

Jessica dos Santos Pereira

Dabigatrano Etxilato na prevenção de Tromboembolismo Venoso em doentes com Fibrilhação Auricular

Monografia realizada no âmbito da unidade de Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pela Professora Doutora Ana Cristina Bairrada Fortuna e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Julho 2016



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Jessica dos Santos Pereira

Dabigatrano Etxilato na prevenção de Tromboembolismo Venoso em doentes com Fibrilhação Auricular

Monografia realizada no âmbito da unidade de Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pela Professora Doutora Ana Cristina Bairrada Fortuna e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Julho 2016



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Jessica dos Santos Pereira, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2011167496, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo da Monografia apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

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

Coimbra, 14 de julho de 2016.

(Jessica dos Santos Pereira)

A Tutora da Monografia,

(Professora Doutora Ana Cristina Fortuna)

A Aluna,

(Jessica dos Santos Pereira)

Os meus agradecimentos,

À Professora Doutora Ana Fortuna, por toda a disponibilidade, motivação e por todas as sugestões e orientações que permitiram a realização deste trabalho.

Aos meus pais, os pilares fundamentais do meu sucesso, ao Tiago e à minha família, pelo apoio incondicional.

Aos meus amigos por estarem sempre presentes.

Um grande obrigada.

Índice

Abreviaturas.....	5
Resumo	6
Abstract	6
Introdução	7
1. Fibrilhação auricular	9
1.1 Epidemiologia.....	9
1.2 Classificação	10
1.3 Fisiopatologia	10
1.4 Fatores de risco e condições cardiovasculares associadas.....	11
2. FA e Tromboembolismo Venoso	12
2.1 AVC e Fisiopatologia da formação do trombo.....	12
2.2 Estratificação de Risco Tromboembólico	13
2.3 Tratamento e prevenção do TEV	14
2.3.1. Terapêutica antitrombótica.....	14
2.3.1.1. Dabigatrano etexilato.....	15
a. Monitorização laboratorial	17
b. Antídoto.....	17
c. Influência da função renal.....	18
d. Acompanhamento ao doente idoso	19
e. Interações Farmacológicas.....	20
f. Análise custo-efetividade.....	21
3. Avaliação retrospectiva de doentes internados no CHUC	23
3.1 Objetivo	23
3.2 Material e Métodos	23
3.3 Resultados e Discussão	24
4. Considerações Finais	29
5. Bibliografia.....	30
Anexo 1 – Fatores de risco associados a FA	34
Anexo 2 – Score CHA ₂ DS ₂ VASc (A) e Score HAS – BLED (B)	35
Anexo 3 – Documentos de iniciação e <i>follow up</i> de doentes medicados com NOACs.....	36
Anexo 4 – Score EHRA para sintomas relacionados com FA.....	37
Anexo 5 – Encerramento do AAE.....	37
Anexo 6 – fármacos antiarrítmicos usados na manutenção do ritmo sinusoidal em FA	38
Anexo 7 – Principais diferenças entre os NOACs e a varfarina (A) e respetivos locais de ação na cascata da coagulação (B).....	39

Abreviaturas

AAE – Apêndice Auricular Esquerdo

ACO – Anticoagulantes Orais

AVC – Acidente Vascular Cerebral

AVK – Antagonistas da Vitamina K

CHA₂DS₂VASc – (*Congestive heart failure, Hypertension, Age \geq 75 years [doubled], Diabetes mellitus, Prior Stroke or TIA or thromboembolism [doubled], Vascular disease, Age 65 to 74 years, Sex category*)

CICr – Clearance da Creatinina

DRC – Doença Renal Crónica

EHRA – *European Heart Rhythm Association*

FA – Fibrilhação Auricular

Gp-P – Glicoproteína P

NOACs – Novos Anticoagulantes Orais

RNI – Razão Normalizada Internacional

TCE – Tempo de Coagulação de Ecarina

Resumo

Atualmente, a fibrilhação auricular é a disritmia persistente mais prevalente e constitui um fator de risco independente para ocorrência de acidentes vasculares cerebrais e tromboembolismo em geral. Esta arritmia surge quando ocorre uma disfunção estrutural ou eletrofisiológica que promove a propagação de um impulso anormal, estando associada a idade avançada, sexo masculino e a várias comorbilidades cardíacas e outros fatores de risco.

A prevenção de acidentes vasculares cerebrais com terapêutica anticoagulante é um dos principais objetivos no tratamento destes doentes. Os novos anticoagulantes orais surgiram como alternativa aos antagonistas da vitamina k. Estas novas moléculas apresentam um perfil de segurança mais favorável e colmatam algumas das limitações dos anticoagulantes convencionais, no entanto ainda há algumas questões clínicas por resolver, nomeadamente a sua monitorização laboratorial em casos urgentes. A decisão terapêutica é feita de acordo com scores de estratificação de risco tromboembólico e hemorrágico. O dabigatrano etexilato, vulgarmente designado apenas por dabigatrano, foi o primeiro a ser aprovado e é sobre ele que esta monografia incide. Este bloqueia diretamente o fator IIa da cascata da coagulação, sendo uma boa alternativa custo-efetiva à varfarina. Possui como antídoto o idarucizumab e pode sofrer alterações plasmáticas por sofrer efluxo mediado pela glicoproteína-P. É eliminado maioritariamente por via renal, pelo que é necessária uma monitorização mais rigorosa da função renal dos doentes sujeitos a esta terapêutica.

A presente monografia inclui ainda um estudo retrospectivo sobre a utilização do dabigatrano por doentes com fibrilhação auricular internados pelo menos 7 dias nos serviços do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC, E.P.E.).

Verificou-se que a neurologia foi o serviço de internamento com maior afluência, sendo o acidente vascular cerebral a principal causa de admissão hospitalar. Tratavam-se de doentes polimedicados em que os scores de estratificação de risco tromboembólico obtidos justificavam a terapêutica anticoagulante. Foram registados os parâmetros bioquímicos, contudo dada a falta de alguma informação nos processos clínicos, não foi possível concluir acerca da função renal.

Palavras chave: Fibrilhação auricular, tromboembolismo, novos anticoagulantes orais, dabigatrano etexilato.

Abstract

Currently, atrial fibrillation is the most prevalent and persistent dysrhythmia and a risk factor of stroke and thromboembolism in general. This arrhythmia occurs due to a structural and/or electrophysiological dysfunction that promotes the propagation of abnormal pulses. This dysrhythmia is associated with age, sex, several cardiac comorbidities and other risk factors.

Stroke prevention therapy is a major goal in treating such patients with anticoagulation. New oral anticoagulants emerged as an alternative to vitamin K antagonists. These new molecules present a more favorable safety profile and clog some of the limitations of conventional anticoagulants. Nevertheless, some unresolved clinical issues are unmet, including laboratory monitoring in urgent cases. Therapeutic decisions are taken according to the thromboembolic and hemorrhagic risk stratification scores. Dabigatran etexilate, commonly referred as dabigatran, was the first new oral anticoagulant approved and it is the major focus of the present work. This drug directly blocks the factor IIa of the coagulation cascade, presenting itself as a good cost-effective alternative to warfarin, having Idarucizumab as an antidote. Mainly excreted through renal system, dabigatran can suffer fluctuations in its plasmatic levels as it is effluxed by P-glycoprotein. These characteristics require a more accurate monitoring of the renal function of patients undergoing this therapy.

The present work also includes a retrospective study about the use of dabigatran in patients with atrial fibrillation admitted at least 7 days in the services of the Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC, E.P.E.).

Neurology was the internment service with bigger influx, and stroke the leading cause of hospital admission. Patients were polymedicated when the thromboembolic risk scores justified the anticoagulant therapy. Biochemical parameters were recorded, however, given the gaps in clinical processes, it was not possible to conclude about kidney function.

Key words: atrial fibrillation, thromboembolism, new oral anticoagulants, dabigatran etexilate.

Introdução

O tromboembolismo venoso e a fibrilhação auricular (FA) são duas patologias bastante prevalentes nas sociedades desenvolvidas e muito frequentes na prática clínica dos cirurgiões vasculares, partilhando entre si a indicação para anticoagulação a longo prazo. A prevenção do acidente vascular cerebral (AVC) pela administração de anticoagulantes é um dos principais objetivos no tratamento de doentes com FA (Ferreira e Mirco, 2015).

Os antagonistas da vitamina K (AVK) foram, durante muitos anos, os únicos anticoagulantes orais (ACO) disponíveis. No entanto, estes fármacos têm numerosas limitações, como um início de ação lento, uma janela terapêutica estreita, múltiplas interações com outros fármacos e alimentos e uma considerável variabilidade, quer inter-individual quer intra-individual, na relação entre a dose administrada e o respetivo efeito anticoagulante pelo que os seus efeitos farmacológicos são pouco previsíveis. Consequentemente, exigem uma monitorização regular da coagulação, através da determinação da Razão Normalizada Internacional (RNI), e o correspondente ajuste da dose, de forma a evitar os riscos hemorrágico e trombótico associados à sobre-anticoagulação e sub-anticoagulação, respetivamente. A estes riscos acresce ainda o dispêndio de tempo, tanto por parte do doente como do médico, relacionado com a monitorização da coagulação, que representa custos acrescidos para o sistema de saúde.

Assim, a necessidade de ACOs igualmente eficazes mas com um melhor perfil de segurança e facilidade de utilização conduziu ao desenvolvimento de novas moléculas, os Novos Anticoagulantes Orais (NOACs), que têm como mecanismo de ação: a inibição direta da trombina ou do fator Xa (Ministro *et al.*, 2012).

Posto isto, de modo a constatar e a complementar o pouco conhecimento que existe ainda relativamente a estes fármacos, para além da sistematização desta patologia e posterior revisão do uso do dabigatrano etexilato, um NOAC, em doentes com FA, será apresentado na presente monografia, um pequeno estudo retrospectivo de doentes internados no Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, E.P.E. (CHUC) diagnosticados com FA e tratados com o dabigatrano.

O diagnóstico, a avaliação clínica e as alternativas terapêuticas no controlo do ritmo e da frequência cardíaca dos doentes com FA apresentadas resultam maioritariamente do cruzamento de dados de guidelines europeias e internacionais recentemente publicadas – *European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non valvular atrial fibrillation* ACC/AHA/ESC Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation.

