO	COMO PROCEDER?
INR entre 1 e 1,4	Aumentar 1 metade do comprimido 2x por semana
INR entre 1,5 e 1,9	Aumentar 1 metade do comprimido 1x por semana; se for no início deixar a mesma dose
INR entre 3,1 e 4,9	Omitir a dose nesse dia, reduzir para uma metade por semana
INR entre 5 e 8,9 sem hemorragia	Suspender 3 dias e reduzir 2 metades por semana. Controlo no 4º dia: se INR<5 pode reiniciar o comprimido, mas reduzir 2 ou 3 metades por semana, com controlo semanal
INR>4 e <8 com hemorragia pouco significativa	Reduzir 1 metade 2x por semana + Vitamina K ¼ de ampola
INR>8 com hemorragia pouco significativa	Suspender 4 dias + Vitamina K ¼ ampola. Controlo no 5º dia: se INR<5 pode reiniciar, com redução de 2 ou 3 metades por semana com controlo mensal
INR>20 ou hemorragia séria	Remeter para o hospital

O INR deve ser monitorizado, se não se considerar estável, diariamente ou de dois em dois dias. Se se considerar estável, as recomendações são ditadas pelo médico.

Como consequência da necessidade de monitorização regular e constante da terapêutica quando os doentes são medicados com AVKs, implementou-se a automonitorização que permite a praticidade que não se verificava na monitorização em clínicas, bem como reduzir o tempo investido no controlo da terapêutica. Com aparelhos com sistema de tiras, uma gota de sangue é o suficiente para que seja possível a leitura do INR. Num estudo feito, verificou-se que a maioria dos doentes que usou o aparelho de automonitorização ficou bastante satisfeito pelo facto de melhorar a qualidade de vida dos mesmos [53], [57]. Isto é, o impacto que as deslocações, para proceder à monitorização da terapêutica, tem na vida dos doentes é bastante significativo. Todas estas condições constituem um obstáculo para que os utentes sigam a terapêutica.

No entanto, apesar de se obter os resultados bastante rápido e ser um método que consegue alterar muito a rotina destes doentes, em Portugal não tem muita expressão visto ser bastante dispendioso. Nem as tiras de sangue nem o aparelho são comparticipados pelo Estado e o custo elevado deste tipo de material tem um impacto considerável na carteira dos doentes portugueses, que preferem optar, na sua maioria, pela monitorização clássica [53].

Ainda assim, esta pode ser uma alternativa a ser melhorada no futuro para que mais pessoas que necessitem tenham acesso a esta possibilidade.

Em suma, cabe aos profissionais de saúde avaliarem qual o intervalo de INR adequado para cada doente e fazer os ajustes necessários para que se atinjam os resultados esperados.

8.2. NOACs

Como já referido anteriormente nesta monografia, os NOACs foram desenvolvidos para combater uma das maiores limitações dos AVKs: a necessidade de monitorização em rotina devido ao facto de terem perfis farmacocinéticos muito irregulares.

No entanto, apesar de não se necessitar de medições tão regulares, é importante existirem ferramentas que nos permitam medir a sua ação anticoagulante e o seu doseamento para que, em situações de emergência como cirurgias urgentes, sobredosagens ou até em hemorragias e eventos trombóticos, se possa gerir o estado do utente da melhor forma.

Existem, portanto, alguns testes, qualitativos e quantitativos, que permitem analisar estes fármacos.

Testes Qualitativos: auxiliam a análise da presença ou não do anticoagulante [29], [35].

- Tempo de Protrombina (TP): analisa o funcionamento do sistema extrínseco da cascata de coagulação.
- Tempo de Tromboplastina parcial ativado (aPTT): analisa o funcionamento do sistema intrínseco da cascata de coagulação.
- Tempo de Trombina (TT): analisa a eficácia da trombina em converter o fibrinogénio em fibrina.
- Tempo de Ecarina (ECT): permite medir a atividade dos inibidores diretos da trombina, através da ecarina que vai interferir com a Protrombina formando meizotrombina que é uma molécula semelhante à trombina. Os inibidores diretos da trombina também conseguem inibir a meizotrombina e, assim, consegue-se perceber se os inibidores estão ou não presentes pelo prolongamento do tempo de coagulação.

Testes Quantitativos: auxiliam a avaliação da concentração plasmática do fármaco [35], [56].

- Tempo de trombina diluído (dTT): como o nome indica é um teste do tempo de trombina, mas que a amostra foi diluída, que permite a quantificação da atividade do inibidor da trombina porque se sabe a quantidade de trombina presente na amostra.
- Teste cromogénico de ecarina (ECA): é um teste mais sensível que o ECT, quantitativo, e que mede a concentração dos inibidores da trombina.

- Testes anti-Xa: teste específico para medir a atividade dos anticoagulantes inibidores do fator Xa.

Em suma, existem testes que são mais específicos para uns fármacos que outros. Segundo o Resumo e Características do Medicamento (RCM) do Dabigatrano (Pradaxa[®]), os testes mais adequados para este anticoagulante são o dTT, o ECT e o aPTT, no entanto este último não tem a melhor sensibilidade para os casos em que existem concentrações mais elevadas do fármaco [10].

