

Cristina Maria Santos de Sousa Ferreira

Modelo de Acompanhamento de Doentes a Fazer Anticoagulantes Orais, em âmbito de Consulta Farmacêutica. Proposta de Formação Avançada

Dissertação para obtenção ao grau de Mestre em Farmacologia Aplicada sob a orientação da Professora Doutora Ana Cristina Rama
e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Setembro 2017



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Cristina Maria Santos de Sousa Ferreira

**Modelo de Acompanhamento de Doentes a Fazer Anticoagulantes Orais,
em âmbito de Consulta Farmacêutica. Proposta de Formação Avançada**

Dissertação para obtenção ao grau de Mestre em Farmacologia Aplicada sob a orientação da Professora Doutora Ana Cristina Rama e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Setembro 2017



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Agradecimentos

À minha orientadora Professora Doutora Ana Cristina Rama, pela orientação científica, revisão crítica, sugestões e incentivo na realização do mesmo. Obrigada por fazer tudo parecer tão simples!

Aos meus filhos e ao meu marido, por todo o incentivo ao longo desta etapa e por me fazerem sentir que eu era capaz (mesmo quando tudo parecia impossível...).

À minha mãe que esteve sempre disponível para me substituir nas minhas tarefas de mãe, durante todas as minhas ausências, como só uma avó consegue fazer.

Ao meu pai que sempre me apoiou em todos os desafios e onde quer que esteja neste momento, estará certamente orgulhoso de mim.

A todas as pessoas que de alguma forma contribuíram e me incentivaram na realização deste trabalho.

Sem o vosso apoio não teria conseguido.

A todos, muito obrigada!

“A persistência é o melhor caminho para o êxito.”

Charles Chaplin

“You may never know what results come of your actions, but if you do nothing,

there will be no results.”

Mahatma Gandhi

ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO	1
2. OBJETIVO	7
3. MÉTODOS	11
4. RESULTADOS	15
PARTE I.....	17
REVISÃO DA UTILIZAÇÃO DA TERAPÊUTICA ANTICOAGULANTE.....	17
1. Patologias que requerem tratamento com anticoagulantes orais	19
1.1 Fibrilhação Auricular	19
1.1.1 FA valvular e FA não valvular	19
1.2 Tromboembolismo venoso (TEV)	20
1.3 Outras situações que requerem terapêutica anticoagulante	21
Alguns números.....	21
2. Hemostase e cascata da Coagulação.....	22
2.1 Hemostase.....	22
2.2 Cascata da Coagulação	23
2.3 Anticoagulantes orais.....	25
2.3.1 Antivitamínicos K.....	26
Varfarina:	26
INR.....	27
TTR.....	27
2.3.2 Novos anticoagulantes orais.....	29
2.3.2.1 Inibidores do fator IIa	30
2.3.2.2 Inibidores do fator Xa	30
Caraterísticas dos Anticoagulantes Orais.....	31
Indicações clínicas dos ACO.....	32
Posologia dos NOAC	33
Interações farmacodinâmicas e farmacocinéticas dos NOAC	35
Utilização de Anticoagulantes na doença renal crónica.....	38
Guia para descontinuação de NOAC antes de intervenções cirúrgicas programadas	41
Reinício do NOAC após intervenção cirúrgica ou procedimento invasivo.....	42
Classificação das Manobras invasivas quanto ao risco hemorrágico	42
Avaliação Laboratorial dos NOAC – Como medir o seu efeito anticoagulante	43
Gestão de situações de urgência (Necessidade de procedimentos urgentes ou Hemorragias).....	46
Transição entre anticoagulantes.....	47
3. Diretrizes publicadas – EHRA, Canada, EUA, NHS, NICE, ACC	49

PARTE II	51
MODELO DE ACOMPANHAMENTO DE DOENTES ANTICOAGULADOS.....	51
I. Fundamentação	53
I.1 Modelos de controlo de anticoagulação	53
I.2 Função do farmacêutico.....	55
I.3 Exemplos de intervenção farmacêutica encontrados na literatura no acompanhamento de doentes anticoagulados	55
I.4 Sites informativos sobre anticoagulação.....	58
2. Proposta de Modelo de Acompanhamento de doentes anticoagulados com anticoagulantes orais em âmbito de consulta farmacêutica	59
2.1 Confirmação da indicação para anticoagulação e avaliação do risco.....	60
2.1.1 Instrumentos de avaliação de risco na FA:	61
Avaliação do risco tromboembólico - Score CHA2DS2-VASc	61
Avaliação do risco hemorrágico – Score HAS-BLED.....	62
2.1.2 Instrumentos de avaliação do risco Hemorrágico na TEV.....	62
Avaliação do risco hemorrágico – Score RIETE.....	62
2.2 Modelo para Varfarina/ Acenocumarol	64
2.2.1 Terapêutica com VKA – como iniciar:.....	65
2.2.2 Gestão de INR.....	65
2.2.3 Algoritmo a utilizar sem hemorragia	67
2.2.4 Algoritmo a utilizar em presença de hemorragia	67
2.2.5 Como avaliar o controlo de anticoagulação com antagonistas da vitamina K...68	
2.2.6 Educação do doente a tomar varfarina	69
2.3 Modelo de acompanhamento para NOAC	70
2.3.1 Início e estrutura do acompanhamento de doentes em terapêutica com NOAC	71
2.3.2 Lista de verificação para acompanhamento de rotina de doentes em tratamento com NOAC	73
2.3.3 Cartão de seguimento do doente (Diretrizes EHRA 2016)	78
2.3.4 Educação do doente a tomar NOAC	79
2.4 Adesão á terapêutica	80
PARTE III	84
FORMAÇÃO DO FARMACÊUTICO	84
5. DISCUSSÃO.....	92
6. CONCLUSÃO.....	96
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	100

Índice de Tabelas

Tabela 1: Nomenclatura dos fatores da coagulação	24
Tabela 2: Características dos anticoagulantes orais.....	31
Tabela 3: Indicações clínicas dos ACO	32
Tabela 4: Posologia dos NOAC na FANV	33
Tabela 5: Posologia NOAC na TEV	34
Tabela 6: Efeito das interações fármaco-fármaco nos níveis plasmáticos dos NOAC, fatores clínicos e recomendações para adaptação da dose de NOAC	36
Tabela 7: Doses recomendadas de NOAC em caso de Insuficiência Renal	40
Tabela 8: Intervalo entre a última toma do fármaco e o início do procedimento cirúrgico.	41
Tabela 9: Classificação das manobras invasivas quanto ao risco hemorrágico	43
Tabela 10: Monitorização laboratorial dos NOAC	45
Tabela 11: Transição entre anticoagulantes	48
Tabela 12: Avaliação do risco tromboembólico – Score CHA2DS2-VASc	61
Tabela 13: Pontuação CHA2DS2-VASc e risco tromboembólico	61
Tabela 14: Avaliação do risco hemorrágico – Score HAS-BLED	62
Tabela 15: Avaliação do risco hemorrágico – Score RIETE	63
Tabela 16: Pontuação Score RIETE e risco hemorrágico	63
Tabela 17: Indicação e dosagem dos VKA	64
Tabela 18: Valor de INR e ajuste de dose de VKA	66
Tabela 19: Educação do doente em VKA	69
Tabela 20: Lista de verificação para <i>follow-up</i> de rotina de doentes em tratamento com NOAC	74
Tabela 21: Educação do doente em NOAC	79

Índice de Figuras

Figura 1: Representação clássica da cascata da coagulação	2)
Figura 2: Alvo dos vários anticoagulantes na cascata da coagulação	2*
Figura 3: Absorção, metabolismo e excreção dos diferentes NOAC	3)
Figura 4: Gestão de hemorragia em doentes a tomar NOAC	4*
Figura 5: Algoritmo de gestão de INR a utilizar sem hemorragia	67
Figura 6: Algoritmo de gestão de INR a utilizar em presença de hemorragia	67
Figura 7: Início e estrutura do acompanhamento de doentes em terapêutica com NOAC .	7%
Figura 8: Cartão de seguimento do doente anticoagulado	7,

Lista de Abreviaturas

ACO	Anticoagulante oral
AHA/ACC/HRS	<i>American Heart Association/American College of Cardiology/Heart Rhythm Society</i>
AIT	Acidente isquémico transitório
ARISTOTLE	<i>“Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thrombotic Events in Atrial Fibrillation”</i>
AVC	Acidente vascular cerebral
Bid	<i>bis in die</i> (administração com a frequência de duas vezes ao dia)
Cmáx	Concentração máxima
CCP	Complexo concentrado de protrombina
CCPa	Complexo concentrado de protrombina ativada
CHA2DS2VASC	Insuficiência cardíaca, hipertensão, idade ≥ 75 (2 pontos), diabetes, AVC (2 pontos), doença vascular, idade 65-74, sexo feminino
CICr	Clearance da creatinina
DAP	Doença arterial periférica
DM	Diabetes mellitus
DOAC	Anticoagulante oral direto
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crónica
EAM	Enfarte agudo miocárdio
ECG	Eletrocardiograma
ECT	Tempo de coagulação da Ecarina
EHRA	<i>European Heart Rythm Association</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i> (Agência Europeia do Medicamento)
ENGAGE-AF – TIMI 48	<i>Global Study to Acess the Safety and the Effectiveness of DU-176b versus Standart Praticce of Dosing with Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation</i>
EP	Embolia Pulmonar
ES	Embolia Sistémica
ESC	<i>European Society of Cardiology</i>
EUA	Estados Unidos da América
FA	Fibrilhação auricular
FAMA	Estudo sobre a prevalência da FA na população portuguesa com mais de 40 anos

FANV	Fibrilhação auricular não valvular
FVIIa rec.	Fator VIIa recombinante
Fxa	Fator X ativado
GpP	Glicoproteína P
HAS-BLED	Hipertensão, função renal/hepática anormal (1 ponto cada), AVC, história ou predisposição para hemorragia, INR lábil, idade (> 65), álcool/fármacos concomitantes (1 ponto cada)
HBPM	Heparina de baixo peso molecular
HGI	Hemorragia Gastrointestinal
HIC	Hemorragia Intracraniana
HNF	Heparina não fracionada
HTA	Hipertensão Arterial
ICC	Insuficiência cardíaca congestiva
Id	<i>in die</i> (Administração com a frequência de uma vez ao dia)
IDT	Inibidores diretos da trombina
INR	<i>“International normalized ratio”</i> / Rácio normalizado internacional
IPRC	Instituto Português do Ritmo Cardíaco
NICE	<i>National Institute for Health Excellence</i>
NOAC	Anticoagulante oral não antagonista da vitamina K (<i>Non-vitaminic K antagonist Oral Anti Coagulant</i>)
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
PD	Farmacodinâmica
PK	Farmacocinética
PRM	Problemas Relacionados com Medicamentos
RCM	Resumo das Características do Medicamento
RE-LY	<i>The randomized Evaluation of Long-term Anticoagulant Therapy</i>
RNM	Resultados negativos associados à medicação
ROCKET AF	<i>“Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation”</i>
SAFIRA	<i>System of AF evaluation in Real World Ambulatory patients</i>
SCA	Síndrome coronária aguda
SNS	Sistema Nacional de Saúde

SPC	Sociedade Portuguesa de Cardiologia
TEV	Tromboembolismo Venoso
TP	Tempo de Protrombina
TT	Tempo de Trombina
TTPA	Tempo de Tromboplastina parcial ativada
TTR	<i>Time in Therapeutic Range</i>
TVP	Trombose Venosa Profunda
VKA	Antagonista da vitamina K
WHO	<i>World Health Organization</i>

Resumo

Racional: Os anticoagulantes orais são habitualmente utilizados na prática clínica para o tratamento e prevenção de doenças cardiovasculares, acidentes cerebrovasculares e tromboembolismo venoso.

Para além dos antagonistas da vitamina K, surgiram recentemente outros anticoagulantes orais com um mecanismo de ação mais específico e aparentemente com menos limitações. Os novos anticoagulantes dispensam a monitorização analítica de rotina, mas não dispensam o acompanhamento do doente por um profissional de saúde, com o objetivo de aumentar a eficácia e segurança e maximizar a adesão à terapêutica.

O farmacêutico, pelos seus conhecimentos no âmbito da farmacologia e pelo sucesso de programas de acompanhamento farmacoterapêutico, desenvolvidos em outras áreas como por exemplo a hipertensão e a diabetes, está bem posicionado para uma intervenção na gestão e acompanhamento do doente anticoagulado.

Objetivo:

Este trabalho pretende dar um contributo na área em 3 vertentes:

1. Fazer uma revisão dos modelos existentes em outros países de acompanhamento farmacoterapêutico de doentes medicados com anticoagulantes orais.
2. Criar em Portugal um método para implementar a consulta farmacêutica de acompanhamento do doente sob anticoagulação oral.
3. Identificar necessidades de formação que conferem competências ao farmacêutico para fazer o acompanhamento do doente anticoagulado.

Métodos:

- Pesquisa na Pubmed, e em outras fontes consideradas relevantes para o tema, com o objetivo de ver o que existe publicado na área.
- Os parâmetros relevantes para uma correta utilização dos anticoagulantes e acompanhamento farmacoterapêutico destes doentes são definidos com base na informação encontrada e nas características de cada fármaco.
- Criação de estrutura de programa de formação para farmacêuticos.

Resultados: Foi feita uma revisão dos modelos de acompanhamento de doentes anticoagulados existentes em outros países quer para os fármacos antagonistas da vitamina K quer para os anticoagulantes orais não antagonistas da vitamina K. Foram consultadas as

principais Guidelines na área e as recomendações das sociedades científicas envolvidas na utilização de anticoagulantes orais. Verificou-se que existem registos de sucesso de programas de monitorização da anticoagulação com impacto na melhoria da correta utilização dos antagonistas da vitamina K. Estes programas de acompanhamento começam a incluir os novos anticoagulantes nos seus protocolos.

Com base na informação encontrada, foi criado um modelo de acompanhamento destes doentes pelo farmacêutico, com o objetivo de melhorar a eficácia e a segurança na utilização destes fármacos.

Em função dos conhecimentos requeridos ao farmacêutico para que possa de forma cabal desenvolver esta atividade, é proposta uma formação estruturada na área da anticoagulação que lhe permitirá o desenvolvimento destas competências.

Conclusão: Este trabalho permitiu criar um modelo de consulta farmacêutica para acompanhamento de doentes anticoagulados, para futura validação na realidade portuguesa. Espera-se assim que este modelo contribua para a melhoria do controlo dos doentes anticoagulados em Portugal, em âmbito de consulta farmacêutica.

Palavras-chave: Acompanhamento farmacoterapêutico, anticoagulação, intervenção farmacêutica, NOAC, varfarina.

Abstract

Rationale: Oral anticoagulants are commonly used in clinical practice for the treatment and prevention of cardiovascular diseases, strokes and venous thromboembolisms.

In addition to vitamin K antagonists, other oral anticoagulants have recently appeared with a more specific mechanism of action and with less apparent limitations. New anticoagulants do not require routine analytical monitoring, but do require patient follow-up by a health care professional to increase efficacy and safety and maximize adherence to therapy.

The pharmacist, due to his/her expertise in pharmacology and to the success of pharmacotherapeutic monitoring programs developed in other areas such as hypertension and diabetes, is well suited for an intervention in the management and follow-up of the anticoagulated patient.