I. Fibrilhação auricular

I.1 Epidemiologia

Nos últimos 20 anos, as admissões hospitalares por FA aumentaram cerca de 66% devido, maioritariamente, ao envelhecimento da população e ao aumento da prevalência de doenças cardíacas crónicas (Coordenação Nacional para as Doenças Cardiovasculares, 2009). Trata-se da disritmia persistente mais prevalente. Em 2010, o número de indivíduos com esta patologia foi estimado em 9 milhões na União Europeia e 33,5 milhões a nível mundial. Uma vez que esta patologia pode ser assintomática e permanecer sem diagnóstico até que uma complicação se desenvolva, os dados de incidência e prevalência reportados podem estar subestimados (Gouveia *et al.*, 2015). A incidência aumenta com a idade, sendo o incremento tanto maior quanto mais avançado é o grupo etário: a partir dos 50 anos a incidência duplica em cada década. A incidência é também superior no sexo masculino (Gouveia *et al.*, 2015), embora o sexo feminino represente grande parte dos doentes com FA uma vez que a esperança média de vida é superior (Zoni-Berisso *et al.*, 2014).

Existem dois estudos publicados que determinaram a prevalência de FA na população portuguesa: em 2003, a Rede dos Médicos Sentinela determinou uma prevalência de FA de 0,53% nos Cuidados de Saúde Primários e o estudo FAMA, publicado em 2010, estimou que a prevalência de FA na população portuguesa com idade ≥ 40 anos era de 2,5% (Gomes *et al.*, 2015). Os custos globais da doença em Portugal são estimados em 140,7 M€, cerca de 0,08% do Produto Interno Bruto. Estes números confirmam a importância do acompanhamento desta patologia, bem como indiciam ser uma área onde se podem obter ganhos de saúde significativos (Gouveia *et al.*, 2016).

Segundo a Direção Geral de Saúde, no ano de 2015, as doenças cardiovasculares diminuíram em Portugal embora mantenham uma posição de destaque. Pela primeira vez foi verificado um valor inferior a 30%, cumprindo-se uma das metas definidas para o Programa Nacional das Doenças Cérebro-Cardiovasculares. Dentro das doenças do aparelho circulatório, a taxa de mortalidade por doenças cerebrovasculares é continuamente superior à das doenças isquémicas do coração. Esta proporção é inversa da verificada na maioria dos países europeus e mesmo mediterrânicos, por razões não completamente esclarecidas. (Portugal. Direção-Geral da Saúde. Direção de Serviços de Informação e Análise, 2015).

1.2 Classificação

A FA é classificada em:

- 1) **primeiro episódio diagnosticado de FA** - quando a arritmia é detetada pela primeira vez, independentemente da sua duração.
- 2) **FA recorrente paroxística** - se a arritmia termina espontaneamente e tem duração inferior a sete dias (geralmente inferior a 48 horas).
- 3) **FA recorrente persistente** - se persiste para além de sete dias, podendo ser de longa duração (se persistir por mais de um ano).
- 4) **FA persistente** - quando a arritmia se torna permanente, com diagnóstico efetuado há anos e com cardioversão sem sucesso ou não tentada (Coordenação Nacional para as Doenças Cardiovasculares, 2009).

Estas categorias não são mutuamente exclusivas, ou seja, o doente pode ter vários episódios de FA paroxística e ocasionalmente FA persistente, ou o inverso. Na prática deve classificar-se o doente de acordo com a sua forma de apresentação mais frequente (Coordenação Nacional para as Doenças Cardiovasculares, 2009). O termo **FA não valvular** aplica-se aos casos de FA sem doença mitral reumática e sem prótese ou reparação valvular. Por sua vez, o termo **FA isolada** aplica-se aos indivíduos com menos de 60 anos sem evidência clínica ou ecocardiográfica de doença cardiopulmonar, incluindo hipertensão arterial ou Diabetes Mellitus (Coordenação Nacional para as Doenças Cardiovasculares, 2009).

1.3 Fisiopatologia

A FA é uma arritmia supraventricular, caracterizada por uma ativação auricular descoordenada, com consequente deterioração da função mecânica do miocárdio. Esta arritmia é caracterizada por apresentar no eletrocardiograma (ECG) intervalos RR irregulares, ausência de ondas P e atividade irregular da aurícula. A presença de “pulsação irregular” deve sempre ser suspeita, no entanto deve ser feito sempre um ECG para confirmar o diagnóstico (January *et al.*, 2014). As consequências hemodinâmicas da FA podem resultar de um controlo variável da frequência ventricular, perda de contração coordenada da aurícula, variabilidade no enchimento ventricular e ativação simpática (January *et al.*, 2014).

Ocorre quando uma anormalidade estrutural ou eletrofisiológica altera o tecido auricular promovendo a formação e/ou propagação de um impulso anormal, a FA representa assim

um fenótipo final comum a múltiplos percursos de doenças e mecanismos não totalmente compreendidos (Figura I).

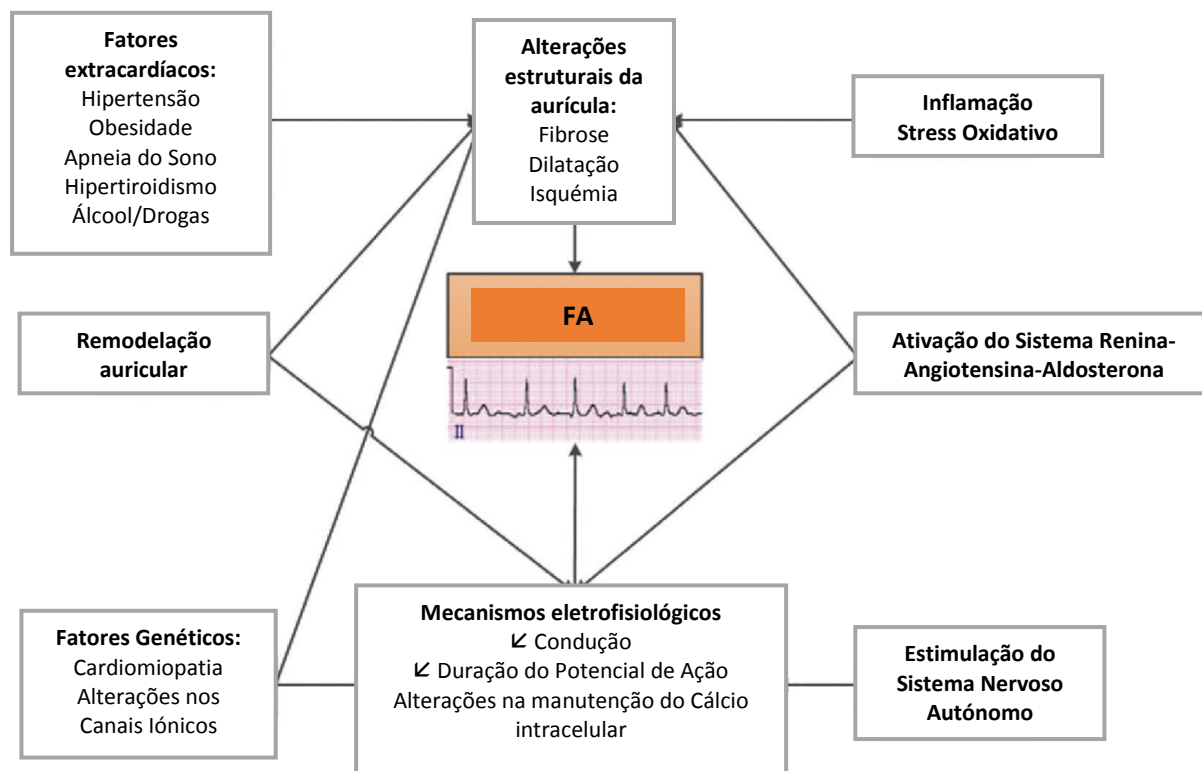


Figura I – Mecanismos fisiopatológicos subjacentes à FA (January et al., 2014)

Os mecanismos eletrofisiológicos, que através de estímulos iniciadores, “triggers”, originam descargas focais ectópicas de alta frequência que podem dar início à FA paroxística. Estas advêm normalmente de prolongamentos miocárdicos do apêndice auricular esquerdo que se estendem até às veias pulmonares, que têm propriedades anatómicas e eletrofisiológicas únicas que através das junções com a aurícula podem ser responsáveis pela natureza arritmogénica das mesmas (January et al., 2014). No entanto, há ainda muito para compreender acerca destes mecanismos.

Os sintomas variam de doente para doente, desde fadiga (mais comum), palpitações, dispneia, hipotensão, síncope ou ataque cardíaco. O aparecimento de AF está muitas vezes associado a alguma exacerbação de uma doença cardíaca subjacente, seja por ser a causa ou a consequência da deterioração ou por contribuir diretamente para a sua deterioração (January et al., 2014).

1.4 Fatores de risco e condições cardiovasculares associadas

São múltiplos os fatores de risco que se encontram associados ao desenvolvimento de FA, estando comumente associada a outras comorbilidades cardiovasculares (Camm et al.,

2010), como por exemplo doença valvular cardíaca, cardiomiopatias, doença arterial coronária. Outros fatores incluem hipertiroidismo, apneia obstrutiva do sono, obesidade, tabagismo ou alcoolismo (January *et al.*, 2014). No anexo I, encontra-se um quadro resumo dos fatores de risco associados. Alguns doentes podem também apresentar alguma suscetibilidade genética para desenvolver esta arritmia. No entanto, a etiologia da FA é desconhecida numa percentagem considerável de doentes.

Cerca de 56% dos doentes com FA têm, pelo menos, um fator de risco associado. Assim, a prevenção da FA pode ser conseguida em parte pela prevenção de alguns fatores de risco “reversíveis”, nomeadamente a pressão arterial e a obesidade (January *et al.*, 2014).

2. FA e Tromboembolismo Venoso

Para além da arritmia associada a esta patologia, bem como, as respetivas consequências no dia-a-dia do doente, o facto da contractilidade da aurícula ser ineficaz, origina um esvaziamento deficiente do apêndice auricular. Este processo aumenta o risco de formação de trombos e eventos tromboembólicos. A FA é um fator de risco independente para ocorrência de um AVC e para tromboembolismo em geral e resulta num aumento da mortalidade *per si*, aumentando o risco de AVC em cinco vezes (Hughes e Lip, 2008).

2.1 AVC e Fisiopatologia da formação do trombo

A patogénese do tromboembolismo cerebral é complexa. O AVC isquémico é normalmente atribuído ao embolismo por trombo na aurícula esquerda, sendo que cerca de 25% dos AVC observados em doentes com FA podem ser devidos a doenças vasculares cerebrais intrínsecas ou outras fontes cardíacas de embolia. A formação de trombo resultante de estase no apêndice auricular esquerdo (AAE) é a principal fonte de cardioembolismo em doentes com FA dada a perda de contração mecânica da aurícula esquerda e velocidades reduzidas do fluxo no AAE. O trombo pode surgir devido a vários fatores como a estase auricular, a lesão e a disfunção endotelial, a inflamação (e eventuais fatores de crescimento) e a hipercoagulabilidade local ou mesmo sistémica (Coordenação Nacional para as Doenças Cardiovasculares, 2009). Este local está associado a um papel de regulação do volume corporal através de diferentes mecanismos fisiológicos, como a produção de 30% do peptídeo natriurético auricular, a regulação da sede, a modulação da relação volume e pressão, melhorando a *compliance* da aurícula esquerda e conseqüentemente o débito cardíaco (Faustino *et al.*, 2013).