Adicionalmente, o RCM anterior ainda refere que “Quando o teste de dTT calibrado fornece um resultado da concentração plasmática de dabigatrano abaixo ou no limite da quantificação, deve ser considerado um teste de coagulação adicional, como o TT, o ECT ou o aPTT” [10].

Para os restantes NOACs, Rivaroxabano, Apixabano e Edoxabano, o teste mais recomendado é o teste anti-fator Xa porque os restantes apresentam bastante variabilidade de resultados. No caso do Rivaroxabano, o TP pode ser utilizado para qualificação, mas a sensibilidade deste depende bastante dos reagentes utilizados [11]-[13], [35].

De notar que é muito importante saber a que hora o anticoagulante foi administrado, assim como a que horas foi colhida a amostra de sangue. Isto não seria importante no caso dos AVKs porque os tempos de semivida destes são mais extensos e, portanto, a duração da sua ação também é relativamente maior que a dos NOACs [29].

As recomendações de monitorização desta classe de anticoagulantes passam por se avaliar, uma vez por ano, pelo menos, alguns parâmetros como a hemoglobina, função hepática e a renal, com o objetivo de se verificar se o anticoagulante escolhido é o ideal, bem como se a dosagem é a adequada. Se o doente tiver idade superior ou igual a 75 anos ou for um doente mais frágil, a monitorização da função renal deve ser feita com maior frequência, pelo menos de 6 em 6 meses [35].

Tendo em conta o reduzido tempo de semivida dos NOACs, é imperativo que quando o doente começa esta terapêutica, a realize de forma correta, isto porque uma não-adesão à terapêutica pode afetar rapidamente o efeito dos anticoagulantes, devido ao facto de estes terem um rápido declínio da sua ação [35].

Sendo assim, se o esquecimento da toma for até 50% do tempo que ainda falta até à próxima, ou seja, até 6 horas para o regime bidiário e 12 horas para o de toma única, então o doente deve tomar o anticoagulante e manter a hora da toma seguinte como faz rotineiramente [35]. Se já passou mais tempo que o mencionado acima, deve-se tomar apenas a dose que se seguia

e que estava estabelecida, no horário correto, e não duplicar doses. Este modo de proceder deve também efetuar-se nos casos em que o doente não se lembra se tomou ou não o medicamento [35].

A função renal deve ser uma variável a ter em muita atenção quando se toma anticoagulantes porque pode ficar afetada com a toma destes, por isso, se os valores de clearance da CLCr estiverem abaixo de 15mL/min, é recomendado que o NOAC seja descontinuado.

Os ajustes posológicos para cada NOAC, consoante os valores de CLCr do doente, estão representados nas Figuras 5, 6, e 7.

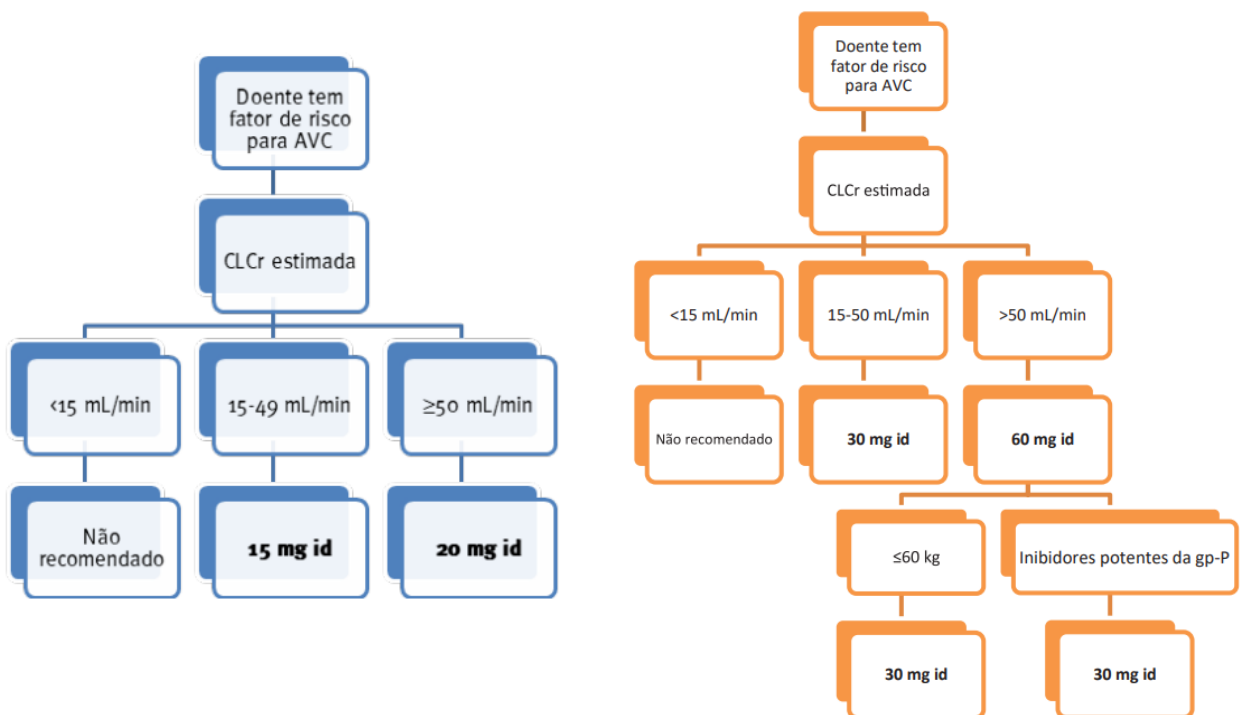


Figura 5 - Ajustes de doses dos NOACs para diferentes valores de CLCr – Rivaroxabano (esquerda) e Edoxabano (direita). (Retirado de “Atualizações em Coagulação: Os Anticoagulantes Orais Não Antagonistas da Vitamina K (NOACs)” [35])