Objective:

This paper intends to make a contribution in the area in three aspects:

1. Review existing models in other countries of pharmacotherapeutic follow-up of patients receiving oral anticoagulants.
2. Create in Portugal a method to implement the pharmaceutical consultation to follow the patient under oral anticoagulation.
3. Identify training needs that grant the pharmacist the necessary skills to follow the anticoagulated patient.

Methods:

- Research in Pubmed, and other sources considered relevant to the main topic, with the purpose of analyzing what had been published in the area.
- The relevant parameters for the correct use of anticoagulants and pharmacotherapeutic follow-up of these patients were defined based on the information found and on the characteristics of each drug.
- Creation of a training program structure for pharmacists.

Results: A review of the anticoagulated patient follow-up models available in other countries for both anti-vitamin K drugs and non-vitamin K antagonist oral anticoagulants was undertaken. The main guidelines in the area and the recommendations of the scientific societies involved in the use of oral anticoagulants have been consulted. There have been reports of successful anticoagulation monitoring programs with impact on improving the

correct use of vitamin K antagonists. These follow-up programs begin to include the new anticoagulants in their protocols.

Based on the information found, a model of follow-up of these patients by the pharmacist was created with the aim of improving the efficacy and safety in the use of these drugs.

Finally, based on the knowledge required of the pharmacist so that he/she can fully exert this activity, a structured training in the area of anticoagulation is proposed, which will allow him to develop these competences.

Conclusion: This work allowed the creation of a pharmaceutical consultation model for the monitoring of anticoagulated patients, for future validation in the Portuguese reality.

It is thus expected that this model contributes to the improvement of the control of anticoagulated patients in Portugal, in the scope of pharmaceutical consultation.

Keywords: Pharmacotherapeutical monitoring, anticoagulation, Pharmaceutical intervention, NOAC, Warfarin.

I. INTRODUÇÃO

Os anticoagulantes orais são habitualmente usados na prática clínica para o tratamento e prevenção de doenças cardiovasculares, acidentes cerebrovasculares e tromboembolismo venoso.

A sua utilização de forma incorreta, pode causar sérias complicações no doente: Níveis subterapêuticos aumentam o risco de complicações tromboembólicas, enquanto níveis supratherapêuticos podem aumentar o risco de complicações hemorrágicas. A sua complexa farmacologia, contribui para a estreita margem de segurança que têm. O conhecimento único que o farmacêutico possui no âmbito da farmacologia, quer da farmacocinética, quer das interações dos medicamentos, torna-o um profissional bem preparado para acompanhar os doentes anticoagulados. O sucesso da terapêutica anticoagulante implica poucas falhas terapêuticas e poucas complicações hemorrágicas (Lakshmi G. Singh, Mallory Accursi, 2015).

Nos últimos anos, surgiram os novos agentes anticoagulantes orais, e que são conhecidos como anticoagulantes orais não antagonistas da vitamina K (NOAC - do inglês: **N**on-vitaminic K antagonist **O**ral **A**nti **C**oagulants). Há ainda autores que usam a designação de DOAC (**D**irect **O**ral **A**nti **C**oagulant) em vez de NOAC, defendendo que esta nomenclatura faz alusão ao seu mecanismo de ação, pois trata-se de anticoagulantes orais diretos que atuam apenas sobre um fator da coagulação (Husted *et al.*, 2014). Neste trabalho será utilizada a designação de NOAC.

Os NOAC têm um mecanismo de ação mais específico e aparentemente menos limitações. Ao contrário do que se poderia pensar inicialmente, os NOAC dispensam a monitorização analítica de rotina, o rácio normalizado internacional (INR), mas não dispensam o acompanhamento do doente por um profissional de saúde, com o objetivo de aumentar a eficácia e segurança do tratamento e maximizar a adesão do doente á terapêutica.

São considerados fármacos mais seguros do que os antagonistas da vitamina K: têm um efeito previsível sem necessidade de monitorização, têm menos interações medicamentosas do que aqueles e não têm interações alimentares, possuindo uma semivida mais curta. Este perfil torna-os fármacos mais convenientes para o doente. No entanto, sendo anticoagulantes, se não forem corretamente utilizados, continuam a ter risco (requerem por exemplo que seja tida em conta a função renal do doente e a utilização concomitante de alguns fármacos), daí que, é de grande importância estabelecer um modelo de acompanhamento farmacoterapêutico para estes doentes.

Existem registos de sucesso de programas de gestão da anticoagulação pelo farmacêutico que tiveram impacto na melhoria do uso correto da varfarina, mas estes programas não incluem os NOAC nos seus protocolos (Simon, Hawes, Deyo, & Bryant Shilliday, 2015), Há por isso, ainda um caminho a percorrer para otimizar o acompanhamento destes doentes.

A anticoagulação segura e eficaz deve incluir um número de componentes-chave para evitar complicações. Assim, existem parâmetros que o profissional de saúde envolvido na gestão do doente anticoagulado deve dominar: a avaliação cuidadosa do doente, a compreensão da cascata da coagulação e os mecanismos de ação dos fármacos anticoagulantes, o conhecimento de outros fármacos que podem interagir com a terapêutica e o conhecimento das diretrizes existentes na área.

Entende-se por acompanhamento farmacoterapêutico o “serviço profissional que tem por objetivo detetar problemas relacionados com medicamentos (PRM), para prevenir e resolver os resultados negativos associados à medicação (RNM). Este serviço implica um compromisso e deve ser disponibilizado de modo contínuo, sistemático e documentado, em colaboração com o doente e com os profissionais do sistema de saúde, com a finalidade de atingir resultados concretos que melhorem a qualidade de vida do doente” (Sabater Hernandez, Silva Castro, & Faus Dader, 2007). Existem várias causas de RNM sendo uma delas a não adesão á terapêutica. Isto acontece principalmente em medicações crónicas: a anticoagulação é um desses casos.

O farmacêutico tem uma função determinante no acompanhamento qualificado do doente e da sua terapêutica, pois é um profissional de saúde com formação específica na área do medicamento e é o profissional da cadeia de saúde que muitas vezes está mais acessível ao doente (Farris KB, 1993).

O impacto da intervenção farmacêutica tem sido demonstrado em algumas áreas como a melhoria da adesão a medicações cardiovasculares e conseqüente melhoria do controle de parâmetros como a tensão arterial, os valores do perfil lipídico ou os valores de glicémia.

O farmacêutico tem dado um contributo fundamental no controlo de INR em doentes medicados com antagonistas da vitamina K (VKA), seguidos em clínicas de anticoagulação(Dib, Mohammed, Momattin, & Alshehri, 2014)(Bungard *et al.*, 2009) (Hall *et al.*, 2011).

Estas intervenções têm um impacto clínico, económico e humanístico que deve ser reconhecido pela sociedade.

Também no caso dos NOAC uma intervenção envolvendo o farmacêutico, focada na adesão á terapêutica pode ter o potencial de melhorar o uso destes fármacos de forma a replicar na prática clinica diária, os benefícios demonstrados nos ensaios clínicos.

Vários estudos demonstraram o impacto do acompanhamento farmacoterapêutico em doentes anticoagulados com antagonistas da vitamina K (Lakshmi G. Singh, Mallory Accursi, 2015).

Nos últimos dois anos começam a aparecer referências na literatura sobre a intervenção farmacêutica no contexto dos doentes medicados com NOAC (Hung, 2015) (Tellor, Patel, Armbruster, & Daly, 2015). Será relevante demonstrar esse impacto, também em Portugal, não só com os anticoagulantes VKA, mas também com os anticoagulantes orais não antagonistas da vitamina K (NOAC).

2. OBJETIVO

Este trabalho tem como objetivos:

1. Identificar os modelos existentes de acompanhamento farmacoterapêutico de doentes medicados com anticoagulantes orais.
2. Criar um método para implementar a consulta farmacêutica de acompanhamento do doente sob anticoagulação oral, em Portugal.
3. Identificar necessidades de formação para dar competências ao farmacêutico no acompanhamento dos doentes anticoagulados.

3. MÉTODOS

Foi efetuada uma pesquisa na Medline através do operador Pubmed sobre acompanhamento farmacêutico e anticoagulação oral, e foram encontradas várias referências à atividade farmacêutica no âmbito do acompanhamento de doentes anticoagulados, mas sobretudo com a varfarina e predominantemente em meio hospitalar e algumas clínicas de anticoagulação.

A proposta de um algoritmo com os parâmetros relevantes a serem abordados na consulta farmacêutica de acompanhamento do doente anticoagulado tem por base da informação encontrada na pesquisa bibliográfica.

A proposta de formação avançada para farmacêuticos na área da anticoagulação desenvolvida neste trabalho, baseia-se na consulta de programas de formação existentes noutros países, com a mesma finalidade, dirigidos a profissionais de saúde, alguns deles específicos para farmacêuticos.

4. RESULTADOS

PARTE I

REVISÃO DA UTILIZAÇÃO DA TERAPÊUTICA ANTICOAGULANTE

I. Patologias que requerem tratamento com anticoagulantes orais

Os anticoagulantes orais são fármacos utilizados na prevenção do tromboembolismo venoso e arterial (Cruz & Campos, 2012), sendo utilizados principalmente nas seguintes indicações: prevenção do AVC em doentes com fibrilhação auricular, prevenção e tratamento da trombose venosa profunda e embolia pulmonar, próteses valvulares cardíacas e algumas trombofilias.

I.1 Fibrilhação Auricular

A Fibrilhação auricular é a arritmia cardíaca mais comum e está associada a um risco acrescido de mortalidade e, ao aumento do risco de AVC de 3 a 5 vezes.

Em Portugal, de acordo com os dados do estudo FAMA – Estudo sobre a Prevalência da FA na População Portuguesa com 40 ou mais anos (Bonhorst *et al.*, 2010), estima-se uma prevalência de FA de 2,5% nesta população, sendo a sua incidência maior nas idades mais avançadas. Neste estudo, dos doentes com indicação para anticoagulação segundo as diretrizes internacionais, apenas 37,8% estavam medicados. Segundo o IPRC (Instituto Português do Ritmo Cardíaco), sendo a FA uma situação com uma prevalência significativa e associada a uma acentuada morbidade, esta tem que ser diagnosticada e adequadamente tratada. É importante, por isso, melhorar a sua taxa de diagnóstico, bem como o seu tratamento (www.IPRC.pt, acessado em 2/05/2017).

Mais recentemente, o estudo SAFIRA (*System of AF evaluation in Real World Ambulatory patients*), deu um panorama da prevalência e padrões de tratamento da FA e do risco cardiovascular na população portuguesa com mais de 65 anos de idade. Segundo este estudo, que incluiu 7500 doentes com mais de 65 anos de idade, seguidos em cuidados de saúde primários ou em meio hospitalar, a prevalência da FA foi de 9%. Apenas 43,7% dos doentes estavam tratados com anticoagulantes (2/3 com VKA e 1/3 com NOAC). Dos doentes tratados com VKA, o “*Time in Therapeutic Range*” (TTR) médio foi de 41,7% (Machado Gil, 2016).

Embora tenha havido algum progresso desde o estudo FAMA, continua a haver uma subutilização do ACO em doentes com FA, ou seja: uma grande percentagem de doentes com FA e com indicação para anticoagulação, não estão a receber terapêutica. É por isso de esperar um aumento no número de doentes anticoagulados num futuro próximo.

I.1.1 FA valvular e FA não valvular

A fibrilhação auricular é a arritmia cardíaca mantida mais comum, apresentando-se como uma causa importante de tromboembolismo. A fibrilhação auricular valvular, refere-se à FA

que ocorre na presença de próteses valvulares mecânicas ou estenose mitral moderada a grave. Este tipo de doentes foram excluídos dos estudos com NOAC e por isso não são candidatos a terapêutica com NOAC, mas sim com VKA. Chama-se fibrilhação auricular não valvular (FANV) quando ocorre na ausência de próteses valvulares mecânicas ou estenose mitral moderada a grave (Heidbuchel *et al.*, 2015).

1.2 Tromboembolismo venoso (TEV)

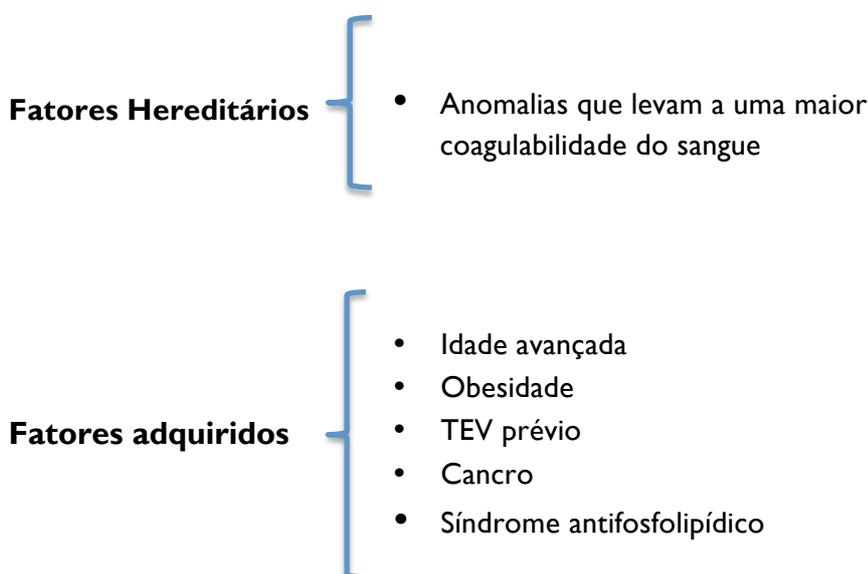
O tromboembolismo venoso (TEV) caracteriza-se pela formação de coágulos (trombos) ou êmbolos (coágulos em movimento ou outros materiais, como gordura ou ar) que bloqueiam os vasos sanguíneos e obstruem o débito sanguíneo, com potenciais graves consequências, dependendo do vaso envolvido e da extensão do bloqueio (Dahl *et al.*, 1993).

O tromboembolismo venoso (TEV) compreende a trombose venosa profunda TVP e a embolia pulmonar (EP). Representa a terceira causa doença cardiovascular no mundo, atrás apenas do enfarte do miocárdio e do acidente vascular cerebral (Mansilha, 2015).

Na Europa, o TEV é considerado um problema de saúde pública relevante, contribuindo para cerca de 370.000 mortes anuais. Nos Estados Unidos da América (EUA), o panorama é semelhante, estimando-se a ocorrência de cerca de 2 milhões de casos de trombose venosa profunda (TVP) e 600.000 casos de tromboembolismo pulmonar (TEP) por ano (Vaz, 2012) (Longo DL, *et al.*, 2011).

Cerca de 50% dos doentes com TEV não têm um fator de risco identificável, e nos restantes o TEV ocorre geralmente na sequência da imobilização pós cirurgia ou em doentes do foro oncológico (Yeh, Gross, & Weitz, 2014).

Do ponto de vista teórico, podemos dividir os fatores de risco do TEV em dois tipos:



A conjugação destes fatores confere um determinado risco intrínseco ao doente que pode vir a ser potenciado por um risco extrínseco: cirurgia, gravidez, imobilização ou a toma de estrogénios.