2.2 Estratificação de Risco Tromboembólico

A FA está associada a um estado pró-trombótico com formação de trombos, principalmente no AAE, que ao sofrerem embolismo predis põem à ocorrência de AVC, entre outros episódios cardioembólicos (Mark, 2008). O uso apropriado de terapêutica antitrombótica e o controlo de fatores de risco reduzem substancialmente o risco de AVC. Assim, é fulcral avaliar o benefício-risco para cada doente e para estratificar o risco tromboembólico foram criados alguns sistemas de pontuação.

Dado que, em todas as situações de FA valvular o risco de complicações tromboembólicas é muito elevado, a terapêutica com ACOs é obrigatória. Nos doentes com FA não valvular, o risco anual de complicações tromboembólicas é muito variável, sendo necessário calcular o grau de risco (Gomes *et al.*, 2015).

Inicialmente surgiu o sistema **CHADS₂** (*Congestive heart failure, Hypertension, Age ≥ 75 years, Diabetes mellitus, Prior Stroke or TIA or Thromboembolism [doubled]*), que era usado comumente na clínica para determinar o risco de AVC de um doente com FA e, portanto, da necessidade do uso profilático de anticoagulantes. No entanto, este score tem um valor preditivo modesto para o desenvolvimento de AVC, principalmente nos doentes com risco baixo a moderado, e por isso desenvolveu-se o sistema, **CHA₂DS₂VASc** (*Congestive heart failure, Hypertension, Age ≥ 75 years [doubled], Diabetes mellitus, Prior Stroke or TIA or thromboembolism [doubled], Vascular disease, Age 65 to 74 years, Sex category*). Este inclui um maior número de fatores de risco, apresentando melhor valor preditivo para a ocorrência de AVC comparativamente ao score anterior. Para quantificar o risco de hemorragia, surgiram também alguns sistemas de pontuação, sendo o mais utilizado o **HAS – BLED** (*Hypertension, Abnormal renal/liver function, Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs/alcohol concomitantly*) (January *et al.*, 2014). Estes scores encontram-se pormenorizados no anexo 2.

Se o score for ≥ 2 há indicação para a realização de uma terapia com AVK (varfarina ou acenocumarol) que coloquem o RNI entre 2,0 e 3,0, ou com um dos NOACs; se o score for igual à unidade pode optar-se por prescrever um antiagregante plaquetar como por exemplo o ácido acetilsalicílico (75 a 325 mg diárias) ou ACO, sendo este último preferível; se não houver nenhum fator de risco presente (score = 0) não há indicação para prescrever terapêutica antitrombótica (Camm *et al.*, 2010).

2.3 Tratamento e prevenção do TEV

Após o diagnóstico, o processo de monitorização inicial deve começar por recolher a história clínica e familiar do doente, avaliação dos sintomas através do score da *European Heart Rhythm Association* (EHRA) (Anexos 3 e 4) e estratificação do risco através do score CHA₂DS₂VASc mediante recolha de dados relativos a fatores de risco bem como pesquisa de alterações cardíacas estruturais avaliadas no ECG. O início da arritmia deve ser estabelecido de forma a classificar da melhor forma o tipo de FA (Camm *et al.*, 2010).

Os objetivos do tratamento da FA consistem na prevenção do AVC e de outros fenómenos cardioembólicos com fármacos anticoagulantes, encerramento do AAE (Anexo 5), assim como, o alívio sintomático e a preservação da função ventricular esquerda ao controlar a frequência e o ritmo cardíaco com tratamento farmacológico ou com ablação por catéter (Camm *et al.*, 2010).

A manutenção do ritmo sinusoidal com fármacos antiarrítmicos para prevenção de novos episódios de FA é uma medida válida e amplamente difundida (Anexo 6). Na maioria das guidelines sobre FA, estes permanecem ainda como primeira opção após o primeiro episódio da arritmia. No entanto, algumas considerações devem ficar esclarecidas: a eficácia é modesta, a sua utilização reduz, porém não elimina as recorrências da FA e a probabilidade de uma pró-arritmia ou outros efeitos colaterais é frequente (Mateos *et al.*, 2010).

Posteriormente, no *follow up* do doente, é sempre necessário avaliar as possíveis alterações no estado clínico do doente (presença adicional de fatores de risco, aumento dos sintomas, etc.) de modo a adequar a terapêutica (Anexo 3) (January *et al.*, 2014).

2.3.1. Terapêutica antitrombótica

A terapêutica antitrombótica previne o embolismo sistémico nos doentes com FA em parte por reduzir a formação de trombos na aurícula esquerda ou no AAE, que podem circular pelos vasos sanguíneos até ao cérebro ou outros locais (January *et al.*, 2014).

Segundo o prontuário terapêutico, os fármacos que diminuem a coagulação sanguínea, tais como as heparinas e outros anticoagulantes de uso parentérico, são usados na profilaxia das trombozes ou da extensão dos trombos já existentes na circulação venosa mais lenta, onde o trombo consiste numa rede de fibrina impregnada de glóbulos vermelhos e plaquetas e para a prevenção de trombos que se formam nas próteses valvulares cardíacas. Os antiagregantes plaquetares atuam no mesmo sentido, mas com uma atividade dirigida principalmente para a trombogénese intra-arterial, onde os trombos são formados

praticamente por plaquetas com pouca fibrina. Os ACO são os agentes antitrombóticos mais efetivos, pois reduzem o risco de AVC em 64%, enquanto os antiagregantes plaquetares reduzem o risco em apenas 22% (Riva e Lip, 2012).

Dentro desta terapêutica, no presente trabalho, será focada a terapêutica anticoagulante, mais propriamente um dos NOACs, o dabigatrano etexilato.

Até 2009, os AVK eram a única classe de ACOs disponível (Ruff *et al.*, 2014). A varfarina exerce o seu efeito anticoagulante inibindo a enzima vitamina K-epóxido redutase, o que resulta numa diminuição da síntese dos fatores de coagulação II, VII, IX e X, cuja produção é dependente da vitamina K (Ageno *et al.*, 2012). Embora estes sejam efetivos na prevenção de tromboembolismo, o seu uso é limitado dada a estreita janela terapêutica, variabilidade interpessoal e interações associadas (Ruff *et al.*, 2014). Todos estes fatores contribuem para a fraca adesão à terapêutica por parte dos doentes.

Na última década foram desenvolvidos NOACs que, contrariamente à varfarina, inibem fatores específicos da cascata de coagulação. São estes os inibidores diretos da trombina (IIa), como o dabigatrano etexilato (Pradaxa[®]) (EMA, 2011), e os inibidores diretos do fator Xa, rivaroxabano (Xarelto[®]) (EMA, 2013) e apixabano (Eliquis[®]) (EMA, 2014) – estes três fármacos encontram-se atualmente aprovados pela Agência Europeia do Medicamento (EMA). Estes agentes têm um menor risco de interações com outros fármacos e alimentos, possuem também um efeito anticoagulante previsível dado o seu tempo de semivida curto, permitindo fixar as doses do regime terapêutico sem necessidade de monitorizar o fármaco. A semivida curta também ajuda a prevenir eventos de sobredosagem e hemorragias, mas requerem uma boa adesão por parte do doente para assegurar os níveis necessários para o efeito anticoagulante desejado. No entanto ainda não existe um antídoto específico disponível para todos e para além disso não há testes padrão para monitorizar o estado anticoagulante de cada doente (Riva e Lip, 2012). No anexo 7 (A), encontram-se esquematizadas as principais diferenças entre estas duas gerações de ACOs e no anexo 7 (B), os respetivos locais de ação no modelo clássico da cascata da coagulação.

2.3.1.1. Dabigatrano etexilato

O dabigatrano bloqueia diretamente o factor IIa (trombina), que corresponde ao passo final da cascata da coagulação, impedindo a conversão do fibrinogénio em fibrina e, consequentemente, a formação do trombo. Já os inibidores diretos do fator Xa ligam-se direta, reversível e competitivamente ao local ativo do fator Xa, impedindo a interação deste

com o seu substrato (protrombina) e, assim, a sua conversão em trombina (Riva e Lip, 2012).

Trata-se de um pró-fármaco com uma biodisponibilidade de $\approx 6\%$ após administração oral, uma vez que, após ser absorvido, é rápida e completamente transformado no seu metabolito ativo, que atinge a concentração plasmática máxima 2 a 3 horas após a administração do pró-fármaco. Este metabolismo não envolve as enzimas do citocromo P450 (CYP450) o que lhe confere um menor potencial para sofrer interações farmacológicas (Figura 2). O tempo de semivida do dabigatran é de aproximadamente 11 horas mas, após o consumo de doses múltiplas, este alarga-se para 12-14 horas (Caterina *et al.*, 2012). É eliminado em 80% pela via renal, na sua forma inalterada, e os restantes 20% pelo sistema biliar. Assim, a sua concentração plasmática é influenciada pela função renal (Caterina *et al.*, 2012).

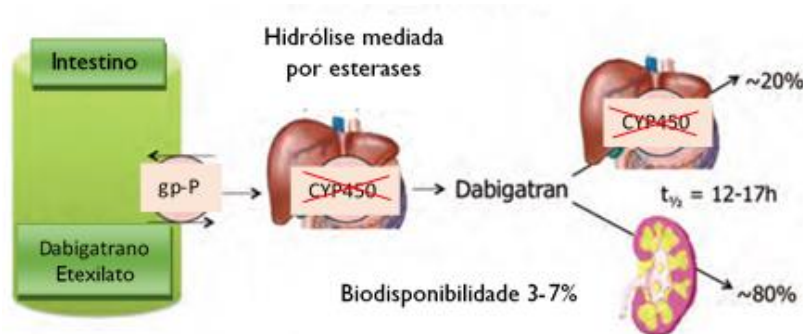


Figura 2 - Absorção e metabolismo do dabigatran etexilato (Heidbuchel *et al.*, 2013)

Foi aprovado com base no estudo RE-LY (*Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy*), um ensaio clínico no qual foram incluídos 18113 doentes com FA com o objetivo de comparar o dabigatran nas doses de 110 mg e 150 mg duas vezes por dia com a varfarina (INR-alvo entre 2,0 e 3,0) no que diz respeito à prevenção dos eventos tromboembólicos e complicações hemorrágicas. Este demonstrou que na dose de 110 mg, a taxa de incidência de AVC e embolismo sistémico nos doentes administrados com dabigatran foi semelhante ao da varfarina, com uma incidência mais baixa de hemorragia *major*. Pelo contrário, na dose de 150 mg, essa taxa foi mais baixa do que a obtida após administração de varfarina, com uma incidência de hemorragia *major* semelhante (Ministro *et al.*, 2012).