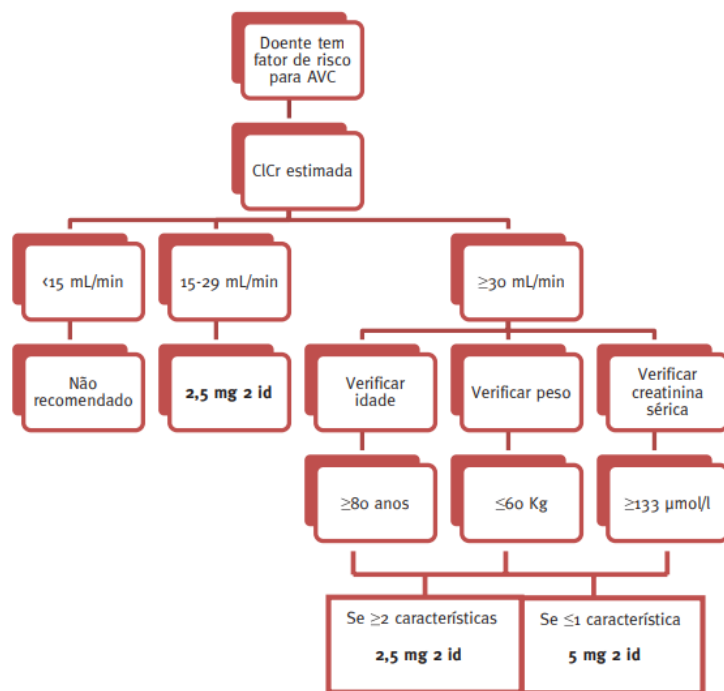


Figura 6 - Ajustes de doses dos NOACs para diferentes valores de CLCr – Apixabano. (“Retirado de *Atualizações em Coagulação: Os Anticoagulantes Orais Não Antagonistas da Vitamina K (NOACs)*”) [35]

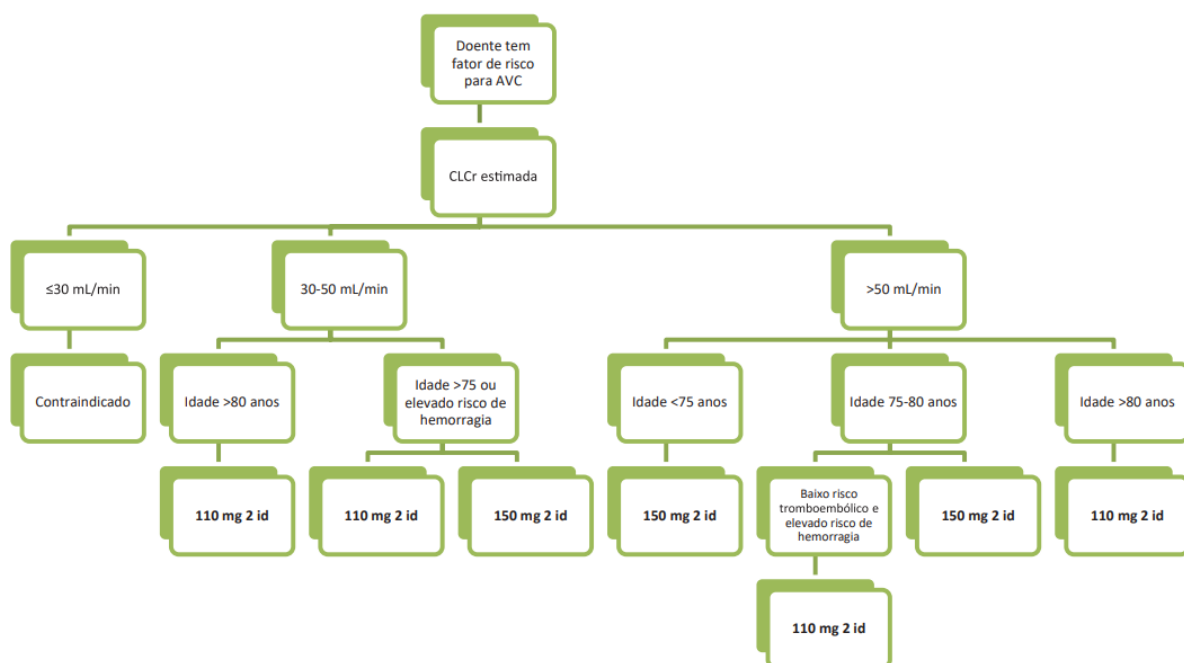


Figura 7 - Ajustes de doses dos NOACs para diferentes valores de CLCr – Dabigatran. (Retirado de *Atualizações em Coagulação: Os Anticoagulantes Orais Não Antagonistas da Vitamina K (NOACs)*”) [35].