Quando o TEV ocorre em idades jovens ou na mulher em idade fértil com história de abortos espontâneos, deve suspeitar-se de uma trombofilia hereditária. O uso de anticoagulantes está incluído no tratamento base da TVP e EP. As trombofilias mais frequentes são: Mutação do fator V de Leiden, Défice da proteína C e S e deficiência de antitrombina III (Silva, 2015).

Os anticoagulantes são a terapêutica base para o tratamento do TEV e podem ser de vários tipos, com diferentes modos de ação no processo da coagulação: heparina não fracionada (HNF), heparina de baixo peso molecular (HBPM), antagonista da vitamina K (VKA) e anticoagulante oral não antagonista da vitamina K (NOAC). As HBPM e os VKA foram até agora o tratamento base desta patologia, mas com o aparecimento dos NOAC, o tratamento da TVP e EP passou a incluir estes agentes, pois garantem a mesma eficácia e segurança e a sua utilização é mais conveniente para o doente: são um tratamento oral, de dose fixa, sem necessidade de monitorização, com menos interações farmacológicas e sem interações alimentares (Almeida, 2015).

1.3 Outras situações que requerem terapêutica anticoagulante

Entre estas situações encontram-se as próteses valvulares cardíacas, patologia valvular de origem reumática (estenose mitral) para além de algumas trombofilias como as referidas anteriormente.

Alguns números...

Segundo o relatório da Direção Geral de Saúde, “ *Doenças cerebrovasculares em números*”, de 2015, embora as doenças do aparelho circulatório tenham vindo a diminuir ao longo do tempo, mantêm-se como a principal causa de morte na população portuguesa, sendo as principais, o acidente vascular cerebral (AVC) e a doença isquémica cardíaca (enfarte).

Nesta área, o consumo de anticoagulantes e antitrombóticos tem vindo a aumentar, representando a 3ª classe terapêutica (a seguir aos antihipertensores e antilipidémicos) que mais despesa representou para o SNS (Direção-Geral da Saúde, 2016).

Nesse sentido, é de todo o interesse que este consumo crescente de anticoagulantes seja feito de forma efetiva, no sentido de maximizar eficácia e segurança, melhorando assim, os resultados terapêuticos.

Tendo uma noção do número de doentes em Portugal, pode determinar-se qual o número provável de doentes com necessidade de anticoagulação e conseqüente acompanhamento farmacoterapêutico. Isto permitirá ter uma ideia dos recursos necessários que o sistema de saúde precisará para seguir estes doentes.

2. Hemostase e cascata da Coagulação

2.1 Hemostase

Para uma melhor compreensão dos anticoagulantes orais, é determinante conhecer os mecanismos da hemóstase e a cascata da coagulação.

A hemóstase é o processo pelo qual o sangue permanece no leito vascular apesar das lesões que venha a sofrer, ou seja, é um processo que previne a perda de sangue. A fluidez do sangue depende de vários fatores como:

- Integridade do endotélio,
- Velocidade do fluxo sanguíneo,
- Presença de heparina, anticoagulante natural, produzido pelos mastócitos.

Os três mecanismos envolvidos na hemóstase são:

- Resposta vascular ou vasoconstrição – Diminui o fluxo sanguíneo local,
- Agregação plaquetária – Formação do tampão plaquetário - hemóstase primária,
- Coagulação do sangue – Formação do coágulo sanguíneo - hemóstase secundária.

A circulação sanguínea tem a função básica de nutrir os tecidos. O sangue transporta nutrientes, gases, hormonas, anticorpos e catabolitos a todas as células. Assim, para que aqueles sejam distribuídos ou removidos dos tecidos, é imprescindível que o sangue flua dentro dos vasos sanguíneos e faça o seu papel de transportador dos vários elementos. Daí a importância de manter e garantir a fluidez sanguínea de modo a evitar o extravasamento do sangue (hemorragia) e a deposição intravascular de células e substâncias que formam o coágulo (trombo). Quando o sangue escapa do interior de um vaso, perde a fluidez, torna-se viscoso e forma um coágulo. Este coágulo, em condições normais, dissolve-se. Este é o mecanismo normal da hemóstase que visa interromper a perda continuada de sangue.

A hemóstase resulta da ação conjunta dos 3 mecanismos principais referidos acima (resposta vascular, agregação plaquetária e coagulação do sangue) e depende da causa da lesão do vaso sanguíneo: trauma, infecção, rotura espontânea ou intervenção cirúrgica planeada. Estes 3 mecanismos devem atuar em perfeito equilíbrio para que a hemóstase seja completa. A alteração em algum deles faz com que a hemóstase seja incompleta e prolonga a perda sanguínea (Labtest – Guia técnico da coagulação, 2009).

Assim, o estado de equilíbrio a que chamamos hemóstase envolve quatro sistemas: **vasos sanguíneos, plaquetas, fatores da coagulação e fibrinólise.**

O sistema hemostático representa uma delicada interação entre os componentes anticoagulantes e procoagulantes, associados ao sistema fibrinolítico, para a manutenção da integridade da circulação sanguínea.

2.2 Cascata da Coagulação

Na cascata da coagulação, intervêm várias substâncias, umas pró coagulantes, e outras anticoagulantes.

Na cascata da coagulação, intervêm proteínas que são os fatores da coagulação. Estes encontram-se em circulação no sangue. Todos os fatores da coagulação, para além do seu nome, são representados universalmente por números romanos (Tabela 1). Quando o fator da coagulação aparece seguido da letra “a”, significa que está na sua forma ativada.

Tabela I - Nomenclatura dos fatores da coagulação (Palta, Saroa, & Palta, 2014).

Fatores	Outra designação
Fator I	Fibrinogénio
Fator II	Protrombina
Fator III	Fator tecidual
Fator IV	Cálcio
Fator V	Fator Lábil ou Proacelerina
Fator VII	Fator estável ou Proconvertina
Fator VIII	Fator antihemofílico A
Fator IX	Fator antihemofílico B
Fator X	Fator de Stuart-Prower
Fator XI	Fator antihemofílico C
Fator XII	Fator de Hageman
Fator XIII	Fator estabilizador da fibrina
FXa + FVa	Protrombinase, ativador de Protrombina
Fator IIa	Trombina

O princípio da cascata da coagulação baseia-se na ativação sequencial dos fatores da coagulação, com o objetivo final de formar uma rede de fibrina. A cascata da coagulação inicia-se através de duas vias: a extrínseca e a intrínseca que interagem entre si para formar a via comum. As duas vias levam à formação da protrombinase (complexo Va + Xa). A via extrínseca é ativada quando há trauma vascular e a via intrínseca inicia-se no sangue, é ativada por contato (Guyton; Hall, 2015) (Seeley, Rod R., Tate Philip, 2011). Na figura 1 está esquematicamente representada a cascata da coagulação.

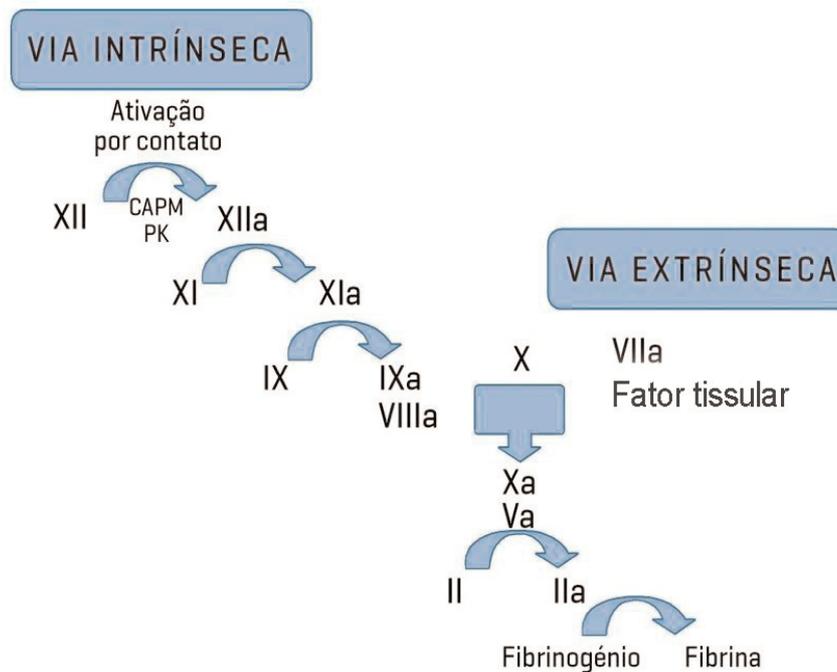


Figura I - Representação clássica da cascata da coagulação.

Retirado de: www.Eba.com.br, acedido em 25/7/2017)

2.3 Anticoagulantes orais

Durante várias décadas os antagonistas da vitamina K (varfarina, acenocumarol), foram os únicos ACO disponíveis na prática clínica.

Mais recentemente (em 2009) surgiram no mercado novos agentes farmacológicos com um mecanismo de ação mais específico: inibem apenas um fator da coagulação: Fator Xa ou Fator IIa (Flato *et al.*, 2011).

Na figura 2 estão representados os alvos onde cada um dos anticoagulantes vai atuar:

“Alvos” na Cascata da coagulação¹

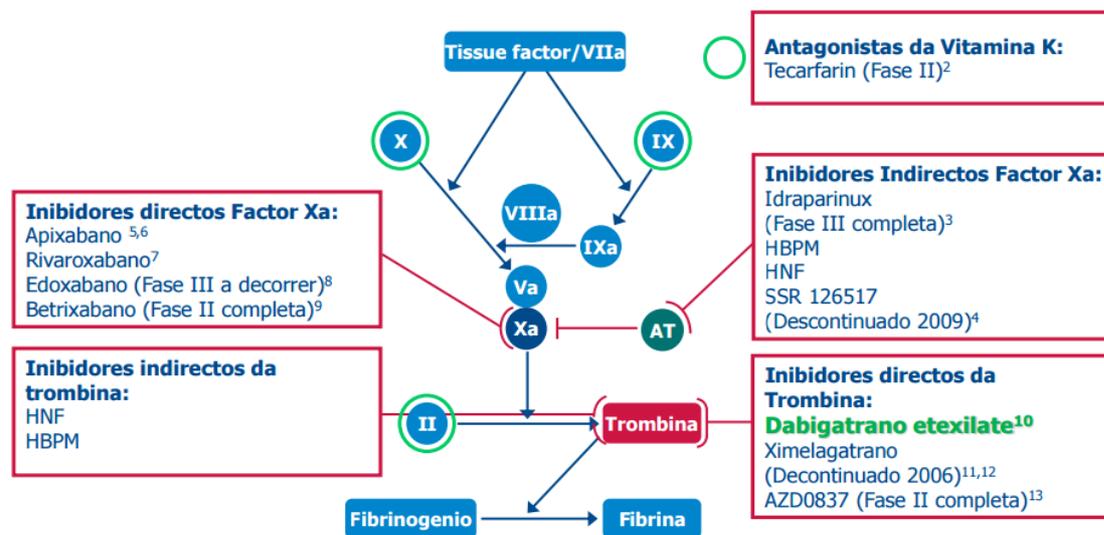


Figura 2 - Alvo dos vários anticoagulantes na cascata da coagulação.

(Harder & Graff, 2013)

2.3.1 Antivitamínicos K

Varfarina:

A varfarina é um anticoagulante antagonista da vitamina K, que exerce o seu efeito, interferindo com a síntese hepática dos fatores da coagulação dependentes da vitamina K. Reduz a concentração dos fatores II, VII, IX e X, para níveis que protegem da coagulação intravascular, sem causar uma excessiva supressão destes fatores o que levaria a hemorragia (NHS, 2008)

A varfarina tem sido usada como terapêutica padrão para prevenir o AVC na FA desde os anos 90, quando os estudos clínicos estabeleceram a sua eficácia na prevenção do AVC em doentes com FA e risco apreciável. A varfarina reduz o risco de AVC entre 60 e 80% na FA (Hart, 2007).

No entanto, a varfarina tem muitas limitações: necessidade de monitorização laboratorial continua, variabilidade interindividual na resposta farmacológica, muitas interações medicamentosas e alimentares. Os doentes que recebem antagonistas da vitamina K estão em risco de subdosagem que pode resultar em eventos tromboembólicos, e em risco de sobredosagem que pode resultar em eventos hemorrágicos. Ambos podem resultar em complicações muito graves ou mesmo na morte. É por isso necessário monitorizar

regularmente o INR (*Internacional Normalised Ratio*) e fazer os consequentes ajustes posológicos para minimizar quer o risco tromboembólico, quer o risco hemorrágico (NICE, 2013).

INR

O INR é um teste padrão que mede o tempo que o sangue leva a coagular. Normalmente o sangue de um doente que não está anticoagulado, tem um INR de aproximadamente 1. A dose de anticoagulante que cada doente necessita, depende do resultado do seu teste de INR. Se o resultado estiver fora do valor alvo definido para a patologia, a dose de anticoagulante tem que ser aumentada ou diminuída em conformidade. A dose de anticoagulante necessário para atingir o valor alvo de INR, varia de pessoa para pessoa (*Anticoagulation Therapy. Information for community Pharmacists* – [Acedido a 24 de junho 2017], disponível na internet: <http://westsuffolkccg.nhs.uk>).

TTR

O TTR (*time in therapeutic range*) é aceite como um indicador da qualidade da anticoagulação com varfarina. É definido como a proporção de tempo, em %, na qual o doente permanece dentro do intervalo de INR recomendado, no período em análise. Após a estabilização inicial da dose, é considerado aceitável no mínimo um valor de TTR de 60%, ou seja durante 60% do tempo o doente está dentro dos valores de INR alvo. Não devem entrar nestes cálculos as primeiras 6 semanas de tratamento (Rosendaal 1993).

A medição do TTR é uma forma objetiva de medir a efetividade e a segurança da terapêutica com varfarina. Valores baixos de TTR podem estar relacionados com eventos adversos.

O TTR pode ser determinado de várias formas, por exemplo: 1- Cálculo da fração de todos os INR que estão dentro do intervalo terapêutico; 2- Método de interpolação linear de Rosendaal, que assume uma relação linear entre dois valores consecutivos de INR e atribui um valor específico de INR para cada dia entre os testes, permitindo calcular o número de dias em intervalo terapêutico (Ansell, 2008).

Cada um dos métodos tem vantagens e desvantagens, havendo vários fatores que podem induzir alguma variabilidade nos resultados. Existem estudos comparativos que apesar de tudo não recomendam um método em detrimento de outro (Schmitt, 2008).

Ainda assim, as diretrizes do NICE de Agosto 2014, recomendam o Método de Rosendaal para monitorização e controlo de doentes com FA medicados com VKA (NICE, 2014).