Para além do risco de hemorragia, os efeitos adversos do dabigatran incluem alterações gastrointestinais como a dispepsia, dor abdominal e a doença ulcerosa péptica (Verma, 2010). Neste estudo, a dispepsia foi a que ocorreu com maior frequência nos doentes medicados com o dabigatran (11,8% na dose de 150 mg, 11,3% na dose de 110 mg e 5,8%

no grupo da varfarina). Além disso, a incidência de hemorragia digestiva foi também significativamente mais elevada no grupo administrado com dabigatrano 150 mg. Estes efeitos podem ser explicados pela presença de ácido tartárico na composição dos comprimidos, cujo objetivo é a criação de pH baixo, indispensável à correta absorção das moléculas de dabigatrano (Ministro *et al.*, 2012).

Existem guidelines que estipulam os procedimentos da conversão de varfarina para NOACs relativamente ao valor do RNI e função renal, bem como o tempo necessário para suspender a toma em fases pré-operatórias, mas, pelo facto de não se enquadrar no objetivo do presente trabalho, estes aspetos não foram aprofundados.

a. Monitorização laboratorial

O tratamento com dabigatrano não requer monitorização clínica de rotina. Contudo, em casos de suspeita de sobredosagem ou em doentes tratados com este fármaco que recorram aos serviços de urgência, recomenda-se a avaliação do estado de anticoagulação do doente. Estudos demonstram que os ensaios mais adequados para detetar os níveis plasmáticos terapêuticos e supraterapêuticos de dabigatrano são o tempo de trombina diluído (TTd) e o Tempo de Coagulação de Ecarina (TCE) (Hawes *et al.*, 2013).

O Guia de Prescrição de Pradaxa[®] para a prevenção do AVC em doentes com FA, inclui também o Tempo de Tromboplastina parcial ativada (TTPa), contudo estes testes não são padronizados, e os resultados devem ser interpretados com precaução. Segundo este guia, o teste Hemoclot[®] permite medir as concentrações plasmáticas de dabigatrano, concentrações essas que se correlacionam com o efeito anticoagulante do fármaco. Assim, mediante este teste, após a administração de 150 mg duas vezes por dia, uma concentração plasmática de dabigatrano em vale (10-16 horas após a última toma) for superior a 200 ng/mL, está associada a um elevado risco de hemorragia (Boehringer Ingelheim, [s.d.]).

b. Antídoto

Recentemente, em outubro de 2015, a *Food and Drug Administration* (FDA) aprovou uma molécula capaz de reverter o efeito do dabigatrano, o Idarucizumab (Praxbind[®]). Trata-se de um fragmento de um anticorpo monoclonal que se liga ao dabigatrano com uma afinidade 350 vezes superior à ligação dabigatrano-trombina. Assim, tanto se liga ao fármaco livre como ao que está ligado à trombina. Estudos feitos em jovens e idosos com insuficiência renal moderada, demonstraram que a eficácia e segurança de 5 mg de Idarucizumab a reverter imediata e totalmente o efeito do dabigatrano (Pollack *et al.*, 2015). Está também a ser estudada também o Andexanet alfa contra os inibidores do fator Xa.

Até aqui, em caso de anticoagulação excessiva, segundo o Guia apresentado anteriormente, as alternativas disponíveis seriam a diálise, dada a baixa ligação do dabigatrano às proteínas plasmáticas, e a manutenção de uma diurese adequada, dada a sua excreção predominantemente renal. Poderia ser considerada a utilização de unidades de sangue ou plasma fresco congelado e concentrados de fatores de coagulação. Existe alguma evidência experimental que suporta o papel destes agentes na reversão do efeito anticoagulante do dabigatrano, mas os dados sobre a sua utilidade em ambiente clínico, bem como, sobre o possível risco de tromboembolismo “rebound” são muito limitados.

c. Influência da função renal

A doença renal crónica (DRC) constitui um fator de risco para eventos tromboembólicos e risco de hemorragia em doentes com FA (Olesen *et al.*, 2012). Devido ao mecanismo de excreção do dabigatrano envolver maioritariamente o sistema renal, este fármaco pode não ser a primeira linha de tratamento em doentes com insuficiência renal particularmente porque permanecerá durante mais tempo no organismo e pode atingir concentrações tóxicas se o regime posológico não for ajustado.

Nos doentes tratados com dabigatrano, a função renal deve, assim, ser monitorizada pelo menos anualmente; no entanto se for um doente renal crónico, a monitorização deve ser feita de acordo com o grau de insuficiência renal. Posto isto, e dado que a função renal, natureza da doença e condições concomitantes podem deteriorar em poucos meses, deve ser realizado um esquema de monitorização de acordo com o estágio da doença (Tabela I).

Tabela I - Valores estimados do tempo de semivida do dabigatrano etexilato nos vários estádios da doença e regularidade de monitorização proposta (adaptado de Heidbuchel *et al.*, 2013)

<i>Estádios DRC</i>	<i>Tempo de semivida estimado</i>	<i>Frequência de Monitorização</i>
<i>I e II (ClCr ≥60 ml/min)</i>	≈ 14h	Anual
<i>III (30-60 ml/min)</i>	≈ 18h	Semestral
<i>IV (15-30 60 ml/min)</i>	≈ 28h	Trimestral
<i>V (≤ 15 ml/min)</i>	Dados indisponíveis	Trimestral

Geralmente, aceita-se que a melhor forma de expressar a função renal é através da Taxa de Filtração Glomerular, que pode ser medida pela Clearance da Creatinina (ClCr) e/ou creatinina sérica.

Segundo o Guia referido anteriormente, a avaliação da função renal é feita através do cálculo da ClCr pelo método Cockcroft-Gault. Contudo, este valor pode vir alterado dado que a

creatinina sérica depende do método analítico utilizado, da dieta, da massa muscular e do peso corporal do doente (Maccallum *et al.*, 2013). Na obesidade, por exemplo, o uso deste parâmetro pode dar resultados errados, uma vez que o tecido adiposo não produz creatinina. Há assim uma redução na percentagem de massa muscular relacionada com o peso corporal, ocorrendo uma menor excreção diária de creatinina por kg de peso corporal quando comparada com indivíduos de peso normal. Posto isto, tem sido sugerido um fator de correção para esta fórmula de acordo com o Índice de Massa Corporal (Di *et al.*, 2005). Têm sido também estudadas várias fórmulas de modo a obter o valor real deste parâmetro, no entanto a fórmula de Cockcroft-Gault ainda é a mais utilizada pelos clínicos. Existe a MDRD (Modified Diet in Renal Disease) e a mais recente CKD – EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology) baseadas na creatinina sérica, idade, género e etnia, que segundo alguns estudos são mais indicadas para doentes jovens (Michels *et al.*, 2010). Contudo ambas apresentam resultados incorretos para indivíduos nos extremos de peso corporal (Maccallum *et al.*, 2013).

Segundo o supracitado, a dose diária recomendada de dabigatrano é de 300 mg, tomando uma cápsula de 150 mg duas vezes por dia. Face aos mecanismos subjacentes à eliminação do dabigatrano, este está contra indicado em doentes com $\text{ClCr} < 30$ ml/min e em doentes com idade > 80 anos, devendo reduzir-se a dose diária para 220 mg (110 mg, duas vezes ao dia) (Maccallum *et al.*, 2013). O mesmo Guia aponta outras situações que requerem este ajuste de dose, cujas recomendações se encontram resumidas na tabela 2.

Tabela 2 – Dose de dabigatrano etexilato recomendada função renal do doente

Dose	Indicações
150 mg 2id	Dose Recomendada $\text{ClCr} > 30$ ml/min
110 mg 2id	Dose ajustada para doentes com $\text{ClCr} > 30$ ml/mine: <ul style="list-style-type: none"> • > 80 anos • 75 – 80 com elevado risco de hemorragia • tratamento simultâneo com verapamil e dabigatrano • gastrite, esofagite ou refluxo gastroesofágico
75 mg 2id	$\text{ClCr} 15- 30$ ml/min*

*A FDA aprovou esta dosagem baseada em estudos de simulação farmacocinética. Assim, não há resultados clínicos de doentes com insuficiência renal (< 30 mg/ml), pelo que as guidelines ESC não recomendam o seu uso nesta situação (Heidbuchel *et al.*, 2013).

d. Acompanhamento ao doente idoso

Como referido anteriormente, a prevalência de FA não valvular aumenta nos idosos sendo que aproximadamente 70% dos doentes com FA têm idade ≥ 65 anos e 10% dos doentes com idade superior a 80 anos têm FA. Sabe-se que a idade avançada é por si só um fator de

risco de hemorragia. Assim a importância do uso de anticoagulantes nesta faixa etária não deve ser subestimada devendo ser sempre feita uma análise individual e cuidada a cada doente antes do início de terapêutica anticoagulante. Para avaliar a situação do doente, existem os scores já referidos na secção 2.2, no entanto, estes não abrangem todas as situações clínicas e/ou populações, particularmente os idosos (Llitt et al., 2015).

O estado frequentemente subnutrido e o baixo índice de massa corporal são também considerações a ter em conta nesta população, para além da insuficiência renal (normalmente associada a uma taxa de filtração glomerular $< 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$), a qual é muito comum e aumenta assim o risco de efeitos adversos (Llitt et al., 2015). Assim, o ajuste de dose deve ser feito como referido na secção 2.3.1.1 - c).

A síndrome da fragilidade está associada a esta idade e há autores que defendem que o diagnóstico da mesma ajuda na adequação da terapêutica. Esta síndrome está associada ao aumento do número de quedas, fraturas e outros efeitos adversos. Assim, foi sugerido um algoritmo usando uma escala clínica de fragilidade para estratificar o risco de cada doente baseado numa escala, Escala de Fragilidade Clínica (EFC) que se trata de um método para individualizar e classificar o grau de fragilidade com scores de 1 (robusto/ativo) a 9 (fragilidade terminal) (Llitt et al., 2015).

A falta de estudos na população idosa aliada às características fisiológicas inerentes dificultam a decisão terapêutica, no entanto, com o aparecimento do idarucizumab a prescrição torna-se mais segura.

e. Interações Farmacológicas

Há dois mecanismos principais pelos quais os anticoagulantes podem sofrer interações relativamente à sua metabolização e eliminação. Um deles envolve o sistema enzimático CYP450, enquanto o outro envolve o mecanismo de efluxo pela glicoproteína P (gp-P). O dabigatrano é metabolizado no plasma e no fígado sem interagir com o CYP450, não havendo interferência na sua metabolização por parte de indutores ou inibidores deste sistema enzimático. No entanto, trata-se de um substrato da gp-P, sendo suscetível de sofrer alterações plasmáticas sob indução ou inibição deste transportador. Não existem dados de possíveis interações com alimentos, no entanto é sabido que a Erva de S. João é um indutor da gp-P e por isso pode interagir com o DE (Pengo et al., 2011). Na tabela 3 encontram-se alguns dos exemplos destas interações (adaptada de Medication Safety, 2013) com informação adicional de www.drugs.com.