Além de todos os fatores referidos acima, a função hepática também é um fator a ter em conta na gestão da terapêutica com NOACs. Para se avaliar, utiliza-se o Child-Pugh Score (CPS) que é um sistema que analisa a presença de anomalias clínicas ou bioquímicas a nível hepático, de forma a perceber-se a severidade da disfunção hepática ^[40]. O Dabigatran e o Rivaroxabano estão, assim, contraindicados em doentes com insuficiência hepática moderada a grave (CPS B e C) ^[35].

Existe ainda outro grupo de doentes para os quais não foram feitos estudos relevantes para o uso de NOACs: os indivíduos com índice de massa corporal acima dos 40kg/m². Para estes não é claro que seja seguro tomar NOACs e, por isso, deve-se ter atenção na altura da escolha do anticoagulante.

8.3. Papel do Farmacêutico

O farmacêutico tem um papel muito ativo naquele que é o contacto com o doente e é a estes profissionais que muitas pessoas, diariamente, recorrem com pedidos de ajuda e esclarecimentos de dúvidas.

Esta abertura e relação interpessoal entre doente e farmacêutico pode ser bastante benéfica para auxiliar aquela que é a adesão ao tratamento que foi prescrito pelos médicos que os acompanham, sendo por isso, crucial, o farmacêutico ser dotado de todas as capacidades para conseguir responder às questões que surgem por parte dos doentes, bem como saber o que fazer em situações de não adesão ou até mesmo de aparecimento de efeitos adversos.

É importante, portanto, antes de se começar a educar o doente, considerarmos relevante a formação do farmacêutico e a capacidade de resposta do mesmo, de forma que se atinjam os objetivos de proporcionar uma vida segura e com qualidade aos doentes.

Para isso, é preciso agrupar toda a informação disponível acerca dos fármacos: interações, quais as indicações, doses, gestão de situações de emergência, entre outras que se considerem relevantes para o ambiente de consulta farmacêutica ^[15]. Adicionalmente, estes profissionais de saúde devem procurar aumentar conhecimento na área realizando ações de formação, cursos de especialização ou até mesmo estar atentos a novas diretrizes que são implementadas.

Depois do farmacêutico ter em si competências suficientes para auxiliar os doentes de maneira mais próxima e informada, compete aos profissionais de saúde educarem os doentes acerca da terapêutica que lhes foi prescrita, bem como incentivar ao cumprimento da mesma.

Como referido anteriormente, os NOACs possuem tempos de semivida muito pequenos e, assim, o efeito anticoagulante rapidamente desaparece. Tendo isto em consideração, devemos incentivar a educação dos indivíduos que tomam NOACs, explicando o regime posológico, horas de tomas (se forem duas tomas por dia principalmente), se devem tomar ou não com alimentos, a importância de não saltar tomas e consequências que podem derivar de uma gestão não adequada da terapêutica.

De realçar que, além da educação dos doentes, um ponto fundamental e que pode ser crucial para o sucesso da terapêutica, é o acompanhamento dos doentes ao longo do tratamento. Isto porque, principalmente no caso dos NOACs, o facto de não existir obrigatoriedade de monitorização pode levar a desleixos naquele que é o seguimento das tomas. Se o farmacêutico, através do serviço de consulta farmacêutica (na farmácia comunitária ou hospitalar), conseguir fazer um acompanhamento prolongado e próximo destes doentes, a probabilidade de as taxas de sucesso aumentarem é bastante grande.

Como exemplos de modelos de acompanhamento, existem os questionários a perguntas de “sim ou não” em que os doentes respondem a questões acerca de efeitos secundários que possam ter ocorrido, alimentos que comeram, medicação que tomaram, se seguiram a posologia corretamente ou se se desleixaram um pouco naquelas que foram as indicações dadas pelos profissionais de saúde, entre outras. O objetivo destes questionários (Anexo I) é obter-se, em traços gerais, o ponto de situação da terapêutica do doente, se este segue ou não com o que está proposto, se houve alguma sintomatologia associada que não se esperava, etc. Este questionário permite ainda a realização de um aconselhamento mais personalizado tendo em conta as respostas dadas pelo doente, possibilitando ao farmacêutico entender o que está a correr bem ou mal com o tratamento [15], [58], [59].

O farmacêutico pode ter nas suas mãos a oportunidade de contribuir para que os objetivos da terapêutica se alcancem mais rapidamente, em comparação com o caso de o doente não estar acompanhado. Para além disso contribui para que, a partir do registo das respostas aos questionários, outros profissionais tenham contacto com mais casos reais, aumentando o seu espírito crítico perante as diversas situações e incentivando o diálogo para troca de opiniões sobre como agir perante cada caso e o que aconselhar.

De realçar que não é expectável que o farmacêutico substitua o médico, ambos têm funções bastante definidas e importantes naquele que é o processo de tratamento e seguimento dos doentes. O ideal seria que ambos tivessem uma relação mútua de partilha de conhecimentos e que se formassem equipas multidisciplinares, principalmente em meio hospitalar. Em meio

ambulatório, como nas farmácias comunitárias, os farmacêuticos já teriam outro tipo de responsabilidade nas consultas, contribuindo para o sucesso da terapêutica.