Apresenta-se de seguida dois exemplos de cálculo do TTR segundo o método de Rosendaal (www.inrpro.com, acedido em 25/6/2017):

Exemplo 1:

Um doente tem um INR= 2,4 no dia 1 de outubro e INR= 3,2 no dia 17 de outubro. Assumindo que há uma alteração linear do INR ao longo do intervalo de tempo, podemos estimar que o doente esteve dentro do valor alvo de INR (2-3) na maior parte do tempo. Assim:

- 1- Calcular a diferença entre 2 INRs consecutivos (2,4 a 3,2 = 0,8) de aumento, sendo 0,6 dentro do intervalo: $3 - 2,40 = 0,6$
- 2- Calcular a percentagem da diferença que está dentro do valor alvo $0,6/0,8 = 75\%$
- 3- Calcular o número de dias desde a última visita que está dentro do intervalo terapêutico $75\% \times 16 \text{ dias} = 12 \text{ dias no alvo e } 4 \text{ dias fora do alvo}$

Este resultado significa que o doente esteve durante 12 dias em 16 possíveis, dentro do intervalo terapêutico alvo – INR 2-3, ou seja, tem um TTR de 75%.

Exemplo 2:

Data de visita	INR	Dias	INR Dif.	% dias no alvo
20/12/2005 8:29:19 AM	3,3			
1/17/2006 8:32:38 AM	2,7	28	-0,60	50%
2/7/2006 8:32:38 AM	2,3	21	-0,40	100%
3/7/2006 8:32:38 AM	2,4	28	0,10	100%
4/4/2006 3:54:57 PM	2,2	28	-0,20	100%
4/12/2006 10:48:08 AM	1,9	8	-0,30	67%
4/25/2006 4:31:10 PM	1,2	13	-0,70	0%
5/2/2006 3:18:50 PM	1,8	7	0,60	0%
5/15/2006 3:51:58 PM	3,9	13	2,10	48%
5/22/2006 3:39:23 PM	3,7	7	-0,20	0%
5/30/2006 3:42:20 PM	3,5	8	-0,20	0%
6/14/2006 2:42:54 PM	1,7	15	-1,80	56%
6/23/2006 3:09:33 PM	2,4	9	0,70	57%
7/25/2006 2:50:16 PM	2,5	32	0,10	100%
8/22/2006 2:49:09 PM	3,2	28	0,70	71%
8/29/2006 3:07:13 PM	2,5	7	-0,70	71%
9/19/2006 3:03:26 PM	2,3	21	-0,20	100%

INR no alvo % (Cálculo pelo método tradicional) = **47,06%**

(8 visitas no alvo, num total de 17 visitas)

INR no alvo (Cálculo pelo método de Rosendaal) = **71,05%**

(194 dias em intervalo terapêutico num total de 273 dias de terapêutica)

Este resultado significa que o doente esteve 194 dias em intervalo terapêutico num total de 273 dias possíveis, ou seja, tem um TTR de 71,05%.

2.3.2 Novos anticoagulantes orais

Mais recentemente surgiram os NOAC, anticoagulantes orais não antagonistas da vitamina K, cuja utilização tem vindo a aumentar.

O uso dos NOAC tem sido promovido em doentes com fibrilhação auricular não valvular, devido à sua facilidade de utilização (dose fixa), reduzida necessidade de monitorização comparativamente à varfarina, menos interações medicamentosas e sem interações alimentares. Os dados dos ensaios clínicos sugerem que comparativamente à varfarina, os NOAC têm uma eficácia igual ou superior na prevenção do AVC, menor risco hemorrágico, regimes posológicos mais simples (dose fixa) e uma resposta farmacológica mais previsível do que a varfarina. Inibem um só fator específico da coagulação: o fator IIa ou o fator Xa.

O início e fim de ação mais rápidos podem dispensar a necessidade de *bridging* no período peri operatório, como acontece com a varfarina e as heparinas de baixo peso molecular - HBPM. Isto vai simplificar os regimes posológicos e diminuir os custos para o sistema de saúde.

A adesão do doente à terapêutica é fundamental para o sucesso da mesma. Doentes que não consigam cumprir o regime posológico, têm um risco aumentado de AVC. Existem várias doses de NOAC, dependendo da indicação em que são utilizados, e da função renal. Todos os NOAC devem ser evitados em doentes com insuficiência renal grave, segundo as diretrizes europeias da FA em doentes com depuração de creatinina (CICr) inferior a 30 ml/min. Embora alguns RCMs permitam a utilização do fármaco até CICr de 15 ml/min, estes doentes não foram incluídos nos ensaios clínicos de fase III.

2.3.2.1 Inibidores do fator IIa

Dabigatrano

O Dabigatrano é um inibidor direto da trombina. O Etxilato de Dabigatrano é um profármaco que após administração oral, é convertido na sua forma ativa - Dabigatrano, por hidrólise pelas esterases enzimáticas. O Dabigatrano liga-se competitivamente e de uma forma reversível ao sítio ativo da trombina. Bloqueia tanto a trombina livre como a trombina ligada ao coágulo, permitindo uma inibição mais eficaz da trombina do que as heparinas (que bloqueiam sobretudo a trombina livre) (van Ryn 2008). O Dabigatrano inibe a conversão do fibrinogénio em fibrina, que é trombina dependente. Diminui ainda a agregação plaquetária. O Dabigatrano é rapidamente absorvido em meio ácido e é eliminado sobretudo por via renal e potencialmente removido do organismo por hemodiálise numa situação de emergência/sobredose (Dong & David Elliott, 2014).

2.3.2.2 Inibidores do fator Xa

O fator Xa é uma protéase da serina que se localiza na via final comum da cascata da coagulação. A inibição do fator Xa na cascata da coagulação, reduz a formação de trombina. Existem comercializados em Portugal 3 inibidores diretos do fator Xa: apixabano, edoxabano e rivaroxabano (Dong & David Elliott, 2014)(Harder & Graff, 2013)

Apixabano

O apixabano é um inibidor seletivo e reversível do fator Xa. Inibe o fator Xa livre e ligado ao coágulo, inibindo também a atividade da protrombinase.

Tem uma elevada ligação às proteínas plasmáticas e é metabolizado principalmente pelo CYP3A4 e numa extensão menor pelo 1A2, 2C10 e 2J2, em metabolitos inativos.

Edoxabano

O edoxabano é um inibidor direto, reversível e seletivo do fator Xa, com uma ação antiXa dose dependente. Inibe o fator Xa livre e a atividade da protrombinase.

Rivaroxabano

O rivaroxabano é um inibidor seletivo e reversível do fator Xa. Inibe o fator Xa livre e ligado ao coágulo. Inibe também a atividade da protrombinase, suprimindo a formação de novas moléculas de trombina no plasma. Não tem efeito sobre as novas moléculas de trombina já formadas. É metabolizado principalmente pelo CYP3A4.

Caraterísticas dos Anticoagulantes Orais

Na tabela 2 apresentam-se as características dos ACO.

Tabela 2 - Características dos anticoagulantes orais. – adaptado de ACSAP 2014 – Book 2 - Cardiology Care (Dong & David Elliott, 2014)

Fármaco	Varfarina	Dabigatrano	Rivaroxabano	Apixabano	Edoxabano
Mecanismo de ação	Inibidor da vitamina K epoxi redutase. Reduz a síntese dos fatores II, VII, IX, X	Inibidor direto da trombina	Inibidor direto do fator Xa	Inibidor direto do fator Xa	Inibidor direto do fator Xa
Dose habitual para prevenção do AVC na FA	Variável	150 mg 2 id	20 mg id com alimentos	5 mg 2 id	60 mg id
Ajuste de dose	Variável	110 mg se idade ≥ 80 e uso concomitante de verapamilo (ver tabela 4)	CICr 15-49 ml/min: 15 mg dia	Se presentes 2 ou 3 fatores de risco, (idade ≥ 80 anos, peso ≤ 60 kg, Cr.sérica ≥ 1.5 mg/dL): 2.5 mg 2 id	CICr 30-50 ml/min, peso ≤ 60 kg, ou verapamilo concomitante, dronedarona, ou quinidina: 30 mg dia
Pró droga	Não	Sim	Não	Não	Não
Biodisponibilidade	100%	3%-7%	66% Sem alimentos, 80%-100% com alimentos	50%	62%
Cmáx	2 a 8 Horas	1 a 2 Horas	2 a 4 Horas	3 a 4 Horas	1 a 2 Horas
Transporte GpP	Não	Sim	Sim	Sim	Sim
Eliminação Hepática	Primária: CYP2C9; menor extensão inclui CYP3A4, CYP1A2, CYP2C19	Conjugação com o ácido glucorónico (menos de 10% de atividade)	Metabolizado pelo CYP3A4/5 e CYP2J2	Primariamente metabolizado CYP3A4/5	Insignificante
Eliminação renal	92% Sob forma metabolitos	80% Forma inalterada	66% (36% na forma inalterada)	27% na forma inalterada	49%
Semivida	20-60 Horas	12-17 Horas	5-9 Horas; 11-13 horas nos idosos	12 Horas	9-10 Horas
Ligação às proteínas plasmáticas	99%	35%	92%-95%	87%	40%-59%

Indicações clínicas dos ACO

Na tabela 3 apresentam-se as indicações terapêuticas aprovadas de acordo com os RCMs.

Tabela 3 - Indicações clínicas dos ACO. (de acordo com os RCMs aprovados pela EMA)

Indicações aprovadas pela EMA				
Apixabano	Prevenção de TEV em doentes adultos que foram submetidos a artroplastia eletiva da anca ou joelho	Prevenção de AVC e ES em doentes adultos com FANV com um ou mais fatores de risco tais como AVC ou AIT prévios; idade \geq 75 anos; HTA; DM; IC sintomática (Classe NYHA \geq II)	Tratamento de TVP e EP, e prevenção de TVP recorrente e EP em adultos	
Dabigatran	Prevenção primária de fenómenos tromboembólicos venosos em doentes adultos que foram submetidos a artroplastia eletiva total da anca ou a artroplastia eletiva total do joelho	Prevenção do AVC e ES em doentes adultos com FANV, com um ou mais fatores de risco, tais como AVC prévio ou AIT; idade \geq 75 anos; IC sintomática (NYHA Classe $>$ II); DM; HTA	Tratamento de TVP e EP e prevenção da TVP e da EP recorrente em adultos	
Edoxabano		Prevenção de AVC e ES em doentes adultos com FANV, com um ou mais fatores de risco, tais como ICC, HTA, idade \geq 75 anos, DM, AVC ou AIT prévios	Tratamento de TVP e EP e prevenção da TVP e da EP recorrente em adultos	
Rivaroxabano	Prevenção do TEV em doentes adultos submetidos a artroplastia eletiva da anca ou joelho	Prevenção do AVC e do ES em doentes adultos com FANV com um ou mais fatores de risco, tais como ICC, HTA, idade \geq 75 anos, DM, antecedentes de AIT ou AVC	Tratamento de TVP e EP, e prevenção de TVP recorrente e EP em adultos	Prevenção 2ª do SCA em associação com antiagregantes plaquetários
Varfarina	Terapêutica e profilaxia de doenças tromboembólicas	Prevenção do tromboembolismo em doentes com FA ou submetidos a plastias valvulares	Terapêutica e profilaxia de tromboembolismo das veias profundas (TVP) e de tromboembolismo pulmonar (TEP)	

Posologia dos NOAC

Nas tabelas 4 e 5 é apresentada a posologia aprovada de cada NOAC nas indicações mais utilizadas FA e TVP. Os antagonistas da vitamina K como não são de dose fixa, não serão considerados aqui.

Posologia na FA

Tabela 4 - Posologia dos NOAC na FANV. (informação de acordo com RCM de cada fármaco)

Apixabano	Dabigatrano
<ul style="list-style-type: none">• Dose recomendada: 5 mg bid• Redução de dose para 2,5 mg bid se presentes pelo menos duas características:<ul style="list-style-type: none">○ Idade ≥ 80 anos○ Peso corporal ≤ 60 kg○ Creatinina sérica $\geq 1,5$ mg/dl• Redução de dose para 2,5 mg bid se compromisso renal grave (Cl/Cr 15-29 ml/min)	<ul style="list-style-type: none">• Dose recomendada: 150 mg bid• Redução de dose para 110 mg bid se:<ul style="list-style-type: none">○ Idade ≥ 80 anos○ Uso com concomitante de Verapamilo• Para os seguintes grupos, a dose diária pode ser 150 mg bid ou 110 mg bid em função da avaliação individual do risco tromboembólico e do risco de hemorragia:<ul style="list-style-type: none">○ Idade 75-80 anos○ Insuficiência renal moderada○ Gastrite, esofagite ou refluxo esofágico○ Risco aumentado de hemorragia
Edoxabano	Rivaroxabano
<ul style="list-style-type: none">• Dose recomendada: 60 mg id• Redução de dose para 30 mg id se:<ul style="list-style-type: none">○ Insuficiência renal moderada ou grave (Cl/Cr 15-50 ml/min)○ Peso corporal ≤ 60 kg○ Uso com concomitante de inibidores da gp-P: cetoconazol, ciclosporina, dronedarona, eritromicina	<ul style="list-style-type: none">• Dose recomendada: 20 mg id com alimentos• Redução de dose para 15 mg id em doentes com compromisso renal moderado (Cl/Cr 30-49 ml/min) ou grave (Cl/Cr 15-29 ml/min)

Posologia na TEV

Tabela 5 - Posologia NOAC na TEV. (informação de acordo com RCM de cada fármaco)

Apixabano			Dabigatrano		
	Dose recomendada	Dose diária máxima	Dose recomendada	150 mg bid depois do tratamento anticoagulante parenteral durante mínimo 5 dias	
Tratamento da TVP ou EP	10 mg bid (7 dias)	20 mg	<ul style="list-style-type: none"> • Redução de dose para 110 mg bid se: <ul style="list-style-type: none"> ○ Idade \geq 80 anos ○ Uso concomitante de Verapamilo • Para os seguintes grupos, a dose diária pode ser 150 mg bid ou 110 mg bid em função da avaliação individual do risco tromboembólico e do risco de hemorragia: <ul style="list-style-type: none"> ○ Idade 75-80 anos ○ Insuficiência renal moderada ○ Gastrite, esofagite ou refluxo esofágico ○ Risco aumentado de hemorragia 		
	Seguida de 5mg bid	10 mg			
Prevenção da recorrência da TVP e/ou EP depois de completar 6 meses de tratamento de TVP ou EP	2,5mg bid	5 mg			
Edoxabano			Rivaroxabano		
Dose recomendada	60 mg bid depois do tratamento anticoagulante parenteral durante mínimo 5 dias			Dose recomendada	Dose diária máxima
<ul style="list-style-type: none"> • Redução de dose para 30 mg id se: <ul style="list-style-type: none"> ○ Insuficiência renal moderada ou grave (Cl/Cr 15-50 ml/min) ○ Peso corporal \leq 60 kg ○ Uso com concomitante de inibidores da gp-P: cetoconazol, ciclosporina, dronedarona, eritromicina 			Dias 1 a 21	15 mg bid	30 mg
			A partir do dia 22	20 mg id	20 mg

Interações farmacodinâmicas e farmacocinéticas dos NOAC

A absorção, metabolismo e eliminação dos diferentes NOAC, está representada graficamente na Figura 3. Como se pode ver, a Gp-P é um mecanismo de interação para todos os NOAC e a inibição competitiva desta via resulta em níveis plasmáticos aumentados do fármaco. Muitos fármacos utilizados na FA, são inibidores da Gp-P (ex. Verapamilo, Dronedarona, Amiodarona e Quinidina). A eliminação CYP 3A4, dependente do citocromo P450, está envolvida na depuração hepática do apixabano e do rivaroxabano. A forte inibição ou indução do CYP 3A4, pode afetar as concentrações plasmáticas e o efeito destes fármacos. (Heidbuchel *et al.*, 2015)