Tabela 3 – Interações farmacocinéticas e farmacodinâmicas associadas ao dabigatrano

Interações farmacodinâmicas (↖ efeito farmacológico, ↘ risco hemorrágico)	Agentes Trombolíticos e Antiagregantes plaquetares	Ácido acetilsalicílico, clopidogrel, ticlopidina, ticagrelor
	AINES	(naproxeno e piroxicam)
	Outros anticoagulantes	Varfarina, heparinas, rivaroxabano
Interações Farmacocinéticas	Inibidores da gp-P (↖ Biodisponibilidade)	Cetoconazol, itraconazol Bloqueadores da entrada de cálcio (verapamil ¹ , diltiazem) Imunossuppressores (ciclosporina, tacrolimus) Macrólidos (claritromicina, eritromicina), inibidores da protease (ritonavir, saquinavir), outros (amiodarona ²)
	Indutores da gp-P (↘ Biodisponibilidade)	Carbamazepina, rifampicina, Erva de S. João
	Antiácidos ³ ↙ Absorção no Trato Gastrointestinal	Inibidores da Bomba de Protões, Antagonistas dos recetores H ₂ e Hidróxidos de magnésio e alumínio

Legenda: Major, Moderada, Minor

- 1- Se o verapamil for tomado com um intervalo superior a 2h depois da toma de dabigatrano, a interação é mínima (Verma, 2010).
- 2- Tendo em conta a longa semivida da amiodarona, poderá existir potencial de interação medicamentosa durante semanas após a sua descontinuação (EMA, 2011). No entanto, não há necessidade de redução de dose do dabigatrano quando este interage apenas com a amiodarona (é importante excluir outros fatores de risco envolvidos) (Heidbuchel et al., 2013).
- 3- A toma concomitante de antiácidos pode diminuir sensivelmente a biodisponibilidade do dabigatrano mas sem influência na eficácia clínica pelo que não está contraindicado (Heidbuchel et al., 2013).

f. Análise custo-efetividade

As despesas em saúde têm crescido a um ritmo superior ao da criação de riqueza na maior parte dos países desenvolvidos. Em Portugal, a despesa do Estado em saúde *per capita* cresceu de 0,3 euros em 1972 para 989,4 euros em 2012. Não obstante, existe uma maior consciencialização de que os recursos em saúde disponíveis para os procedimentos médicos, incluindo a terapêutica farmacológica, são cada vez mais limitados. Como tal, as avaliações económicas visam racionalizar estes recursos direcionando-os eficientemente para onde são mais necessários (Ferreira e Mirco, 2015).

É neste contexto que surge a análise custo-efetividade, uma ferramenta que visa comparar o custo de uma intervenção de saúde com os ganhos em saúde esperados. Sendo a FA a

arritmia mais frequente na prática clínica, o peso que esta patologia representa, em termos de morbidade e mortalidade, mas também em termos económicos, é substancial. A prevenção de AVC pela administração de anticoagulantes é um dos principais objetivos no tratamento de doentes com FA (Ferreira e Mirco, 2015).

Relativamente a dados isolados, em termos de contextualização, um blister de 60 unidades de 5mg de varfarina (Varfine[®]) tem o preço de 4,88€ e um blister de 60 unidades de 150 mg de dabigatrano (Pradaxa[®]) tem um preço de 77,54€. Assim, embora os custos de prescrição associados à varfarina sejam baixos, os custos associados às monitorizações laboratoriais e associados às complicações são substanciais. Além disso, em conjunto com os dados acima referidos relativamente ao estudo RE-LY onde o dabigatrano não se demonstrou inferior à varfarina, vários estudos em doentes com 65 anos ou mais com FA com risco aumentado de AVC (score de CHADS₂ ≥1 ou equivalente) demonstram que o dabigatrano é uma boa alternativa custo-efetiva à varfarina (Freeman *et al.*, 2011). A maioria destes estudos económicos avalia os custos em comparação à varfarina. Nos estudos em que os três NOACs foram comparados em simultâneo, os resultados apontam para que o apixabano seja o que apresenta uma melhor relação custo-efetividade, seguido do dabigatrano e do rivaroxabano (Ferreira e Mirco, 2015).

Não restam dúvidas que os NOACs irão substituir os tradicionais AVK num número significativo de pacientes com FA, tendo em conta o seu perfil de eficácia e de segurança. No entanto, há doentes que devem permanecer com os anticoagulantes tradicionais (Pengo *et al.*, 2011):

- Doentes com RNI estável e baixo risco hemorrágico;
- Doentes com dispepsia frequente (náuseas, diarreia e vómitos);
- Doentes com história de enfarte do miocárdio e com baixo risco de hemorragia, uma vez que um dos resultados do estudo RE-LY não citados anteriormente foi o facto do uso da varfarina como prevenção secundária no enfarte do miocárdio demonstrou ser mais eficaz do que o dabigatrano;
- Doentes com insuficiência renal grave;
- Doentes com válvulas prostéticas e doença valvular significativa (*guidelines da American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association/ Hearth Rhythm Society*).

3. Avaliação retrospectiva de doentes internados no CHUC

3.1 Objetivo

O trabalho subjacente à presente monografia teve como objetivo caracterizar a população diagnosticada com FA e tratada com dabigatrano que esteve internada durante pelo menos 7 dias que cumpriram os critérios previamente estabelecidos. Para além disso pretendeu-se também verificar se os resultados obtidos se enquadravam na informação recolhida acerca do tratamento desta patologia com o dabigatrano etexilato.

3.2. Material e Métodos

A recolha de dados foi feita com base na informação descrita nos processos clínicos dos doentes através programa informático SGICM (Sistema de Gestão Integrada do Circuito do Medicamento) utilizado no CHUC.

Face o contexto da presente monografia, e do elevado número de doentes a ser tratados com dabigatrano, foi necessário aplicar de início alguns critérios de seleção de modo a restringir a população para estudo. Assim, de todos os doentes a fazer terapêutica com dabigatrano, foram selecionados aqueles que apresentavam os processos clínicos completos, diagnosticados com FA e que permaneceram internados por um período mínimo de 7 dias de modo a ter um tempo de acompanhamento razoável. Foram incluídos os serviços de Medicina Interna, Cardiologia, Neurologia e Cirurgia Cardiorácica por serem aqueles que mais se relacionam com a patologia em questão bem como com as respetivas consequências. Para além disso, foi selecionada a dosagem de 110 mg pois é a mais usual na população idosa dados os factos anteriormente referidos. Trata-se da dosagem que não é inferior à varfarina em termos de eficácia e que tem uma menor taxa de hemorragias major quando comparada com a de 150 mg e com a varfarina.

Tratou-se de um estudo observacional de carácter retrospectivo, pois os dados utilizados corresponderam a um período anterior ao momento da investigação em que o investigador não influenciou os mesmos, sendo este cego relativamente a quaisquer dados relativos aos doentes e aos processos clínicos. O investigador apenas analisou os dados, não interagindo com os doentes. Associando o carácter retrospectivo, aliado à ausência de contacto direto com os doentes determinou a dispensabilidade do “Consentimento Informado”. Realça-se que os dados clínicos utilizados foram sempre abordados de forma ética e sigilosa, assegurando o anonimato dos doentes.

Os valores de referência utilizados foram retirados do site: Medscape.com.

3.3 Resultados e Discussão

Dos 41 doentes avaliados, em que 22 (54%) eram do sexo feminino e 19 (46%) do sexo masculino, apenas 4 (10%) pertenciam à faixa etária entre 45-65 anos, 26 (63%) tinham entre 75 e 80 anos e 11 (27%) apresentavam idade superior a 85 anos (Tabela 4).

Tabela 4 – Distribuição dos doentes da amostra de acordo com o sexo e a idade

<i>Idade</i>	<i>Sexo Feminino</i>	<i>Sexo Masculino</i>	<i>Total</i>
45-65	3	1	4
75-85	12	14	26
> 85	7	4	11
<i>Total</i>	22	19	41

O serviço de internamento com maior admissão de doentes foi o de neurologia (Figura 3). Os fenómenos tromboembólicos consistiram na principal razão de internamento (Figura 4), incluindo vários tipos de AVC isquémico (Acidente Vascular Cerebral Total da Circulação anterior direita, Enfarte Parcial da Circulação Anterior, Enfarte da Circulação Posterior e Enfarte Lacunar) e tromboembolismo pulmonar, seguidos de insuficiência cardíaca, valvulopatias e outros, entre os quais, bronquites agudas, choque séptico, síncope e outros cujo motivo não estava registado.

Dado o elevado risco dos doentes com FA sofrerem AVC, faz sentido que o serviço de internamento com maior afluência seja o de neurologia e a principal razão de internamento o AVC. No entanto, como se trata de uma patologia que pode ser silenciosa numa fase inicial e dada a falta de dados, não se pode concluir se a FA estava já diagnosticada nestes doentes, ou se foi apenas detetada após o internamento, o que seria interessante de analisar, pois poderia ser motivo para a necessidade de revisão e/ou início da terapêutica anticoagulante.