9. Conclusão

Ao longo deste trabalho foram apresentadas diferentes estratégias farmacológicas para controlar a coagulação, contextualizando com os prós e os contras de cada uma e como devemos proceder para gerir melhor a terapêutica com os diferentes fármacos que temos à disposição.

O foco desta monografia, como já referido, foi a monitorização dos fármacos orais e que estratégias poderemos vir a adotar para que esta seja realizada de forma mais cómoda para o doente, com o intuito de permitirmos que este consiga aderir ao tratamento proposto sem interferir com o seu estilo de vida.

Ao longo de todo o processo de pesquisa verificou-se que é realmente necessário esclarecer as pessoas sobre o porquê de fazerem a terapêutica anticoagulante, principalmente as que fazem como método de prevenção. Uma população informada e educada para tal é uma população que cumpre com posologias e instruções de tomas.

Para que este ponto se concretize, e considerando que o farmacêutico é um profissional de saúde que pode acrescentar bastante conhecimento e experiência a uma equipa de variados profissionais e, sendo o especialista do medicamento, é crucial que esteja mais intimamente ligado a questões relacionadas com a terapêutica. Deverá a relação do farmacêutico e doente, na mesma medida, ser um ponto a melhorar, de forma que a monitorização e a gestão da terapêutica sejam feitas de forma mais eficiente.

Como previsão futura, realça-se que ainda há um caminho muito grande para se percorrer em relação a melhoria das questões de segurança e monitorização dos fármacos anticoagulantes e que, sendo uma área cada vez mais prescrita em todo o mundo, deveria ter inovação constante para que fosse cada vez mais seguro submeter doentes a este tipo de fármacos.

Referências Bibliográficas

- [1] WARDROP, D. e KEELING, D. - The story of the discovery of heparin and warfarin. **British Journal of Haematology**. ISSN 00071048. 141:6 (2008) 757–763. doi: 10.1111/j.1365-2141.2008.07119.x.
- [2] SUBRAMANIAN, S. - The Story of Heparin. **Indian Journal of Vascular and Endovascular Surgery**. ISSN 0972-0820. 4:4 (2017) 198. doi: 10.4103/ijves.ijves_58_17.
- [3] BAGLIN, T., BARROWCLIFFE, T. W., COHEN, A., GREAVES, M. - Guidelines on the use and monitoring of heparin. **British Journal of Haematology**. ISSN 00071048. 133:1 (2006) 19–34. doi: 10.1111/j.1365-2141.2005.05953.x.
- [4] LAST, J. A. - The Missing Link: The Story of Karl Paul Link. **Toxicological Sciences**. 2002; 66(1):4–6.
- [5] LINK, K. P. - The Discovery of Dicumarol and Its Sequel. **Circulation**. 1959. 19(1):97–107.
- [6] PIRMOHAMED, M. - Warfarin: Almost 60 years old and still causing problems. **British Journal of Clinical Pharmacology**. ISSN 03065251. 62:5 (2006) 509–511. doi: 10.1111/j.1365-2125.2006.02806.x.
- [7] **Resumo das Características do Medicamento – Varfarine**. [Consultado a 11 de julho de 2023]. Disponível em <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>.
- [8] **Resumo das Características do Medicamento – Sintrom**. [Consultado a 11 de julho de 2023]. Disponível em <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>.
- [9] RAMOS S., MARTINS S. O. - Inovação Na Terapêutica Anticoagulante. **Revista Portuguesa de Farmacoterapia**. 2013. 5:194-207
- [10] **Resumo das Características do Medicamento – Pradaxa**. [Consultado a 11 de julho de 2023]. Disponível em <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>.

- [11] **Resumo das Características do Medicamento** – Xarelto. [Consultado a 15 de julho de 2023]. Disponível em <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>.
- [12] **Resumo das Características do Medicamento** – Eliquis. [Consultado a 13 de julho de 2023]. Disponível em <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>.
- [13] **Resumo das Características do Medicamento** – Lixiana. [Consultado a 13 de julho de 2023]. Disponível em <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>.
- [14] REYES GIL, M. - Overview of the Coagulation System. **Transfusion Medicine and Hemostasis**. 2019. p. 559–564. doi: 10.1016/b978-0-12-813726-0.00091-x.
- [15] FERREIRA, C. M. S. S. - Modelo de Acompanhamento de Doentes a Fazer Anticoagulantes Orais em âmbito de Consulta Farmacêutica. **Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra**. 2017. 131.
- [16] DAHLBACK, Prof. B - Blood coagulation. **THE LANCET**. 2000. 355:1627-1632
- [17] SANTOS, A. I. D. - A Evolução da Terapêutica com Anticoagulantes Orais: Papel da Farmacogenómica na Avaliação da Segurança. **Faculdade de Ciências e Tecnologias da Universidade do Algarve**. 2016. 83.
- [18] PALTA, S., SAROA, R. e PALTA, A. - Overview of the coagulation system. **Indian Journal of Anaesthesia**. ISSN 00195049. 58:5 (2014) 515–523. doi: 10.4103/0019-5049.144643.
- [19] RIEWALD, M. e RUF, W. - Orchestration of Coagulation Protease Signaling by Tissue Factor. **Trends Cardiovascular Med**. 2002. 12:149-154.
- [20] HARTER, K., LEVINE, M., HENDERSON, S. O. - Anticoagulation drug therapy: A review. **Western Journal of Emergency Medicine**. ISSN 19369018. 16:1 (2015) 11–17. doi: 10.5811/westjem.2014.12.22933.