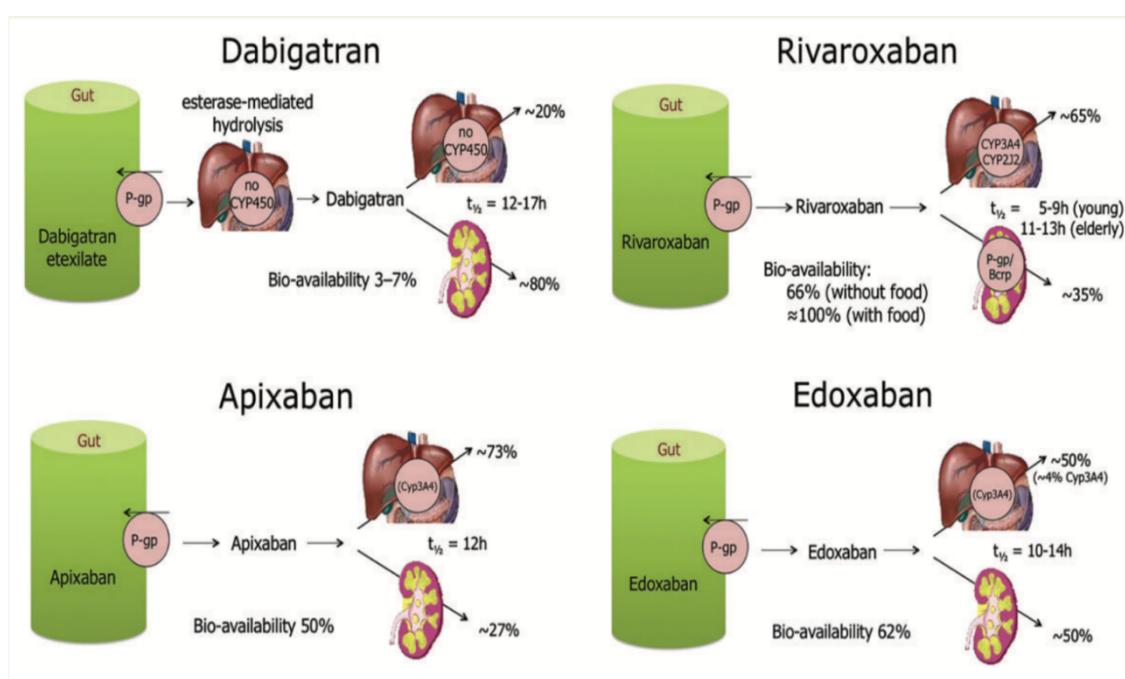


Figura 3 - Absorção, metabolismo e excreção dos diferentes NOAC. Possíveis interações a nível da absorção, do metabolismo de primeira passagem, da metabolização ou da excreção (segundo Heidbuchel *et al.*; 2016)

A tabela 6 representa as principais interações farmacológicas dos NOAC e as recomendações para adaptação de dose em casos particulares. É um guia baseado em cores onde o vermelho significa contraindicação, o laranja implica ajuste de dose e o amarelo recomenda manter a dose original (Heidbuchel *et al.*, 2015)(Heidbuchel *et al.*, 2017). Se existirem dois amarelos, deve haver uma avaliação individualizada que pode levar a redução de dose ou à decisão de não prescrição do fármaco. Este guia deve estar presente quando se consultam doentes medicados com NOAC e deve ser atualizado à medida que vão surgindo novas informações sobre eles.

Tabela 6 - Efeito das interações fármaco-fármaco nos níveis plasmáticos dos NOAC (AUC), fatores clínicos, e recomendações para adaptação da dose de NOAC

	Via	Dabigatrano	Apixabano	Edoxabano	Rivaroxabano
Medicamentos antiarrítmicos					
Amiodarona	Moderada competição Gp-P	+12-60%	Sem dados [§] PK	+40%	Efeito <i>minor</i> (usar com precaução se CICr < 50 ml/min)
Digoxina	Competição Gp-P	Sem efeito	Ainda sem dados	Sem efeito	Sem efeito
Diltiazem	Competição Gp-P e inibição fraca CYP3A4	Sem efeito	+40%	Ainda sem dados	Efeito <i>minor</i> (usar com precaução se CICr 15-50 ml/min)
Dronedarona	Competição Gp-P e inibição CYP3A4	+70-100% (EUA: 2 x 75 mg se CICr 30-50 ml/min)	Sem dados PK ou PD: precaução	+85% (reduzir a dose de NOAC em 50%)	Efeito moderado mas sem dados PK ou PD: precaução e tentar evitar
Quinidina	Competição Gp-P	+53%	Ainda sem dados	+77% (sem necessidade de redução da dose de acordo com RCM)	Desconhece-se a extensão do aumento
Verapamil	Competição Gp-P (e inibição fraca CYP3A4)	+12-180% (reduzir a dose de NOAC e evitar a toma simultânea)	Sem dados PK	+53% (SR) (sem necessidade de redução da dose de acordo com RCM)	Efeito <i>minor</i> (usar com precaução se CICr 15-50 ml/min)
Outros medicamentos cardiovasculares					
Atorvastatina	Competição Gp-P e inibição CYP3A4	+18%	Ainda sem dados	Sem efeito	Sem efeito
Antibióticos					
Clarithromycina; Erythromycina	Competição moderada Pg-p e inibição CYP3A4	+15-20%	Ainda sem dados	+90% (redução da dose de NOAC em 50%)	+30-54%
Rifampicina***	2 indutores Pg-p/BCRP e CYP3A4/CYP2J	Menos 66%	Menos 54%	Evitar se possível: menos 35%, mas com aumento compensatório de metabolitos ativos	Até menos 50%
Medicamentos Antivirais					
Inibidores da protease HIV (ex.: ritonavir)	Competição ou indução Pg-p e BCRP; inibição CYP3A4	Ainda sem dados	Forte aumento ^{RCM}	Ainda sem dados	Até +153%

	Via	Dabigatrano	Apixabano	Edoxabano	Rivaroxabano
Antifúngicos					
Fluconazole	Inibição moderada CYP3A4	Ainda sem dados	Ainda sem dados	Ainda sem dados	+42% (se administrado por via sistêmica)
Itraconazole; Ketroconazole; Posaconazole; Voriconazole;	Competição potente Gp-P e BCRP ; inibição CYP3A4	+140-150% (EUA: 2 x 75 mg se ClCr 30-50 ml/min)	+100%	+87-95% (reduzir dose de NOAC em 50 %)	Até +160%
Imunossupressores					
Ciclosporina; Tacrolimus	Competição Gp-P	Não recomendado	Ainda sem dados	+73%	Desconhece-se a extensão do aumento
Antiflogístico					
Naproxeno	Competição Gp-P	Ainda sem dados	+55%	Sem efeito (mas em termos farmacodinâmicos aumenta o tempo de hemorragia)	Ainda sem dados
Antiácidos					
H2B; PPI; Hidróxido Al e Mg	Absorção GI	Menos 12-30%	Sem efeito	Sem efeito	Sem efeito
Outros medicamentos					
Carbamazepina***; Fenobarbital***; Fenitoina***, Erva de São João***	2 indutores Gp-P/BCRP e CYP3A4/CYP2J	Menos 66%	Menos 54% ^{RCM}	Menos 35%	Até menos 50%
Outros fatores:					
Idade ≥80 anos	Aumento do nível plasmático		#	%	
Idade ≥75 anos	Aumento do nível plasmático			%	
Peso ≤60 kg	Aumento do nível plasmático		#		
Função renal	Aumento do nível plasmático	Ver tabela 7			
Outros fatores de aumento de risco hemorrágico		Interações farmacodinâmicas (antiagregantes, AINES, terapêutica esteroide sistêmica, outros anticoagulantes); história de hemorragia GI, cirurgia recente em órgão crítico (cérebro, olho), trombocitopenia (ex. quimioterapia); HAS-BLED ≥ 3			

Legenda; Vermelho: contraindicado/não recomendado. **Laranja:** redução de dose (de 150 to 110 mg bid para Dabigatrano; de 20 to 15 mg OD para rivaroxabano; de 5 to 2.5 mg bid para apixabano). **Amarelo:** considerar redução de dose se 2 ou mais fatores amarelos presentes. **Cinzento:** sem dados clínicos ou farmacocinéticos disponíveis. %: a idade não tem efeito significativo depois de ajustado o peso e a função renal.

BCRP, breast cancer resistance protein; AINE, anti-inflamatório não esteroide; H2B, bloqueadores-H2; **IBP**, Inibidor da bomba de prótons; Gp-P, Glicoproteína-P; GI, Gastrointestinal. ***Algumas interações levam à redução do nível plasmático de NOAC, em contraste com outras interações que levam ao aumento dos níveis plasmáticos de NOAC. Isto pode constituir uma contraindicação para o uso simultâneo e estes casos aparecem a **Castanho**. O RCM do edoxabano refere que a coadministração é possível apesar de um nível plasmático diminuído, que é considerado não clinicamente relevante (Azul). No entanto, uma vez que não foi testado de forma prospetiva, a utilização concomitante deve ser feita com precaução e evitado sempre que possível. \$ Baseado em investigação *in vitro*, comparando a IC50 para a inibição de Gp-P para níveis plasmáticos máximos em dose terapêutica e/ou na análise de interação de parâmetros de eficácia e segurança, nos ensaios clínicos de Fase III. Não há dados disponíveis de interação farmacocinética direta. # O RCM especifica uma redução de dose de 5 para 2,5 mg bid se preenchidos 2 de 3 critérios: idade ≥80 anos, peso ≤60 kg, creatinina sérica ≥1.5 mg/dl. % a idade não tem efeito depois de ajustado o peso e a função renal. (Adaptado de Heidbuchel 2015 e Heidbuchel 2017)

Utilização de Anticoagulantes na doença renal crónica

Nos doentes com FA, a doença renal crónica é um fator de risco para eventos tromboembólicos e hemorrágicos (Bjerring Olesen *et al.*, 2012). Na doença renal avançada e em doentes a fazer diálise, o risco de AVC e de hemorragia é mais elevado e existem muito poucos dados clínicos sobre o benefício dos anticoagulantes orais nestes doentes. Alguns dados sugerem que a utilização de VKA nestes doentes tem riscos (Winkelmayer *et al.*, 2011), mas existem outros dados que concluem que a utilização é positiva (Bonde *et al.*, 2014).

Nos estudos realizados com NOAC-RELY (Connolly *et al.*, 2009), ROCKET-AF (Patel *et al.*, 2011), ARISTOTLE (Granger *et al.*, 2011) e ENGAGE AF-TIMI 48 (Giugliano *et al.*, 2013), confirmou-se a importância da função renal na gestão da anticoagulação, sendo necessário ajustar a dose de anticoagulante nestes doentes. No entanto, há dados que sugerem que a anticoagulação de doentes com insuficiência renal ligeira a moderada, é benéfica, comparativamente aos doentes com função renal normal (Nielsen *et al.*, 2015).

Todos os NOAC são parcialmente eliminados pelo rim, por isso, o conhecimento do estado da função renal antes do início da terapêutica é determinante no sucesso da mesma, para adaptar a dose de fármaco à função renal. Esta avaliação é feita através do cálculo da Clearance da Creatinina, habitualmente através do método de Cockcroft-Gault. Para isso precisamos de conhecer o valor da creatinina sérica, o género, a idade e o peso do doente:

- Para a creatinina em µmol/L:

$$CICr = \frac{1,23 \times (140 - \text{idade [anos]}) \times \text{peso [kg]} (\times 0,85 \text{ se mulher})}{\text{Creatinina sérica } [\mu\text{mol/L}]}$$

- Para a creatinina em mg/dL:

$$\text{ClCr} = \frac{(140 - \text{idade [anos]}) \times \text{peso [kg]} (\times 0,85 \text{ se mulher})}{72 \times \text{Creatinina sérica [mg/dL]}}$$

Depois, é recomendado fazer esta avaliação pelo menos 1 vez por ano. Quando a clearance de creatinina é ≤ 60 ml/minuto, as diretrizes aconselham um método prático para determinar a frequência com que a avaliação deve ser feita:

1. Dividir a clearance da Creatinina por 10;
2. $\text{ClCr} = 60 \text{ ml/min} \rightarrow 60:10 = 6$

Isto significa que a função renal deve ser avaliada a cada 6 meses. Nos idosos e nos doentes frágeis, a função renal deve, também, ser avaliada regularmente.

Na tabela 7, são apresentadas as doses de NOAC aprovadas na Europa, de acordo com o RCM dos vários fármacos, em caso de insuficiência renal:

Tabela 7 – Doses recomendadas de NOAC em caso de Insuficiência Renal. (retirado de Heidbuchel *et al.*, 2016)

	Dabigatrano	Apixabano	Edoxabano	Rivaroxabano
Fração da dose absorvida, excretada por via renal	80%	27%	50%	35%
Biodisponibilidade	3-7%	50%	62%	66%
Fração da dose administrada, excretada por via renal	4%	12-29%	37%	33%
Aprovado para CICr ≥ ...	≥ 30 mL/min	≥ 15ml/min	≥ 15ml/min	≥ 15ml/min
Dose recomendada	CICr ≥ 50 mL/min: sem ajuste (150 mg bid)	Creatinina sérica ≥ 1,5 mg/dL: sem ajuste (5mg bid) ^a	CICr ≥ 50 ml/min: sem ajuste (60 mg id) ^b	CICr ≥ 50 ml/min: sem ajuste (20 mg id)
Dose em caso de insuficiência renal	Quando CICr 30–49 mL/min, 150 mg bid é possível (RCM) mas 110 mg bid deve ser considerado (as per ESC guidelines) ⁵ Nota: 75 mg bid aprovado nos EUA ^c se: CICr 15–30 mL/min ou se CICr 30–49 mL/min e outro fator laranja : Tabela 6 (ex. verapamil)	CICr 15-29 mL/min: 2,5 mg bid se 2 fatores de 3 : Creatinina sérica ≥ 1,5 mg/dL, idade ≥ 80 anos, peso ≤ 60 KG : 2,5 mg bid	30 mg id quando CICr 15-49 mL/min	15 mg id quando CICr 15-49 mL/min
Não recomendado se	CICr <30 mL/min	CICr <15 mL/min	CICr <15 mL/min	CICr <15 mL/min

Legenda: Vermelho – contraindicado/não recomendado. **Laranja** – redução de dose as per label. **Amarelo** – Considerar redução de dose se 2 ou mais fatores “ amarelos” estiverem presentes (ver tabela 6). ^a O RCM recomenda redução de dose de 5 para 2,5 mg bid se 2 fatores de 3 estiverem presentes : Creatinina sérica ≥ 1,5 mg/dL, idade ≥ 80 anos, peso ≤ 60 Kg. ^bFDA tem um “Box warning “ de que o edoxabano não deve ser usado em doentes com CICr > 95 ml/min. A EMA avisa que o edoxabano só deve ser usado em doente com elevada CICr, após uma avaliação individualizada do risco tromboembólico e do risco hemorrágico, devido a uma tendência para um benefício reduzido quando comparado com os VKA. ^cDose aprovada na EMA apenas para Prevenção da TEV pós cirurgia ortopédica da anca e do joelho. Esta Dose não está aprovada na EMA para a indicação da FA.