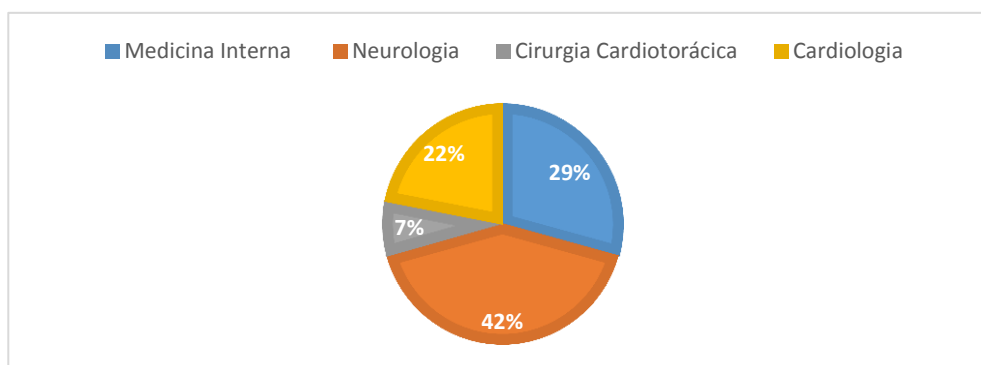


Figura 3 – Distribuição dos doentes por Serviço de Internamento

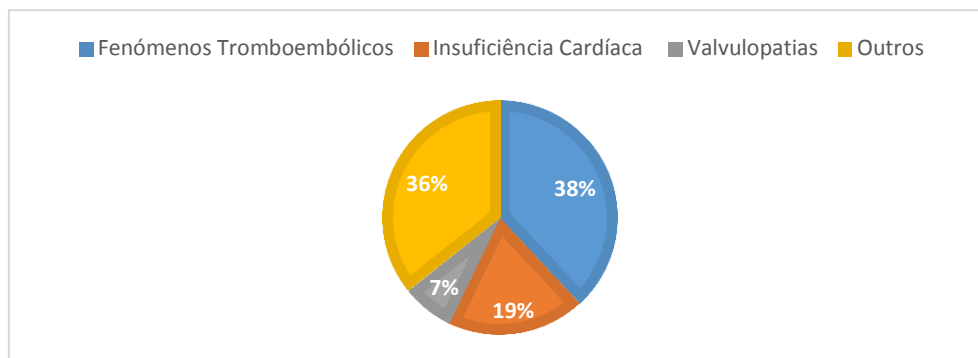


Figura 4 – Distribuição dos doentes de acordo com a causa de internamento

Destaca-se que a população em estudo incluiu maioritariamente doentes polimedicados, em que a média de medicamentos por doente foi de $7,9 \pm 2,6$, sendo que a faixa etária com maior número de fármacos administrados foi a dos 45-65 anos, os doentes mais novos (Figura 5), possivelmente pela necessidade de haver uma maior agressividade na medicação de modo a tentar reverter as possíveis consequências o mais rápido possível.

Apesar do elevado número de medicamentos prescritos por doente, apenas 2 doentes apresentaram interações farmacológicas de risco moderado, classificado de acordo com a tabela 3. Ambos estavam medicados com amiodarona, um antiarrítmico inibidor da gp-P, que pode aumentar a biodisponibilidade do dabigatrano. É de notar que num dos doentes, este fármaco foi retirado após o internamento. Quanto à restante medicação, 58% estava medicado com Inibidores da Bomba de Protões, o que é justificável para permitir uma proteção gástrica, essencial em doentes polimedicados como os da nossa população, e também para prevenir a dispepsia provocada pelo dabigatrano (secção 2.3.1.1). Aproximadamente 64% dos doentes fazia terapêutica de manutenção do ritmo cardíaco com bloqueadores β -adrenérgicos e/ou digoxina, possivelmente a fim de evitar novos surtos de FA como descrito na secção 2.3, ou para controlar algum tipo de arritmia ou outro tipo de patologia cardíaca previamente diagnosticada.

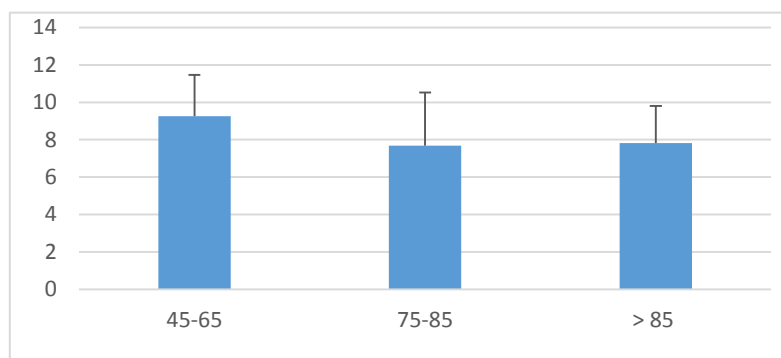


Figura 5 – Média e desvio padrão do número de medicamentos co-prescritos tendo em conta a faixa etária dos doentes

Foi ainda registada a função renal através dos valores de creatinina sérica, existência de possíveis hemorragias (hemoglobina e plaquetas) durante o internamento, tendo sido recolhidos os resultados da patologia clínica mais próximos do primeiro dia de internamento e os resultados mais próximos do último dia de internamento. A função hepática foi também avaliada recorrendo ao registo de Aspartato Aminotransferase (AST), Alanina Aminotransferase (ALT), Fosfatase Alcalina (PA), Albumina). Estes dados foram agrupados por idades (Tabela 5).

Tabela 5 – Média, Desvio Padrão e Valores Máximos e Mínimos dos Parâmetros Bioquímicos por faixa etária

Idade	45-65		75-85		> 85	
	média ± desv. pad (min-máx)		80±3.1 (75-85)		89±3.9 (86-99)	
	[]i	[]f	[]i	[]f	[]i	[]f
Creatinina (mg/dl)	0,56*	0,77*	1,25 ± 1,17 (0,61-5,2)	0,98 ± 0,35 (0,55-1,78)	0,95 ± 0,15 (0,74-1,07)	1,06 ± 0,25 (0,78-1,38)
	0,80 ± 0,09 (0,71-0,9)	0,83 ± 0,07 (0,75-0,88)	1,17 ± 0,62 (0,61-2,91)	1,15 ± 0,68 (0,65-2,97)	1,01 ± 0,45 (0,56-1,79)	0,88 ± 0,24 (0,66-1,31)
Hemoglobina (g/dl)	14,70*	14,60*	12,82 ± 2,09 (9,60-16,10)	12,36 ± 1,83 (9,70-16,20)	13,45 ± 1,66 (11,10-14,80)	14,20 ± 2,00 (12,10-16,60)
	12,23 ± 1,77 (10,20-13,40)	12,63 ± 2,02 (10,30-13,90)	11,63 ± 1,48 (8,00-13,20)	11,53 ± 1,61 (8,20-14,20)	12,77 ± 1,57 (10,70-15,60)	12,80 ± 1,40 (1,20-14,60)
Plaquetas (x10 ⁹ /L)	220 ± 115 (154-391)	265 ± 115 (124-561)	215 ± 62,7 (114-343)	251 ± 82,3 (125-418)	216 ± 104 (102-470)	241 ± 72 (132-381)
Albumina (g/l)	3,70 ± 0,14 (3,60-3,80)		3,48 ± 0,80 (2,20-4,70)		3,47 ± 0,35 (3,10-3,80)	
AST (U/L)	40 ± 9 (31-49)		35 ± 27 (14-146)		36 ± 13 (23-55)	
ALT(U/L)	27,0 ± 8,6 (18,0-38,0)		31,9 ± 37,3 (9,0-192,0)		24,9 ± 11,2 (10,0-47,0)	
PA (U/L)	94 ± 31 (69-139)		97 ± 57 (43-298)		108 ± 25 (73-153)	

 Sexo Feminino
 Sexo Masculino

*n=1; AST (Aspartato Aminotransferase); ALT (Alanina Aminotransferase); PA (Fosfatase Alcalina); []i (Concentração registada no início do internamento) ; []f (Concentração registada no fim do internamento)

Para poder calcular e avaliar a função renal de forma adequada, era importante ter acesso ao peso dos doentes. Nenhum deles tinha essa informação no respetivo processo clínico, pelo que, desde já, é uma falha a apontar na recolha de dados por parte dos profissionais de saúde responsáveis. Assim, não é possível concluir a cerca da função renal propriamente

dita, através do cálculo da CICr. Para além disso, muito poucos doentes (apenas cerca de 12%) tinham no processo a data da próxima consulta. Assim, não foi possível avaliar se o período de monitorização da função renal que deveria ser feita nestes doentes era o correto.

Analisando os resultados das concentrações séricas de creatinina por faixas etárias, no grupo de 45-65 anos nenhum doente apresentava valores de fora dos valores de referência definidos por Horowitz (2014) como sendo 0,5-1,2 mg/ml no Homem e 0,4-1,1 mg/ml na Mulher. Já no grupo de 75-85, apenas 7% dos doentes do sexo masculino apresentavam valores acima dos de referência, no entanto 42% das doentes do sexo feminino apresentavam valores mais elevados. A partir dos 85 anos, apenas as mulheres (43%) apresentavam concentrações de creatinina sérica superiores aos valores de referência. Dado que este parâmetro pode variar em função da dieta e da massa muscular, não é possível tirar conclusões apenas com estes dados. Para além disso, foi já demonstrado que valores séricos de creatinina ditos normais não são sinónimo de ausência de comprometimento da função renal, tendo sido encontrados em alguns estudos, pessoas com valores séricos de creatinina normais e com estimativa da função renal inferior a 60 ml/min (cerca de 15%) (Di et al., 2005).

Avaliando as possíveis alterações durante o período de internamento, os valores de creatinina sérica inicial e final também não têm alterações significativas pelo que a excreção renal provavelmente permaneceu estável durante o internamento, o que seria de esperar dada a monitorização constante. Relativamente aos valores de hemoglobina, não ocorreram alterações significativas pelo que provavelmente não ocorreram fenómenos hemorrágicos significativos durante o internamento.

Quanto à função hepática, esta não parece estar diminuída comparando os valores da média dos resultados obtidos por faixas etárias e os valores de referência.

Mediante os dados incluídos nos processos clínicos, foram calculados os scores médios de CHA₂DS₂VASc por faixa etária e por género, dado que nem todos estavam descritos no respetivo processo clínico (Tabela 6).

Tabela 6 – Média do score de CHA₂DS₂VASc calculado para cada faixa etária e género

Idade	Média Score/Género	
	Feminino	Masculino
45-65	2,33 ± 1,52	1*

75-85	4,42 ± 1,67	3,36 ± 1,00
> 85	4,70 ± 1,38	3,50 ± 1,73

*n=1

Verifica-se que todos os resultados dos scores médios de CHA₂DS₂VASc são superiores à unidade, justificando-se o tratamento com ACOs como descrito na secção 2.2. Para além disso, verifica-se que o sexo feminino apresenta um score médio de 4,23 ± 1,69 e o sexo masculino de 3,26 ± 1,24. Ao estratificar por faixa etária e por género, para além de se verificar um aumento do score por idade, verifica-se também que este é superior no sexo feminino, o que seria de esperar uma vez que, de acordo com o score CHA₂DS₂VASc (Anexo 2), é atribuída uma unidade ao sexo feminino, assim como são atribuídos dois pontos a doentes com idade superior a 75 anos. Vários estudos apontam o sexo feminino como fator de risco de AVC, no entanto, o mecanismo responsável não está bem esclarecido. É conhecido que a FA está associada a um maior número de fatores protrombóticos, disfunção endotelial e marcadores de ativação de plaquetas, contudo as diferenças entre os géneros não estão claras (Fang *et al.*, 2005). Era importante estudar também as diferenças estruturais e funcionais da aurícula esquerda em ambos os sexos. Estudos indicam que as mulheres podem ter uma maior quantidade de fragmento F12 de trombina, fator de Von Willebrand e ativador de plasminogénio tecidual, no entanto não estão diretamente associados a fator de risco em FA (Fang *et al.*, 2005). Outros defendem que este risco só se verifica em idades superiores a 75 anos e que pode estar associado à terapia hormonal de substituição (Mikkelsen *et al.*, 2012).