- [21] HARDER, S.; GRAFF, J. - Novel oral anticoagulants: Clinical Pharmacology, Indications and Practical Considerations. **European Journal of Clinical Pharmacology**. ISSN 00316970. 69:9 (2013) 1617–1633. doi: 10.1007/s00228-013-1510-z.
- [22] HEIDBUCHEL, H. et al. - Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-Vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. **Europace**. ISSN 15322092. 17:10 (2015) 1467–1507. doi: 10.1093/europace/euv309.
- [23] BERTOMEU-GONZÁLEZ, V. et al. - Quality of Anticoagulation with Vitamin K Antagonists. **Clinical Cardiology**. ISSN 19328737. 38:6 (2015) 357–364. doi: 10.1002/clc.22397.
- [24] **Warfarin: Uses, Interactions, Mechanism of Action** – DrugBank Online. [Consultado a 20 julho de 2023]. Disponível em <https://go.drugbank.com/drugs/DB00682>
- [25] SCHEIN, J. R., WHITE, C. M., NELSON, W. W., KLUGER, J., MEARNS, E. S., e COLEMAN, C. I., - Vitamin K Antagonist Use: Evidence of the difficulty of achieving and maintaining target INR range and subsequent consequences. **Thrombosis Journal**. ISSN 14779560. 14:1 (2016). doi: 10.1186/s12959-016-0088-y.
- [26] **Warfarin** – StatPearls: NCBI Bookshelf. [Consultado a 20 julho de 2023]. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470313>
- [27] ANSELL, J., HIRSH, J., HYLEK, E., JACOBSON, A., CROWTHER, M., e PALARETI, G. - Pharmacology and Management of the Vitamin K Antagonists. **American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines**. 2008. 133:160S-198S. doi: 10.13789/chest.08-0670.
- [28] UFER, M. - Comparative Pharmacokinetics of Vitamin K Antagonists Warfarin, Phenprocoumon and Acenocoumarol. **Clinical Pharmacokinetics**. 2005. 44(12). 1227-1246
- [29] RYN, J. V. et al. - Dabigatran etexilate - A novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: Interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity.

- Thrombosis and Haemostasis.** ISSN 03406245. 103:6 (2010) 1116–1127. doi: 10.1160/TH09-11-0758.
- [30] COMIN, J. e KALLMES, D. F. - Dabigatran (Pradaxa). **American Journal of Neuroradiology.** ISSN 01956108. 33:3 (2012) 426–428. doi: 10.3174/ajnr.A3000.
- [31] LIN, S., WANG, Y., ZHANG, L., e GUAN, W., - Dabigatran must be used carefully: Literature review and recommendations for management of adverse events. **Drug Design, Development and Therapy.** ISSN 11778881. 2019. 13:1527–1533. doi: 10.2147/DDDT.S203112.
- [32] BOLEK, T. *et al* - Proton Pump Inhibitors and Dabigatran Therapy: Impact on Gastric Bleeding and Dabigatran Plasma Levels. **Seminars in Thrombosis and Hemostasis.** ISSN 10989064. 45:8 (2019) 846–850. doi: 10.1055/s-0039-1695735.
- [33] DOUXFILS, J., MULLIER, F., LOOSEN, C., CHATELAIN, C., CHATELAIN, B., e DOGNÉ, J. M., - Assessment of the impact of rivaroxaban on coagulation assays: Laboratory recommendations for the monitoring of rivaroxaban and review of the literature. **Thrombosis Research.** ISSN 00493848. 130:6 (2012) 956–966. doi: 10.1016/j.thromres.2012.09.004.
- [34] GULSETH, M. P., MICHAUD, J., e NUTESCU, E. A. - Rivaroxaban: An oral direct inhibitor of factor Xa. **American Journal of Health-System Pharmacy.** ISSN 10792082. 65:16 (2008) 1520–1529. doi: 10.2146/ajhp070624.
- [35] FIGUEIREDO, I. V., LAVRADOR, M. *et al*. - Atualizações em Coagulação: Os Anticoagulantes Orais Não Antagonistas da Vitamina K (NOACs). **Revista Portuguesa de Farmacoterapia.** 2018. 10:160-170. doi: 10.25756/rpf.v10i4.184.
- [36] BYON, W., GARONZIK, S., BOYD, R. A., e FROST, C. E., - Apixaban: A Clinical Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Review. **Clinical Pharmacokinetics.** ISSN 11791926. 58:10 (2019) 1265–1279. doi: 10.1007/s40262-019-00775-z.
- [37] SKEPPHOLM, M. *et al.*, - Clinical evaluation of laboratory methods to monitor apixaban treatment in patients with atrial fibrillation. **Thrombosis Research.** ISSN 18792472. 136:1 (2015) 148–153. doi: 10.1016/j.thromres.2015.04.030.