Guia para descontinuação de NOAC antes de intervenções cirúrgicas programadas

Os doentes em terapêutica com NOAC e que sejam submetidos a cirurgia ou a procedimentos invasivos, têm risco aumentado de hemorragia. Estas situações podem por isso requerer a interrupção temporária do tratamento. Se for necessária a interrupção, devem considerar-se os seguintes critérios da *European Heart Rythm Association* (EHRA) (Heidbuchel *et al.*, 2015) (Tabela 8). Após a cirurgia, o tratamento deve ser reiniciado quando a hemóstase estiver estabelecida.

Quando o procedimento a executar não tem um risco hemorrágico significativo, deve ser feito sem interromper a terapêutica, com a concentração sérica do NOAC em vale, isto é, 12 a 24 horas após a toma e nunca com a concentração em pico (EHRA, 2015).

Processos como raquianestesia, anestesia epidural e punção lombar requerem uma hemóstase completa, logo são incluídos na categoria de procedimentos de “elevado risco hemorrágico” e devem ser tratados como tal.

Tabela 8 - Intervalo (horas) entre a última toma do fármaco e o início do procedimento cirúrgico (Adaptado De EHRA 2015 e Anticoagulation ToolKit, Maqui 2014).

	Dabigatrano		Apixabano - Edoxabano - Rivaroxabano	
Clearance creatinina (mL/min)	Tempo de interrupção sugerido (horas)			
	Baixo risco	Elevado risco	Baixo risco	Elevado risco
≥ 80	≥24 Horas	≥48 Horas	≥24 Horas	≥48 Horas
50-80	≥36 Horas	≥72 Horas	≥24 Horas	≥48 Horas
30-50	≥48 Horas	≥96 Horas	≥24 Horas	≥48 Horas
15-30	Está contraindicada a sua utilização		≥36 Horas	≥48 Horas
<15	Está contraindicada a sua utilização			
Os valores a negrito, desviam-se da regra comum: 24 horas-baixo risco e 48 horas – elevado risco (O Bridging com HBPM não é necessário porque NOAC têm um rápido início e fim de ação)				

Reinício do NOAC após intervenção cirúrgica ou procedimento invasivo

Para procedimentos com hemóstase completa, o NOAC pode ser reiniciado 6 a 8 horas após a intervenção. O mesmo se aplica após raquianestesia, anestesia epidural e punção lombar.

Após uma intervenção cirúrgica, se for de baixo risco hemorrágico, o NOAC deve ser reiniciado 24 horas após e se for de elevado risco hemorrágico, deve ser reiniciado 48 a 72 horas após o procedimento.

Na decisão deve pesar também a existência ou não de antídoto específico, pois pode ser necessária uma reintervenção cirúrgica.

Em procedimentos que exigem imobilização, pode iniciar-se HBPM nas 6 a 8 horas após o procedimento, em dose profilática (ex. 0,5mg/Kg/dia enoxaparina) ou dose intermédia (ex. 1 mg/Kg/dia enoxaparina) e fazer o *bridging* para o NOAC 48 a 72 horas após o procedimento invasivo.

Classificação das Manobras invasivas quanto ao risco hemorrágico

Na Tabela 9 apresenta-se a classificação das manobras invasivas de acordo com a *European Heart Rythm Association*.

TABELA 9 - Classificação das manobras invasivas quanto ao risco hemorrágico.
(Adaptado de EHRA, 2015)

Sem necessidade de interrupção de NOAC*	Risco Hemorrágico baixo*	Risco hemorrágico elevado*
<p>Intervenções dentárias:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Extracções de 1 a 3 dentes • Cirurgia periodontal • Incisão de abcesso • Colocação de implante 	Endoscopia com biópsia	<p>Ablação por cateter por taquicardia supraventricular esquerda simples.</p> <p>Ablação esquerda complexa (IVP)</p>
<p>Oftalmologia:</p> <p>Cirurgia das cataratas ou glaucoma</p>	Biópsia da próstata ou da bexiga	Raquianestesia, anestesia epidural e punção lombar
Endoscopia sem cirurgia	Estudo eletrofisiológico ou ablação por cateter por taquicardia supraventricular direita.	Cirurgia torácica ou abdominal
Cirurgia superficial (ex. incisão de abcesso, pequenas excisões dermatológicas...)	Angiografia não coronária	Cirurgia ortopédica <i>Major</i>
		Ressecção transuretral da próstata
	Implantação de <i>pacemaker</i> ou CDI.	Biópsia hepática ou renal
		Litotricia extracorpórea por ondas de choque

*Para cada doente, o risco tromboembólico e hemorrágico deve ser avaliado individualmente e discutido com o médico que vai fazer a intervenção.

Como não existem ainda muitos estudos clínicos cujo objetivo primário seja avaliar o risco de hemorragia associado a intervenções dentárias em doentes medicados com NOAC, algumas sociedades, vão emitindo as suas recomendações (Guidance, 2015). Em Portugal, não se encontraram recomendações específicas na área da Medicina Dentária, habitualmente são por isso seguidas as recomendações da EHRA.

Avaliação Laboratorial dos NOAC – Como medir o seu efeito anticoagulante

Os anticoagulantes antagonistas da vitamina K têm uma estreita margem terapêutica – INR entre 2 e 3 e por isso necessitam de monitorização de rotina e consequente ajuste de dose.

Pelo contrário, os NOAC não necessitam de doseamento regular para ajuste de dose. Esta foi uma das grandes vantagens referidas aquando da sua aprovação. No entanto, existem situações particulares, nomeadamente em situações de urgência, em que pode ser útil o seu doseamento, tais como (Samuelson *et al.*, 2017) (Heidbuchel *et al.*, 2017) (Douketis *et al.*, 2014):

- Eventos trombóticos ou hemorrágicos;
- Necessidade de cirurgia ou procedimento urgente;
- Situações clínicas especiais como insuficiência renal ou hepática;
- Potenciais interações medicamentosas;
- Suspeita de sobredosagem;

Como a semivida dos NOAC é mais curta que a da varfarina, tem impacto saber se a recolha de sangue para análise é feita no momento do pico plasmático ou do vale. O efeito máximo de um NOAC sobre o teste de coagulação ocorre no momento do pico, isto é, até 3 horas após a toma. Se a recolha da amostra for feita em vale, isto é 12 a 24 horas após a toma da mesma dose, o impacto no valor do teste é menor. Deve também ser tido em conta se é um doente idoso, ou com insuficiência renal, pois neste caso a semivida do fármaco está prolongada, o que vai ter influência no valor do teste.

Por isso, quando se faz a análise, é determinante registar sempre o momento do teste e a hora da última toma do fármaco.

Existem testes qualitativos e testes quantitativos para a avaliação destes fármacos:

Testes qualitativos: Permitem avaliar a presença ou não do fármaco

- Tempo de protrombina (TP)
- Tempo de tromboplastina parcial ativado (TTPA)
- Tempo de trombina (TT)

Testes quantitativos: Permitem determinar a sua concentração plasmática

- Dabigatran – Tempo de trombina diluído (TTd) ou Tempo de ecarina (ECT) ou Teste cromogénico da Ecarina (ECA)
- NOAC com atividade anti Xa (apixabano, edoxabano e rivaroxabano) - Testes anti-Xa, que têm especificações diferentes para cada fármaco, ou seja, é preciso usar um calibrador específico para cada um deles (EHRA, 2015)

Na Tabela 10 resumem-se os testes a efetuar em cada caso (Arrhythmia & Electrophysiology Review, vol.4, Issue 1. Spring 2015, disponível em www.AERjournal.com):

Tabela 10 – Monitorização laboratorial dos NOAC.

NOAC	Método preferencial	Método em emergência
Dabigatran	I. Tempo de Ecarina 2. Tempo de trombina diluído	TTPA
Rivaroxabano	Anti fator Xa	TP
Apixabano	Anti fator Xa	TP diluído
Edoxabano	Anti fator Xa	Poucos dados disponíveis

Os testes que oferecem rigor e precisão na determinação das concentrações plasmáticas de NOAC, ainda não estão amplamente disponíveis, mas os testes acima referidos, são os recomendados para determinação qualitativa e quantitativa de cada NOAC. Quando estes testes não estão disponíveis, numa situação de urgência, deve saber-se o tempo decorrido desde a última toma, a função renal e hepática do doente e a presença ou ausência de interações medicamentosas. O conhecimento destas variáveis permite assim, estimar o impacto clínico do efeito anticoagulante do fármaco no doente (Samuelson *et al.*, 2017).

Gestão de situações de urgência (Necessidade de procedimentos urgentes ou Hemorragias)

Na figura 4, está representado o algoritmo de gestão de hemorragias com NOAC.

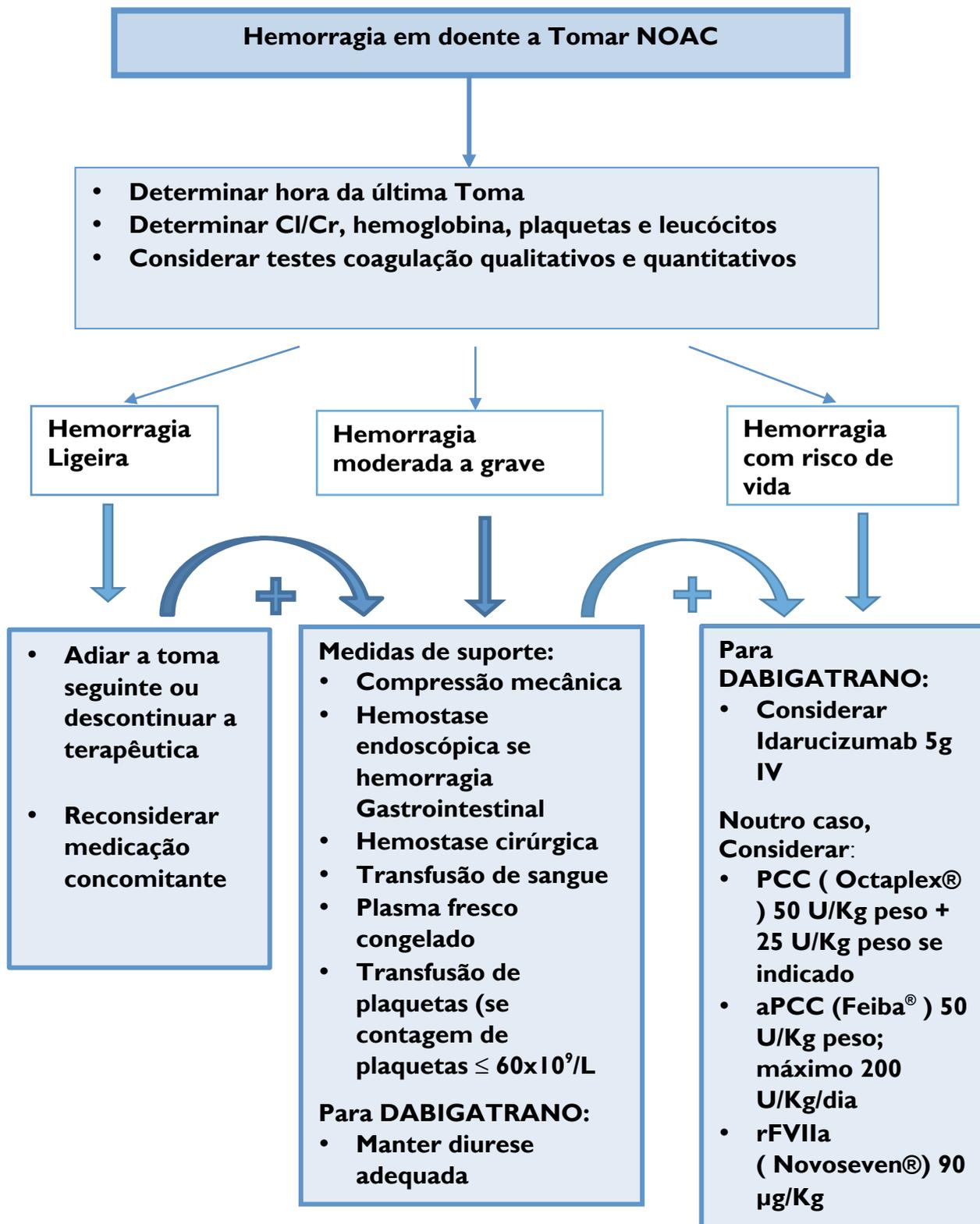


Figura 4 – Gestão de hemorragia em doentes a tomar NOAC .

Adaptado de Heidbuchel *et al*, 2017

No caso de hemorragias com risco de vida em doentes tratados com dabigatrano, deve ser preferido o seu agente de reversão específico, o Idarucizumab, sempre que esteja disponível. Trata-se de um fragmento de anticorpo humanizado que se liga especificamente ao dabigatrano. Este agente já foi aprovado quer pela EMA, quer pela FDA e demonstrou reduzir quase por completo em alguns minutos, os efeitos anticoagulantes do dabigatrano (Pollack *et al.*, 2017).

Estão em desenvolvimento agentes de reversão para os inibidores do fator Xa, como o Andexanet α , um análogo do Fator Xa humano recombinante que compete com o Fator Xa pelos inibidores deste, e o Ciraparantag, uma pequena molécula sintética que parece ser um agente de reversão universal (Raval *et al.*, 2017). Quando não estão disponíveis os agentes de reversão específicos, devem usar-se os agentes de reversão inespecíficos, como o complexo concentrado de protrombina (CCP) e o complexo concentrado de protrombina ativado (CCPa).

Transição entre anticoagulantes

Quando é necessário alterar a terapêutica anticoagulante, tem que haver algum cuidado para evitar o risco hemorrágico. Esta transição deve ser feita com base nas características farmacológicas de cada anticoagulante.

No caso dos NOAC, as recomendações de cada RCM diferem em alguns pontos. A EHRA, uniformizou já em 2017 as recomendações neste campo e propõe um algoritmo de transição semelhante para os vários fármacos.

Há regras gerais que têm que ser tidas em conta:

- O início de ação dos NOAC é rápido (2 a 4 horas), logo não deve haver sobreposição com outra terapêutica anticoagulante.

A exceção é a transição de um NOAC para um VKA porque este tem um início de ação muito lento e a sobreposição minimiza o risco trombótico.

- Neste caso de sobreposição, é necessário medir o INR, mas os NOAC interferem nesta medição, principalmente os inibidores do fator Xa. Assim, a medição de INR deve ser feita imediatamente antes da próxima toma de NOAC, para minimizar a interferência na análise.

Na tabela II estão representados os esquemas recomendados pelo RCM de cada fármaco para fazer a transição entre anticoagulantes.