Quanto ao controlo laboratorial, os testes de coagulação realizados no CHUC são o RNI, Tempo de Protrombina e Tempo de Tromboplastina Parcialmente Ativada. Como referido anteriormente, estes não têm utilidade na avaliação da atividade anticoagulante do DE pelo que não poderão ser interpretados, estando em falta os testes mais fiáveis.

A dosagem avaliada foi a 110 mg, e, tendo alguns doentes idade inferior a 80 anos, era importante ter acesso a todos os dados dos respetivos doentes a fim de perceber a razão pela qual não faziam a dose recomendada. Assim, era interessante também ter uma análise de doentes a fazer a dosagem de 150 mg para poder concluir também acerca da idade e dos fatores que contribuem para o ajuste da mesma, contudo não foi possível.

Dada a segurança do dabigatrano, e dada a constante monitorização e acompanhamento durante o internamento, também não se verificaram alterações significativas nos resultados da patologia clínica que levasse a concluir uma possível hemorragia.

4. Considerações Finais

A FA é uma patologia muito prevalente sobretudo em idades mais avançadas, prevendo-se que a sua incidência aumente nos próximos anos. No sentido de diminuir o grande número de eventos adversos daí consequentes, bem como a taxa de mortalidade associada, é fundamental o tratamento com anticoagulantes de acordo com os fatores de risco presentes. É sabido que a varfarina é usada desde há muitos anos como o anticoagulante de eleição. No entanto, devido a um aumento do risco de eventos hemorrágicos e às limitações no seu controlo, a adesão à terapêutica é baixa. O desenvolvimento de novos fármacos, dos NOACs surgiu como resposta à necessidade de superar este problema. Estes apresentam melhor eficácia e segurança comparativamente à varfarina, relativamente à prevenção de eventos tromboembólicos e na redução de eventos hemorrágicos. Contudo, a pouca e recente experiência clínica que levam à escassez de resultados de estudos associadas ao seu elevado custo ainda limitam a utilização dos mesmos. A ausência de antídoto já não é de todo uma preocupação, dado que existe uma molécula já aprovada e outras em estudo.

É assim importante, num futuro próximo, fazer-se o levantamento de dados de utilização destes fármacos de modo a tornar possível a sua utilização com maior segurança, principalmente nos idosos e doentes com a função renal comprometida. Embora os NOACs não necessitem de uma monitorização tão rigorosa quanto os antivitamínicos K, é também fulcral a padronização dos testes que mais se correlacionam com a atividade anticoagulante destes novos fármacos. Quando ao dabigatrano, mesmo com antídoto disponível, é necessário monitorizar devidamente a função renal dos respetivos doentes de modo a evitar possíveis consequências bem como informar devidamente os doentes da importância da adesão à terapêutica.

Quanto aos resultados obtidos da avaliação dos doentes internados no CHUC, a população estudada não apresentou discrepâncias significativas que fossem alvo de alerta e é de notar que cada vez mais se detetam fatores de risco em indivíduos jovens (tabagismo, alcoolismo, alimentação desequilibrada). Provavelmente, se fosse feita uma consciencialização mais insistente acerca desta patologia, o número de admissões hospitalares seria inferior. É aqui que o farmacêutico deve intervir em conjunto com outros profissionais de saúde.

Embora haja muitas lacunas na informação disponível no sistema sobre o doente, é importante referir que se deve apostar numa identificação das características clínicas mais rigorosas pelos profissionais de saúde, onde o farmacêutico também pode ser uma mais-valia. Esta informação, para além de servir para uma monitorização mais exata dos doentes, pode servir, futuramente, para estudos clínicos que auxiliem na compreensão desta patologia bem como do respetivo tratamento.

5. Bibliografia

AGENO, Walter *et al.* - Oral anticoagulant therapy - Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. **Chest**. . ISSN 00123692. 141:2 SUPPL. (2012).

BOEHRINGER INGELHEIM - **Pradaxa: Guia de prescrição para a prevenção do AVC em doentes com fibrilhação auricular**. [S.l.] : Boehringer Ingelheim, [s.d.]

CAMM, A. John *et al.* - Guidelines for the management of atrial fibrillation. **European Heart Journal**. . ISSN 0195668X. 31:19 (2010) 2369–2429.

CATERINA, Raffaele De *et al.* - New oral anticoagulants in atrial fibrillation and acute coronary syndromes: ESC working group on thrombosis - Task force on anticoagulants in heart disease position paper. **Journal of the American College of Cardiology**. . ISSN 07351097. 59:16 (2012) 1413–1425.

COORDENAÇÃO NACIONAL PARA AS DOENÇAS CARDIOVASCULARES - **Terapêutica Antitrombótica da Fibrilhação Auricular**. Lisboa : Coordenação Nacional para as Doenças Cardiovasculares, 2009. ISBN 978-989-95146-8-3.

DI, Marco *et al.* - Estimativa da Função Renal pela Fórmula de Cockcroft e Gault em Pacientes com Sobrepeso ou com Obesidade Estimation of Renal Function by the Cockcroft and Gault Formula in Overweighted or Obese Patients. **Nefrologia**. 30:3 (2005) 185–191.

EMA - EPAR summary for the public - Pradaxa (dabigatran etexilate). 2011).

EMA - EPAR summary for the public -Xarelto (rivaroxaban). 2013).

EMA - EPAR summary for the public -Eliquis (apixaban). 2014).

FANG, Margaret C. *et al.* - Gender differences in the risk of ischemic stroke and peripheral embolism in atrial fibrillation: The AnTicoagulation and Risk factors in Atrial fibrillation (ATRIA) study. **Circulation**. . ISSN 00097322. 112:12 (2005) 1687–1691. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.553438.

FAUSTINO, Ana *et al.* - Encerramento percutâneo do apêndice auricular esquerdo para profilaxia de tromboembolismo na fibrilhação auricular. **Revista Portuguesa de Cardiologia**. 32:4 (2013) 311–323.

FERREIRA, João; MIRCO, Ana - Revisão sistemática das análises custo-efetividade dos novos anticoagulantes orais na prevenção do acidente vascular cerebral na fibrilhação auricular. **Revista Portuguesa de Cardiologia**. 34:3 (2015) 179–191.

FREEMAN, James V *et al.* - Original Research Cost-Effectiveness of Dabigatran Compared With Warfarin for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. **Annals of Internal Medicine**. 154:1 (2011) 1–11.

GARY L HOROWITZ - **Medscape, Creatinine** [Em linha], atual. 2014. [Consult. 17 jun. 2016]. Disponível em WWW:<URL:<http://emedicine.medscape.com/article/2054342-overview>>.

GOMES, Eva *et al.* - Estudo FATA: Prevalência de fibrilhação auricular e terapêutica antitrombótica nos cuidados de saúde primários de um concelho do norte de Portugal. **Acta Medica Portuguesa**. . ISSN 16460758. 28:1 (2015) 35–43.

GOUVEIA, Miguel *et al.* - Carga e custo da fibrilhação auricular em Portugal. **Revista Portuguesa de Cardiologia**. . ISSN 08702551. 34:1 (2015) 1–11.

GOUVEIA, Miguel *et al.* - Carga e custo da fibrilhação auricular em Portugal. 34:1 (2016).

HAWES, E. M. *et al.* - Performance of coagulation tests in patients on therapeutic doses of dabigatran: A cross-sectional pharmacodynamic study based on peak and trough plasma levels. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**. . ISSN 15387933. 11:8 (2013) 1493–1502.

HEIDBUCHEL, Hein *et al.* - European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. **Europace**. . ISSN 10995129. 15:5 (2013) 625–651.

HUGHES, Michael; LIP, Gregory Y. H. - Stroke and thromboembolism in atrial fibrillation: A systematic review of stroke risk factors, risk stratification schema and cost effectiveness data. **Thrombosis and Haemostasis**. . ISSN 03406245. 99:2 (2008) 295–304.

JANUARY, Craig T. *et al.* - 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: A report of the American college of Cardiology/American heart association task force on practice guidelines and the heart rhythm society. **Journal of the American College of Cardiology**. . ISSN 15583597. 64:21 (2014) e1–e76.

KRISTY, Krames - **Medical Illustration: WATCHMAN Left Atrial Appendage Closure Device** [Em linha] [Consult. 3 abr. 2016]. Disponível em WWW:<URL:http://www.kramestudios.com/portviewProcedural.asp?filter=key&keywords=procedural>.

LLIOTT, R. Ohan A. E. *et al.* - New oral anticoagulants: an approach in older people. **Journal of Pharmacy Practice & Research June.** . ISSN 1445937X. 45:2 (2015) 217–225.

MACCALLUM, Peter K. *et al.* - Patient safety and estimation of renal function in patients prescribed new oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: a cross-sectional study. **BMJ Open.** . ISSN 2044-6055. 3:2044-6055 (Electronic) (2013) e003343.

MARK, E. - Atrial fibrillation. **Techniques.** . ISSN 1756-1833. 28:1 (2008) 1–16.

MEDICATION SAFETY - Guideline for managing patients on Dabigatran (Pradaxa®) Statewide. State of Queensland. 2013).

MICHELS, Wieneke Marleen *et al.* - Performance of the Cockcroft-Gault, MDRD, and new CKD-EPI formulas in relation to GFR, age, and body size. **Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN.** . ISSN 1555-905X. 5:6 (2010) 1003–9. doi: 10.2215/CJN.06870909.

MIKKELSEN, A. P. *et al.* - Female sex as a risk factor for stroke in atrial fibrillation: A nationwide cohort study. **Journal of Thrombosis and Haemostasis.** . ISSN 15387933. 10:9 (2012) 1745–1751.

MINISTRO, Augusto *et al.* - Novos anticoagulantes orais no tromboembolismo venoso e fibrilhação auricular. **Angiologia e cirurgia vascular.** 8:1 (2012) 6–11.

OLESEN, Jonas Bjerring *et al.* - Stroke and Bleeding in Atrial Fibrillation with Chronic Kidney Disease. **New England Journal of Medicine.** . ISSN 0028-4793. 367:7 (2012) 625–635.

PACHÓN MATEOS, Enrique Indalécio; SANTILLANA PENA, Tomás Guilherme; PACHÓN MATEOS, Juan Carlos - Tratamento da fibrilação atrial na emergência. **Rev. Soc. Cardiol. Estado de São, o Paulo.** 20:3 (2010) 286–301.

PENGO, Vittorio *et al.* - Questions and answers on the use of dabigatran and perspectives on the use of other new oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation; a consensus document of the Italian federation of thrombosis centers (FCSA). **Thrombosis and Haemostasis.** . ISSN 03406245. 106:5 (2011) 868–876.

POLLACK, Charles V *et al.* - Idarucizumab for Dabigatran Reversal. **The New England journal of medicine.** . ISSN 1533-4406. 373:6 (2015) 511–520.