- [38] DEWALD, T. A., WASHAM, J. B., e BECKER, R. C., - Anticoagulants: Pharmacokinetics, Mechanisms of Action, and Indications. **Neurosurgery Clinics of North America**. ISSN 15581349. 29:4 (2018) 503–515. doi: 10.1016/j.nec.2018.06.003.
- [39] STEFFEL, J. *et al.* - 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. **Europace**. ISSN 15322092. 23:10 (2021) 1612–1676. doi: 10.1093/europace/euab065.
- [40] CHEN, A., STECKER, E., WARDEN, B. A. - Direct oral anticoagulant use: A practical guide to common clinical challenges. **Journal of the American Heart Association**. ISSN 20479980. 9:13 (2020). doi: 10.1161/JAHA.120.017559.
- [41] HANSLIK, T. e PRINSEAU, J. - The Use of Vitamin K in Patients on Anticoagulant Therapy A Practical Guide. **American Journal of Cardiovascular Drugs**. 2004. 4(1): 43-55.
- [42] HOOD, C. *et al.* - INR and vitamin K-dependent factor levels after vitamin K antagonist reversal with 4F-PCC or plasma. **Blood Advances**. ISSN 2473-9529. 2023. 7(10):2206-2213. doi: 10.1182/bloodadvances.2022009015.
- [43] ARONIS, K. N. e HYLEK, E. M. - Who, when, and how to reverse non-vitamin K oral anticoagulants. **Journal of Thrombosis and Thrombolysis**. ISSN 1573742X. 41:2 (2016) 253–272. doi: 10.1007/s11239-015-1297-0.
- [44] **Resumo das Características do Medicamento** – Praxbind. [Consultado a 20 de julho de 2023]. Disponível em <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>.
- [45] HUSTED, S., VERHEUGT, F. W. A., e COMUTH, W. J.- Reversal Strategies for NOACs: State of Development, Possible Clinical Applications and Future Perspectives. **Drug Safety**. ISSN 11791942. 39:1 (2016) 5–13. doi: 10.1007/s40264-015-0357-x.
- [46] GÓMEZ-OUTES, A., SUÁREZ-GEA, L., LECUMBERRI, R., TERLEIRA-FERNÁNDEZ, A. I., e VARGAS-CASTRILLÓN, E. - Specific Antidotes in Development for Reversal of Novel Anticoagulants: A Review. **Recent Patents on Cardiovascular Drug Discovery**. 2014. 9:2-10

- [47] GARRETT, A. D. - Idarucizumab for Dabigatran Reversal. **Drug Topics**. ISSN 19378157. 159:8 (2015). doi: 10.1056/nejmoa1502000.
- [48] **Resumo das Características do Medicamento – Ondexxa**. [Consultado a 23 de julho de 2023]. Disponível em <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>.
- [49] LOHRMANN, G. M. *et al.* - Reversal Agents for the New Generation of Oral Anticoagulants: Implications for the Perioperative Physician. **Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia**. ISSN 15328422. 30:3 (2016) 823–830. doi: 10.1053/j.jvca.2016.01.005.
- [50] BURG, M. R. e HA, A. C. T - Is There a Role for Vitamin K Antagonist in the Management of Atrial Fibrillation in 2023? **Current Cardiology Reports**. ISSN 15343170. 2023). doi: 10.1007/s11886-023-01863-0.
- [51] MORGADO, M. - Anticoagulantes Orais Diretos. **Centro de Informação do Medicamento**. 2019
- [52] SINGH, S. M., WIJEYSUNDERA, H. C. - Cost-Effectiveness of Novel Oral Anticoagulants for Stroke Prevention in Non-Valvular Atrial Fibrillation. **Current Cardiology Reports**. ISSN 15343170. 17:8 (2015). doi: 10.1007/s11886-015-0618-4.
- [53] NOVA, F., BASTOS, C. F., e ROSENDO, B. G. - Relatório de Estágio Profissionalizante. **Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto**. 2015
- [54] COSTA, G. L. de B., LAMEGO, R. M., COLOSIMO, E. A., VALACIO, R. A., e MOREIRA, M. C. V., - Identifying Potential Predictors of High-Quality Oral Anticoagulation Assessed by Time in Therapeutic International Normalized Ratio Range: A Prospective, Long-Term, Single-Center, Observational Study. **Clinical Therapeutics**. ISSN 01492918. 34:7 (2012) 1511–1520. doi: 10.1016/j.clinthera.2012.06.002.
- [55] NELSON, W. W., WANG, L., BASER, O., DAMARAJU, C. V., e SCHEIN, J. R. - Out-of-range international normalized ratio values and healthcare cost among new warfarin patients with non-valvular atrial fibrillation. **Journal of Medical Economics**. ISSN 1941837X. 18:5 (2015) 333–340. doi: 10.3111/13696998.2014.1001851.