Tabela II - Transição entre anticoagulantes (de acordo com o RCM aprovado pela EMA)

Transição	Apixabano	Dabigatrano	Edoxabano	Rivaroxabano
De VKA para NOAC	Descontinuar VKA e iniciar NOAC quando INR < 2		Descontinuar VKA e iniciar NOAC quando INR < 2,5	Descontinuar VKA e iniciar NOAC quando INR < 3
De NOAC para VKA	A administração deve ser continuada durante pelo menos 2 dias após o início da terapia com VKA ou até o INR ≥ 2	<ul style="list-style-type: none"> • CICr ≥ 50 mL/min, iniciar o VKA 3 dias antes da descontinuação do dabigatrano • CICr ≥ 30- < 50 mL/min, iniciar o VKA 2 dias antes da descontinuação do dabigatrano 	Iniciar o VKA na dose indicada em simultâneo com metade da dose habitual de edoxabano do doente, até INR > 2 (60 mg passa a 30mg e 30 mg passa a 15 mg) Este período dura cerca de 14 dias ou até o INR se manter estável entre 2 e 3	VKA deve ser administrado simultaneamente até o INR ser ≥ 2,0.
De NOAC para anticoagulante parentérico	Administrar a primeira dose do anticoagulante parentérico na altura em que deveria ser tomada a dose seguinte NOAC			
De anticoagulante parentérico para NOAC	HBPM efetuada na dose seguinte programada	HBPM iniciar o dabigatrano 0-2 horas antes da hora em que seria administrada a próxima dose de anticoagulante parentérico	HBPM efetuada na dose seguinte programada	HBPM interromper o anticoagulante parentérico e iniciar rivaroxabano 0 a 2 horas antes da hora prevista para a administração seguinte do medicamento parentérico
	HNF – iniciar NOAC de imediato após a suspensão da perfusão	HNF – iniciar NOAC 4 horas após a suspensão da perfusão	HNF – iniciar NOAC de imediato após a suspensão da perfusão	

3. Diretrizes publicadas – EHRA, Canada, EUA, NHS, NICE, ACC

Existem várias diretrizes publicadas na literatura sobre acompanhamento de doentes anticoagulados com os antagonistas da vitamina K e com o número crescente de doentes anticoagulados com os NOAC, anticoagulantes não antagonistas da vitamina K, começam a surgir também orientações para acompanhamento dos doentes com eles medicados, que podem facilitar o trabalho dos profissionais de saúde envolvidos (Csu & Way, 2015); (Gloucestershire & Formulary, n.d.); (Guidance, 2015); (NICE, 2014); (Patient, Agency, & Improvement, 2016) (Kovacs *et al.*, 2015).

Para este trabalho, foram consultadas várias diretrizes, nomeadamente:

- 1- **Canadá (Collaborative Learning On Thrombosis – CLOT group):** Este grupo é constituído por farmacêuticos que têm prática clínica e foco na trombose e criou uma lista de verificação para a utilização dos NOAC (Bungard *et al.*, 2015) , o “**Anticoagulation Toolkit**” desenvolvido pelo **MAQI – Michigan Anticoagulation Quality Improvement Initiative**, com o suporte da Blue Cross no Michigan;
- 2- **NHS pharmacy workforce e NICE** (NICE, 2014);
- 3- O **American College of Cardiology (ACC)** (Kovacs *et al.*, 2015), também publicou recomendações sobre a gestão do tratamento de doentes anticoagulados;
- 4- A **Sociedade Europeia de cardiologia (ESC)** publicou diretrizes sobre o tratamento da FA que atualiza periodicamente, a última atualização foi em 2016;
- 5- Existe também um grupo da ESC, dedicada especificamente à parte da arritmologia, a **EHRA (European Heart Rythm Association)** que publicou em 2013 um documento que é um guia prático de utilização dos NOAC, que aborda os vários aspetos de utilização destes fármacos, quer na perspetiva da prescrição, mas sobretudo visando o manuseamento destes fármacos no dia-a-dia e a gestão dos acontecimentos inerentes à sua utilização na prática clínica (Heidbuchel *et al.*, 2013a) (Heidbuchel *et al.*, 2013b). Este guia tem sido regularmente atualizado - última atualização em 2017 (Heidbuchel *et al.*, 2017).

Em Portugal, a **Sociedade Portuguesa de cardiologia (SPC)**, adota as recomendações da ESC e da EHRA neste campo. Deste modo, tendo em conta os RCMs aprovados na Europa para cada um dos fármacos e com base nas diretrizes publicadas, propõe-se um modelo de

acompanhamento estruturado do doente a fazer anticoagulantes orais, onde o farmacêutico pode ter um papel determinante tendo em vista a melhoria da obtenção de resultados clínicos em Saúde, maior efetividade e segurança na utilização destes fármacos.

PARTE II

MODELO DE ACOMPANHAMENTO DE DOENTES ANTICOAGULADOS

I. Fundamentação

I.1 Modelos de controlo de anticoagulação

Na prática, segundo Campos, 2008, existem vários modelos de monitorização da anticoagulação:

- 1- Pode ser feita a nível hospitalar por médico especialista;
- 2- A nível dos cuidados de saúde primários pelo médico de Medicina geral e familiar;
- 3- Em laboratórios de análise privados;
- 4- Gestão feita pelo próprio doente, embora este método seja mais dispendioso para o doente, pelo preço do aparelho e das tiras e por isso não é acessível a todos.

Em Portugal, o mais frequente é a monitorização a nível hospitalar, em serviços que funcionam como clínicas de anticoagulação. Neste caso, existe um serviço que faz consulta de anticoagulação e seguimento dos doentes anticoagulados que lhes são referenciados por outros serviços. É habitualmente o serviço de Imunohemoterapia, com algumas exceções por exemplo no Hospital de São Teotónio em Viseu onde esta consulta é feita pelo serviço de Patologia Clínica. Em alguns casos no entanto, existe já alguma descentralização das consultas para os cuidados de saúde primários, sendo o seguimento feito pelo médico de família.

Atualmente, as organizações que funcionam como clínicas de anticoagulação, parecem ser o modelo mais indicado pois permitem uma melhor otimização do seguimento clínico e laboratorial dos doentes medicados com varfarina (Cruz & Campos, 2012).

Segundo o mesmo autor, o aparecimento dos NOAC, dispensando a monitorização laboratorial, constitui um desafio, pois à data de 2012, estaria por responder se estas clínicas continuariam ou não a ser fundamentais na era dos novos anticoagulantes orais. Em 2017 e com a crescente utilização destes fármacos, cada vez mais se defende que os doentes medicados com NOAC, apesar de não precisarem de uma análise de rotina para medir o INR, é fundamental que tenham o devido acompanhamento para garantir a adesão à terapêutica, e avaliar periodicamente a função renal, a função hepática e o hematócrito. É necessário manter um registo destes doentes que seja acessível à rede de cuidados de saúde nele envolvida.

Só assim se conseguirá maximizar a eficácia e a segurança, garantir a adesão à terapêutica e melhorar os resultados em saúde.

Testa, em 2012, num artigo de revisão sobre o “*Papel das clínicas de anticoagulação na era dos novos anticoagulantes orais*”, defende que, sendo estas clínicas especializadas na gestão do tratamento anticoagulante, atendendo a que o número de doentes anticoagulados com NOAC em terapêutica crónica tem vindo a aumentar, estas devem continuar a gerir os doentes medicados com NOAC, tal como fazem com os antagonistas da vitamina K, para evitar riscos injustificados e mau uso de uma excelente terapêutica (Testa *et al.*, 2012).

Cada um dos NOAC tem características farmacocinéticas e farmacodinâmicas específicas, por isso é necessário em cada caso fazer o acompanhamento clínico e laboratorial de acordo com essas características. A grande vantagem dos NOAC, será que após a otimização da dose inicial, baseada nos níveis plasmáticos e assumindo a estabilidade da função renal, esta dose poderá ser mantida sem necessidade de ajustes posteriores (Ten Cate, 2013).

Independentemente do fármaco utilizado, segundo este autor, devem ser considerados os itens seguintes:

- Determinar a indicação clínica para o tratamento anticoagulante.
- Escolher o fármaco de acordo com o perfil do doente.
- Avaliar potenciais interações farmacológicas, o que é um aspeto particularmente importante no doente idoso.
- Controlar a adesão à terapêutica (para os VKA este aspeto está garantido pelo teste laboratorial o que não acontece para os NOAC que dispensam a monitorização de rotina).
- Definir um programa adequado de *follow-up* da terapêutica.
- Definir um programa educacional do doente para maximizar a adesão à terapêutica.
- Fazer a gestão do doente que vai ser submetido a uma intervenção cirúrgica ou a um procedimento invasivo.
- Fazer a gestão do doente com complicações tromboembólicas ou hemorrágicas durante a terapêutica anticoagulante.
- Fazer a gestão do doente nas patologias intercorrentes.
- Escolher o melhor teste laboratorial para cada molécula, de acordo com as necessidades que surjam durante a terapêutica (por exemplo, numa situação de urgência).

Tal como é conhecido noutras patologias, a adesão de um doente que requer uma terapêutica crónica, é crucial para o sucesso da mesma. Este fator influencia de forma determinante a intervariabilidade na qualidade da terapêutica e na gestão do doente. Não existindo evidência na vantagem da monitorização de rotina dos NOAC, tem que ser feito um controlo apertado da adesão para evitar complicações *Major* devido a sub ou sobredosagens (Ageno *et al.*, 2012).

1.2 Função do farmacêutico

Com o envelhecimento da população e aparente facilidade de utilização dos NOAC, o número de doentes anticoagulados vai continuar a aumentar. É por isso imprescindível aumentar o número de profissionais de saúde envolvidos no acompanhamento destes doentes. Estes profissionais de saúde não têm que ser médicos e é aqui que o farmacêutico terá um papel fundamental, pois é o especialista do medicamento por excelência.

Tal como tem demonstrado noutras áreas terapêuticas, por exemplo na área da Diabetes, Hipertensão ou DPOC, o Farmacêutico, pelos seus conhecimentos na área do medicamento, é um profissional capacitado para acompanhamento de doentes com patologias crónicas.

Deve por isso ser considerado na criação das equipas multidisciplinares que farão a gestão do doente anticoagulado.

Deverá ser criado um registo informático do doente anticoagulado, acessível aos profissionais de saúde que com ele lidam, para registar as ocorrências com a terapêutica anticoagulante e para ter sempre a informação atualizada sobre o estado do doente.

Tal como referido no artigo de Campos, 2012, relativamente aos NOAC: “*é muito importante reunir esforços, para a implementação de regras básicas do uso destas drogas*”.

1.3 Exemplos de intervenção farmacêutica encontrados na literatura no acompanhamento de doentes anticoagulados

A intervenção farmacêutica, pode acontecer a três níveis e deve ter por objetivo prevenir ou resolver resultados clínicos negativos: 1- alteração da dose ou posologia: quantidade de fármaco; 2 - Retirar, adicionar ou substituir fármacos: estratégia farmacológica; 3 - Educação

do doente: adesão á terapêutica e medidas não farmacológicas (Sabater, Fernandez-Illimos, Parras, & Jose FAUS, 2005).

Esta intervenção só é possível se o farmacêutico estiver integrado na equipa multidisciplinar que atende o doente, dando o seu parecer clinico na perspetiva do medicamento. Isto tem por objetivo maximizar a eficácia e a segurança da medicação, melhorando assim os resultados terapêuticos.

Existem muitas publicações na literatura provenientes de outros países que documentam a intervenção do farmacêutico na gestão do doente anticoagulado. Apresentam-se de seguida alguns dos muitos exemplos existentes na literatura sobre o tema:

- Gestão de anticoagulação por farmacêuticos em farmácia Comunitária na nova Zelândia-programa piloto: avaliação de um modelo colaborativo nos cuidados primários (Harrison, Shaw, & Harrison, 2014) - Este estudo teve por objetivo determinar a eficácia da gestão da anticoagulação por farmacêuticos comunitários. Este estudo demonstrou que a gestão da anticoagulação pelo farmacêutico com recurso ao *Point of Care* para medir o INR e decisão computadorizada, foi eficaz e seguro e resultou em melhorias no TTR dos doentes vs a gestão tradicional pelo médico de família (78,5% vs 61,8%). Os resultados suportam a adoção deste modelo de forma mais alargada. Todas as farmácias envolvidas receberam uma verba para a formação inicial e montagem do serviço e depois um valor por cada doente para cobrir os gastos de tempo e consumíveis.
- A avaliação do impacto clinico e segurança de um serviço de anticoagulação gerido pelo farmacêutico em doentes internados (Schillig *et al.*, 2011) – Este estudo demonstrou que a criação deste serviço melhorou a qualidade do serviço prestado a estes doentes no período de transição para o ambulatório - melhorou a comunicação com o doente e resultou num *follow-up* mais precoce após a alta.
- Saokaew, em 2013, avaliou a custo efetividade de uma gestão da terapêutica com varfarina pelo farmacêutico, do ponto de vista farmacoeconómico, usando um Modelo de Markov - O estudo concluiu que esta é uma estratégia custo efetiva, comparada com o modelo tradicional (Saokaew *et al.*, 2013).
- Bungard, em 2009, avaliou o serviço de anticoagulação gerido pelo farmacêutico, *versus* o controlo tradicional no Hospital de Alberta, na Canada - Os doentes obtiveram TTRs de 66,5% vs 48,85% do grupo controlo. Esta intervenção do farmacêutico também teve

impacto financeiro, pois pouparam-se cerca de 572 horas ao serviço de urgência (Bungard *et al.*, 2009).

- Hall, em 2011 avaliou os gastos em saúde e os resultados terapêuticos da terapêutica com varfarina, geridos pelo farmacêutico vs o controlo tradicional - Este estudo envolveu 350 doentes, 175 seguidos pelo farmacêutico e 175 seguidos pelo modo tradicional. Obteve-se uma melhoria na percentagem de valores de INR no alvo terapêutico (67,2% vs 54,6% no grupo controlo, $p < 0,0001$) e uma melhoria na percentagem do tempo em que o INR estava no valor alvo - TTR (73,7% vs 61,3% no grupo controlo, $p < 0,0001$). Houve menos eventos adversos com a varfarina: 14 vs 41, menos admissões hospitalares: 3 vs 14 e menos visitas à urgência: 58 vs 134, no grupo de intervenção. Esta intervenção também teve um impacto económico positivo: foi possível poupar US\$647,024 no grupo de intervenção (Hall D, *et al.*, 2011).
- Young, em 2011, fez um estudo semelhante comparando a gestão da anticoagulação pelo farmacêutico (GF) vs a gestão habitual nos cuidados de saúde (CSP) - Mais uma vez se demonstrou uma melhoria do TTR (73% vs 65%). A % de tempo em que o INR esteve abaixo ou acima do intervalo terapêutico também foi um objetivo secundário deste estudo: ($< 1,5$ - 0,7% (GF) vs 1,9% (CSP) e > 5 - 0,3% (GF) vs 0,1% (CSP) nos cuidados de saúde primários) (Young *et al.*, 2011).
- Em 2013, Anila, realizou um estudo prospetivo, intervencional, numa Unidade de AVC de um hospital terciário na Índia, onde o farmacêutico clínico foi o responsável pelo acompanhamento dos doentes anticoagulados deste serviço - O estudo durou 1 ano e envolveu o ajuste de dose de varfarina, o aconselhamento do doente presencial ou via telefone, e a gestão de todas as intercorrências inerentes à terapêutica. Ficou demonstrado que a intervenção farmacêutica melhorou o conhecimento do doente sobre a patologia e sobre a terapêutica, reduziu a incidência de interações e efeitos adversos. Os resultados deste estudo justificam a mais-valia do farmacêutico clínico na gestão da anticoagulação, que resultou em mais doentes dentro do INR alvo. Este serviço melhorou ainda a relação entre o farmacêutico e o médico e sugere ainda a necessidade deste serviço em meio hospitalar. Segundo os autores, todos os hospitais deveriam considerar ter uma clínica de anticoagulação com a intervenção do farmacêutico clínico (Anila & Emmanuel, 2013).