PORTUGAL. DIREÇÃO-GERAL DA SAÚDE. DIREÇÃO DE SERVIÇOS DE INFORMAÇÃO E ANÁLISE - **PORTUGAL: Doenças Cérebro-Cardiovasculares em Números – 2015: Programa Nacional para as Doenças Cérebro-Cardiovasculares.** Lisboa : DGS, 2015

RIVA, Nicoletta; LIP, Gregory Y. H. - A new era for anticoagulation in atrial fibrillation. Which anticoagulant should we choose for long-term prevention of thromboembolic complications in patients with atrial fibrillation? **Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej.** . ISSN 00323772. 122:1-2 (2012) 45–53.

RUFF, Christian T. *et al.* - Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. **Lancet.** . ISSN 1474-547X. 383:9921 (2014) 955–62.

RUFF, Christian T. *et al.* - Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. **Lancet.** . ISSN 1474-547X. 383:9921 (2014) 955–62.

VERMA, Abhishek K. - Dabigatran etexilate: A new thrombin inhibitor. **Medical Journal of Australia.** . ISSN 0025729X. 192:7 (2010) 407–412.

ZONI-BERISSO, Massimo *et al.* - Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. **Clinical Epidemiology.** . ISSN 1179-1349. 6 (2014) 213–220.

Anexo I – Fatores de

FATORES DE RISCO
Hipertensão
Idade Avançada
Diabetes Mellitus
Enfarte do Miocárdio
Doença Valvular Cardíaca
Cirurgia Cardiotorácica
Hipertrofia Ventricular Esquerda
Insuficiência Cardíaca
Alcool e Tabaco
Hipertiroidismo
Apneia do Sono Obstrutiva
Variantes Genéticas e História Familiar

risco associados a FA

Retirado e adaptado de January *et al.*, 2014

Anexo 2 – Score CHA₂DS₂VASc (A) e Score HAS – BLED (B)

Score CHA₂DS₂VASc

FATOR DE RISCO	PONTUAÇÃO
ICC/ Disfunção Ventricular Esquerda	1
Hipertensão	1
Idade ≥75 anos	2
Diabetes Mellitus	1
AVC/AIT/Tromboembolismo	2
Doença Vascular*	1
Sexo Feminino	1
Idade 64-75	1
Pontuação máxima	9

(A) Legenda: ICC = Insuficiência Cardíaca Congestiva, AVC = Acidente Vascular Cerebral, AIT = Acidente Isquémico Transitório

*Enfarte Agudo do Miocárdio Prévio e Doença Vascular Periférica

Score HAS – BLED

LETRA	CARACTERÍSTICA CLÍNICA	PONTUAÇÃO
H	HTA	1
A	Função renal ou hepática alterada (1 ponto cada)	1 ou 2
S	AVC	1
B	Hemorragia	1
L	INR instável	1
E	Idade > 65 anos	1
D	Fármacos* ou álcool (1 ponto cada)	1 ou 2
Pontuação Máxima		9

(B) Legenda: AVC = acidente vascular cerebral; HTA = hipertensão arterial; INR = international normalized ratio.


*Fármacos definido como uso concomitante de antiplaquetários ou anti-inflamatórios não esteroides. (Camm *et al.*, 2010)

Anexo 3 – Documentos de iniciação e *follow up* de doentes medicados com NOACs (EHRA)


Atrial Fibrillation Oral Anticoagulation Card

for non-vitamin-K anticoagulants

Patient name:	DOB:
Patient address:	
Oral anticoagulant, dosing, timing, with or without food:	
Treatment indication:	
Treatment started:	
Name and address of anticoagulant prescriber:	
Telephone number of prescriber or clinic:	



EUROPEAN
Heart Rhythm
ASSOCIATION



EUROPEAN
SOCIETY OF
CARDIOLOGY

More info:
www.NOACforAF.eu
www.noacforaf.eu

Page 1

Planned or unplanned visits

Date (or date range):	Site (GP; clinic; cardiologist; ...):	To do / findings:

Page 2

Recommended follow-up

(see EHRA at www.NOACforAF.eu for information & practical advice)

Check each visit: 1. Compliance (pt. should bring remaining meds)? 2. Thrombo-embolic events? 3. Bleeding events? 4. Other side effects? 5. Co-medications and over-the-counter drugs.
--

Blood sampling: - monitoring of anticoagulation level is not required! - yearly: Hb, renal and liver function - if CrCl 30-60 ml/min, >75y, or fragile: 6-monthly renal function - if CrCl 15-30 ml/min: 3-monthly renal function - If Intercurrent condition that may have impact: renal and/or liver function
--

Date	Serum creatinine	Creatinine clearance	Hemo- globin	Liver tests

Page 3

Important patient instructions

Take your drug exactly as prescribed (once or twice daily).
 No drug is no protection!
 Never stop your medicine without consulting your physician.
 Never add any other medication without consulting your physician,
 not even short-term painkillers that you can get without prescription.
 Alert your dentist, surgeon or other physician before an intervention.

Concomitant medication

Name:	Dose:

Emergency information

Standard tests do not quantitatively reflect level of anticoagulation!

Name & telephone of patient relative to contact if emergency:

Patient blood group (+ physician signature):

Page 4

(Camm *et al.*, 2010)

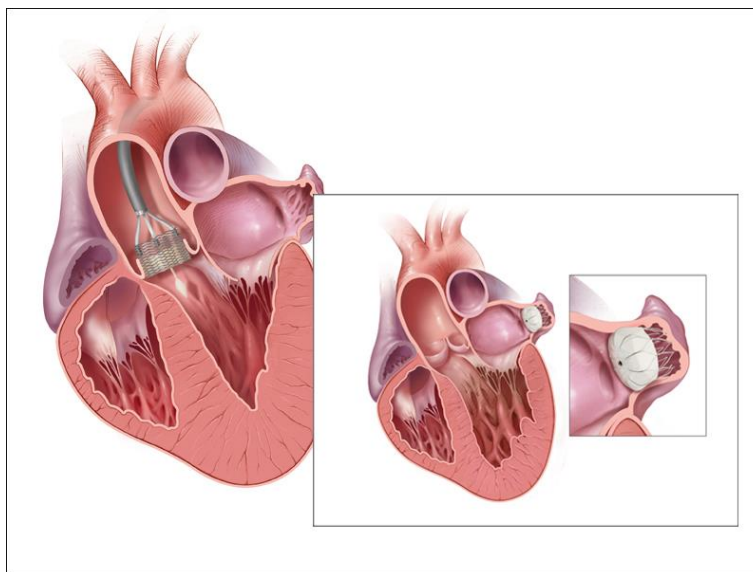
Anexo 4 – Score EHRA para sintomas relacionados com FA

Classificação da sintomatologia

Classe EHRA	Definição
<i>EHRA I</i>	Ausência de sintomas
<i>EHRA II</i>	Sintomas ligeiros, atividade diária não afetada
<i>EHRA III</i>	Sintomas severos, atividade diária afetada
<i>EHRA IV</i>	Sintomas incapacitantes, atividade diária terminada

Retirado e adaptado de (Camm *et al.*, 2010)

Anexo 5 – Encerramento do AAE



(Kristy, [s.d.])

Anexo 6 – fármacos antiarrítmicos usados na manutenção do ritmo sinusoidal em FA

Beta-bloqueadores	Metoprolol Atenolol Esmolol Propranolol Carvedilol Bisoprolol Nevibolol
Bloqueadores da entrada de cálcio não dihidropiridínicos	Verapamil diltiazem
Digitálicos	Digoxina
Outros	Amiodarona

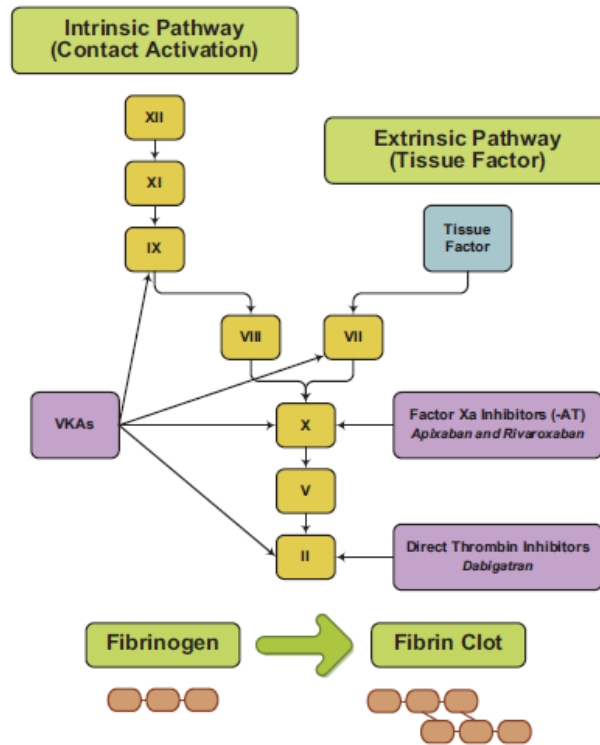
Retirado e adaptado de January *et al.*, 2014

Anexo 7 – Principais diferenças entre os NOACs e a varfarina (A) e respetivos locais de ação na cascata da coagulação (B)

Fármaco	Dabigatrano	Rivaroxabano	Apixabano	Varfarina
Fatores de coagulação alvo	Fator II	Fator Xa	Fator Xa	Fatores II, VII, IX, Proteínas C e S
Biodisponibilidade	3-7%	60-80%	50%	80-100%
Tempo necessário para atingir o pico plasmático	2h	2-4h	8-15h	4h
T_{1/2}	12-17h	7-11h	8-15h	20-60h
Eliminação/Clearance	80% renal, 20% biliar	60% renal, 33% biliar	3%renal, 70% biliar	>90% via urinária
Metabolismo	Conjugação a glucoronido ativo	CYP3A4 e CYP2J2	CYP3A4	Maioritariamente CYP2C9. Outros incluem CYP2C8, 2C18, 2C19, 1 ^a 2, 3 ^a 4
Interações fármaco-fármaco mais importantes	AINES, amiodarona, dronedarona, verapamil, quinidina, cetoconazol, rifanpicina	AINES, antimitóticos sistémicos, inibidores da protease HIV, claritromicina, eritromicina, ciclosporina, amiodarona, quinidina, diltiazem, verapamil, fenitoina, carbamazepina, fenobarbital Erva de S. João	AINES, AINES, antimitóticos sistémicos, inibidores da protease HIV, claritromicina, amiodarona, quinidina, diltiazem, verapamil, fenitoina, carbamazepina, fenobarbital Erva de S. João	Aproximadamente 250 fármacos

(A)

Retirado e adaptado de Lliott *et al.*, 2015



(B)

(January *et al.*, 2014)