- [56] LANGE, U., NOWAK, G., e BUCHA, E. - Ecarin chromogenic assay - A new method for quantitative determination of direct thrombin inhibitors like hirudin. **Pathophysiology of Haemostasis and Thrombosis**. ISSN 14248832. 33:4 (2003) 184–191. doi: 10.1159/000081506.
- [57] BARCELLONA, D., MASTINO, D., e MARONGIU, F. - Portable coagulometer for vitamin K-antagonist monitoring: The patients' point of view. **Patient Preference and Adherence**. ISSN 1177889X. 12:2018) 1521–1526. doi: 10.2147/PPA.S164680.
- [58] BUNGARD, T. J., BOLT, J., THOMSON, P., SEMCHUK, W., e Lowerison, J - Checklists for the use of novel oral anticoagulants by the front-line clinician. **Canadian Pharmacists Journal**. ISSN 1913701X. 148:5 (2015) 241–245. doi: 10.1177/1715163515596758.
- [59] GLADSTONE, D. J., GEERTS, W. H., DOUKETIS, J., IVERS, N., HEALEY, J. S., e LEBLANC, K., - How to monitor patients receiving direct oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: A practice tool endorsed by thrombosis Canada, the Canadian Stroke Consortium, the Canadian Cardiovascular Pharmacists Network, and the Canadian Cardiovascular Society. **Annals of Internal Medicine**. ISSN 15393704. 163:5 (2015) 382–385. doi: 10.7326/M15-0143.

Anexos

Anexo I - Exemplo de questionário de consulta farmacêutica de follow-up da terapêutica com anticoagulantes. (Retirado de *Modelo de Acompanhamento de Doentes a Fazer Anticoagulantes Orais, em âmbito de Consulta Farmacêutica. Proposta de Formação Avançada*) ^[15]

Farmacêutico _____ Data _____ Nome do doente _____ <i>(Esta é uma ferramenta de suporte ao acompanhamento contínuo e apoio à adesão do doente anticoagulado com NOAC. Não deve ser utilizado para iniciar uma prescrição.)</i>	NOAC/dose _____ Idade/Peso _____ CHA2/DS2VASc _____ HASBLED _____
--	--

Estado de saúde desde o último controlo		Real ou potencial PRM/Outros comentários
Algum problema médico relevante: visita à urgência/hospitalizações?	S / N	
Algum evento embólico (AVC, AIT, Embolia sistémica)	S / N	
Algum procedimento ou intervenção cirúrgica agendada? (em caso afirmativo descrever ao lado)	S / N	
A - Adesão à terapêutica com NOAC		Real ou potencial PRM/Outros comentários
Dispensa feita dentro do intervalo habitual?	S / N	
O Doente é responsável pela sua própria medicação?	S / N	
Se não, quem é responsável?		
I ou mais doses esquecidas em média por semana?	S / N	
Se Sim, nº de doses esquecidas (descrever razões ao lado)	S / N	

B - Avaliação do risco hemorrágico (sim a qualquer uma das questões, requer uma avaliação individualizada e não implica interrupção da terapêutica)		Real ou potencial PRM/Outros comentários
Epistaxis graves? Hemoptises?	S / N	
Contusão? Hematoma?	S / N	
Hemorragia gastrointestinal? Melena? Perda sangue pelo recto? Hematemese?	S / N	
Hematúria/ sangramento vaginal anormal	S / N	
Dor de cabeça ou sintomas de hematoma sub dural	S / N	
Descida de hemoglobina ou anemia recente	S / N	
Valor da última hemoglobina	—/—	
Consumo de álcool (mais que 7 bebidas alcoólicas/semana)	S / N	
Alguma queda? (em caso afirmativo descrever ao lado)	S / N	
Hipertensão arterial não controlada (sistólica > 160 mmHg)	S / N	
C - Clearance de creatinina/ função renal		Real ou potencial PRM/Outros comentários
Doente refere algum acontecimento recente ou preocupação com a função renal?	S / N	
Alguma alteração na terapêutica que indicie alteração na função renal?	S / N	
Episódio recente de desidratação (ex. vômito ou diarreia)	S / N	
Última Cl/Cr: se <50 ml/min, verificar se a dose atual de NOAC precisa de ser ajustada		
D - interações medicamentosas (rever toda a medicação concomitante)		Real ou potencial PRM/Outros comentários
AAS / outros antiagregantes?	S / N	
AINEs?	S / N	
Outras interações medicamentosas? (rever a lista de medicação e em caso afirmativo descrever ao lado)	S / N	

E - Exame		Real ou potencial PRM/Outros comentários
Valor Pressão arterial:	___/___	
Elevada? (sistólica > 160 mmHg)	S / N	
Hipotensão sintomática?	S / N	
Alterações significativas da marcha/ equilíbrio/ risco de quedas?	S / N	
F - AVALIAÇÃO FINAL E RECOMENDAÇÕES		Real ou potencial PRM/Outros comentários
<input type="checkbox"/> Nenhum PRM identificado <input type="checkbox"/> Atual ou potencial PRM: Dose elevada <input type="checkbox"/> Dose baixa <input type="checkbox"/> Dificuldade de adesão <input type="checkbox"/> Interações <input type="checkbox"/> Hemorragia <input type="checkbox"/> Outro <input type="checkbox"/>		
Comentário Final		

Data da próxima consulta de acompanhamento _____

Data das próximas análises _____

Assinatura do farmacêutico responsável _____