Para além destes estudos sobre a monitorização da anticoagulação pelo farmacêutico, vão aparecendo alguns registos sobre o acompanhamento farmacêutico de doentes medicados

com NOAC: refere-se como exemplo o de (Hung, 2015), onde ficou demonstrado que a adesão ao Dabigatrano varia consoante o local em que o doente tem acompanhamento farmacoterapêutico. Com a intervenção farmacêutica num acompanhamento regular do doente medicado com Dabigatrano conseguiu-se uma adesão de 74% à terapêutica. Conseguiu-se a melhor adesão nos locais onde foi feita uma seleção, educação e monitorização apropriada do doente.

Também Tellor em 2015 (Tellor, Patel, Armbruster, & Daly, 2015), demonstrou que a terapêutica com rivaroxabano, apesar de oferecer potenciais vantagens sobre a varfarina, o seu uso deve ser monitorizado para aumentar a efetividade da terapêutica e garantir a segurança do doente. Neste estudo retrospectivo foram avaliados 445 doentes medicados com rivaroxabano, tendo sido detetados alguns erros de dose e algumas utilizações indevidas em simultâneo com outros anticoagulantes (varfarina, enoxaparina e heparina não fracionada). Para garantir a correta utilização do rivaroxabano, podem ser implementadas intervenções dirigidas pelo farmacêutico no âmbito do acompanhamento destes doentes.

Globalmente, os estudos anteriormente referidos demonstram o impacto positivo da intervenção farmacêutica no acompanhamento farmacoterapêutico de doentes anticoagulados, que pode ser medido pela melhoria do TTR nos doentes medicados com VKA. No caso dos doentes medicados com NOAC, esse impacto é avaliado pela melhoria da taxa de adesão à terapêutica e pela diminuição dos eventos adversos relacionados com a mesma.

1.4 Sites informativos sobre anticoagulação

Começam ainda a ser criados grupos multidisciplinares em vários países, que reúnem conhecimento nesta área, preparam informação e formação para os profissionais de saúde envolvidos e para os doentes, disponíveis na internet. Citam-se a título de exemplo:

<http://acforum.org> (acforum, 2017)

O *acforum* tem como objetivo a informação e educação contínua dos profissionais de saúde que lidam com a anticoagulação. Aqui, médicos, farmacêuticos e enfermeiros podem encontrar as pesquisas mais recentes, participar em programas de educação continua e encontrar ferramentas para avaliar e melhorar a sua prática clínica.

www.anticoagulationeurope.org (Anticoagulationeurope, 2017)

A *Anticoagulationeurope* é uma associação sem fins lucrativos, criada em 2000 e registada no Reino Unido, que trabalha com doentes, profissionais de saúde, indústria e governo. Tem por objetivo a prevenção da trombose, fornecendo informação a doente e profissionais de saúde, para além de educação continua e apoio. Incentiva o doente a participar ativamente nos seus próprios cuidados de saúde.

Uma das atividades desta associação é um *website* (www.anticoagulationeurope.org), que está acessível ao público, com uma parte de acesso reservado a profissionais de saúde. Nele encontramos o *link* para o site: www.worldofanticoagulation.org que tem informação abrangente destinadas aos doentes, sobre anticoagulação e patologias alvo, opções terapêuticas, diretrizes e regulamentação na área. Inclui ainda um glossário de forma a clarificar o significado de alguns termos menos perceptíveis para o público.

www.clotcare.org (clotcare, 2017)

É um *website* de S^{to} António, Texas, idêntico ao anterior, com o lema: “*Helping others improve lives through anticoagulation*”, que agrega e mantém informação atualizada na área da anticoagulação.

www.clotconnect.org (clotconnect, 2017)

É um projeto de informação e divulgação da Universidade da Carolina do Norte em Chapel Hill, no Centro de Trombose e Hemofilia. A missão de Clot Connect é aumentar o conhecimento sobre a trombose, distúrbios de coagulação e anticoagulação, fornecendo recursos de educação e apoio para doentes e profissionais de saúde.

2. Proposta de Modelo de Acompanhamento de doentes anticoagulados com anticoagulantes orais em âmbito de consulta farmacêutica

Os objetivos da consulta farmacêutica de acompanhamento destes doentes são 3:

- 1- Assegurar a correta utilização do fármaco
- 2- Maximizar a adesão à terapêutica
- 3- Minimizar os riscos de hemorragia

No mundo real, com a crescente utilização dos NOAC, a tendência é serem usados em doentes mais idosos e mais frágeis, ou seja com risco hemorrágico superior ao dos ensaios clínicos. Nesta consulta, devem ser identificados e eliminados os fatores de risco hemorrágico modificáveis:

- Hipertensão não controlada
- Hipotensão (risco de quedas)
- Uso desnecessário de ácido acetilsalicílico (AAS) ou anti-inflamatórios não esteroides (AINEs)
- Interações
- Utilização de doses desajustadas (idade ou função renal)

Com base nas propriedades dos anticoagulantes orais descritas anteriormente, nas recomendações do RCM e das diretrizes nacionais e internacionais, propõe-se um modelo para seguimento dos doentes anticoagulados onde o farmacêutico terá um papel importante. Pelas características inerentes à terapêutica, o modelo proposto para acompanhamento dos VKA, nomeadamente a varfarina e o acenocumarol, é apresentado em separado.

Assim, antes de o doente iniciar a terapêutica anticoagulante, qualquer que ela seja, deve ser avaliado o seu risco tromboembólico e o seu risco hemorrágico. Para isso existem escalas validadas para o efeito, reconhecidas pelas sociedades científicas. Em Portugal, no caso da Fibrilhação Auricular, a SPC segue as diretrizes da ESC de 2016 (Kirchhof *et al.*, 2016) Segundo estas, a avaliação do risco tromboembólico e hemorrágico do doente é feita como se descreve abaixo:

2.1 Confirmação da indicação para anticoagulação e avaliação do risco

Antes do início da terapêutica deve ser avaliado o risco de trombose e o risco de hemorragia da terapêutica anticoagulante utilizando os instrumentos de avaliação de risco, com o objetivo de maximizar a eficácia e a segurança da terapêutica:

2.1.1 Instrumentos de avaliação de risco na FA:

Avaliação do risco tromboembólico - Score CHA2DS2-VASc

Este score é recomendado pelas diretrizes da FA da ESC 2012 e pelas da AHA/ACC/HRS de 2014 (January *et al.*, 2014), para estimar o risco tromboembólico de um doente com FA (Tabela 12):

Tabela 12 - Avaliação do risco tromboembólico – Score CHA2DS2-VASc.

CHA2DS2-VASc	Pontuação
ICC/Disfunção ventricular	1
Hipertensão	1
Idade ≥ 75 anos	2
Diabetes Mellitus	1
AVC/AIT/TEV prévio	2
Doença vascular (EAM, DAP, placa aórtica)	1
Idade 65-74 anos	1
Género (sexo feminino)	1
Pontuação total =	

As diretrizes da ESC e do NICE recomendam anticoagular um doente com pontuação CHA2DS2-VASc ≥ 2, conforme representado na tabela 13:

Tabela 13 - Pontuação CHA2DS2-VASc e risco tromboembólico.

CHA2DS2-VASc – estratificação de risco			
Pontuação	RISCO	Guidelines ESC	Guidelines AHA/ACC/HRS
≥ 2	Elevado	Anticoagular	Anticoagular (recomendação classe Ia)
1	Intermédio	Anticoagular	Considerar Anticoagulante Oral ou aspirina (recomendação classe II b)
0	Baixo	Não anticoagular	Não anticoagular (recomendação classe II a)

Avaliação do risco hemorrágico – Score HAS-BLED

Este score estima o risco hemorrágico em doentes com FA (Tabela 14). Não deve impedir a anticoagulação, devendo servir para intervir a nível dos fatores que são modificáveis, como a hipertensão arterial. Se a pontuação ≥ 3 , considera-se elevado risco hemorrágico.

Tabela 14 - Avaliação do risco hemorrágico – Score HAS-BLED. (se pontuação ≥ 3 considerado elevado risco hemorrágico)

Letra	Critérios de risco	Pontuação
H	Hipertensão	1
A	Disfunção renal ou hepática	1 ou 2
S	AVC	1
B	Hemorragia (histórico ou predisposição)	1
L	INR Lábil	1
E	Idade (> 65 anos)	1
D	Fármacos (ex.: aspirina ou AINEs) ou álcool	1 ou 2

2.1.2 Instrumentos de avaliação do risco Hemorrágico na TEV

Também aqui existem várias escalas, apresentando-se como exemplo o SCORE RIETE (Registro Informatizado Enfermedad Tromboembolica).

Avaliação do risco hemorrágico – Score RIETE

O registo RIETE desenvolveu um score que permite estratificar o risco de hemorragia *Major* na TVP ou EP durante a terapêutica anticoagulante. Este score é constituído por 6 critérios, com diferente pontuação (Tabela 15):

Tabela 15 – Avaliação do risco Hemorrágico – Score RIETE.

Condição	Pontuação
Hemorragia Major recente	2
Creatinina >1,2 mg/ dl (106 µmol/L)	1,5
Anemia (Hgb <13 g/dl e <12 g/dl)	1,5
Doença oncológica	1
Embolia pulmonar clinicamente evidente	1
Idade >75 anos	1
Pontuação total =	

O Score RIETE distingue 3 categorias de risco: baixo, moderado e elevado. Cada categoria de risco está associada a um risco percentual de Hemorragia Major (Tabela 16). Antes de iniciar a terapêutica anticoagulante deve ser avaliado o risco individual de hemorragia:

Tabela 16 - Pontuação Score RIETE e risco hemorrágico

RIETE Score – estratificação de risco			
Pontuação	Risco Hemorragia %	Nível de risco	Guidelines AHA/ACC/HRS
0	0,1	Baixo	Anticoagular
1 -4	2,8	Intermédio	Considerar risco/benefício da anticoagulação
>4	6,2	Elevado	Considerar opções alternativas exceto se houver forte razão clínica para anticoagulação

Adaptado de (Ruíz-Giménez , et al., 2008)

2.2 Modelo para Varfarina/ Acenocumarol

Do grupo dos anticoagulantes antagonistas da vitamina K, a varfarina é o mais utilizado em Portugal, mas em alguns casos também é usado o acenocumarol. Na Tabela 17, apresenta-se as indicações e as dosagens recomendadas para cada um, segundo o RCM aprovado em Portugal:

Tabela 17 - Indicação e dosagem dos VKA.

Nome genérico	Indicações aprovadas	Dosagem recomendada
Varfarina	Prevenção do AVC e embolismo sistémico na FA e doentes submetidos a plastias valvulares Tratamento da TVP e da EP e prevenção da TVP e da EP recorrentes (TEV)	Ajustar a dose até INR em intervalo terapêutico (normalmente entre 2 e 3 exceto em casos específicos). Dose de início: 10 mg durante 2 dias Dose de manutenção entre 2,5 a 10 mg/ dia Idosos e doentes de risco hemorrágico – dose máxima de início: 5 mg/dia
Acenocumarol	Tratamento e prevenção de doenças tromboembólicas	Ajustar a dose até INR em intervalo terapêutico (normalmente entre 2 e 3 exceto em casos específicos). Dose de início: 2 a 4 mg/dia Dose de manutenção entre 1 a 8 mg/dia

Uma das características dos VKA é que as doses que constam no RCM não se aplicam a todos os doentes, pois a resposta varia de doente para doente. Assim, é preciso ajustar individualmente a terapêutica e monitorizar regularmente os níveis de anticoagulação.

É de salientar que existem vários modelos de nomograma para monitorização dos níveis de anticoagulação com a varfarina, sendo a maior parte hoje em dia utilizados com assistência por computador. Encontram-se na literatura diferenças nos nomogramas utilizados,

dependendo se a terapêutica é, ou não, efetuada após um evento agudo (Guideline on the management of adult patients treated with oral anticoagulants in Suffolk) - [Acedido a 24 junho 2017], disponível na internet em: <http://www.whs.nhs.uk>.

Em Portugal, é comercializada no ambulatório, apenas uma dosagem de varfarina: 5 mg, daí que por vezes é difícil o ajuste de dose, sendo por isso necessário recorrer até a frações de 1/4 de comprimido ou terapêutica em dias alternados.

Dos múltiplos nomogramas possíveis para acompanhamento de doentes medicados com VKA, aquele que vem descrito abaixo, foi o escolhido por ser um algoritmo de fácil entendimento e utilização intuitiva. Existem também aplicações informáticas para o efeito (ex.: TAOnet®), mas que poderão nem sempre estar acessíveis.

2.2.1 Terapêutica com VKA – como iniciar:

(modelo segundo mgfamiliar.net – *acedido em 20-7-2017*)

- ✓ Iniciar terapêutica com 5 mg/dia de Varfarina ou 4mg/dia de Acenocumarol (doses menores em pessoas idosas, mal nutridas, com insuficiência renal ou hepática).
- ✓ A toma deve ser feita à noite com o jantar (sempre à mesma hora).
- ✓ O controlo deve ser feito:
 - Acenocumarol: ao fim de 2-3 dias
 - Varfarina: ao fim de 3-4 dias
- ✓ *Se INR estável:* Monitorizar o INR semanalmente, durante duas semanas.
 - Quando encontrada dose terapêutica: monitorização em 4-6 semanas
- ✓ *Se INR fora do intervalo terapêutico:* controlos semanais ou em 4/5 dias.

NOTA: Se houver uma emergência para anticoagular, iniciar o VKA com HBPM e suspender a heparina logo que o INR seja $\geq 2,0$, continuando depois apenas com a terapêutica oral.

2.2.2 Gestão de INR

Na Tabela 18 é representado o esquema de alteração de dose do VKA em função dos valores de INR que o doente apresenta.

Tabela 18 - Valor de INR e ajuste de dose de VKA.

(modelo segundo mgfamiliar.net – *acedido em 20-7-2017*)

Valor de INR	O que fazer:
INR entre 1,0 e 1,4	Aumentar 1 metade do comprimido 2 X semana
INR entre 1,5 e 1,9	Aumentar 1 metade do comprimido 1 X semana (se for no início, deixar com a mesma dose)
INR entre 3,1 e 4,9	Omitir a dose desse dia, reduzir 1 metade/semana
INR entre 5,0 e 8,9 sem hemorragia	Suspender 3 dias e reduzir 2 metades / semana. Controlo no 4º dia. Se INR <5 pode reiniciar, mas reduzir 2 ou 3 metades/ semana, com controlo semanal
INR > 4,0 e <8,0 com hemorragia pouco significativa	Reduzir 1 metade do comprimido 2 X /semana + ¼ ampola EV vitamina K
INR > 8,0 com hemorragia pouco significativa	Suspender 4 dias + ¼ ampola EV vitamina K Controlo no 5º dia. Se INR <5 reinicia com redução de 2 ou 3 metades / semana, com controlo semanal
INR > 20 ou hemorragia séria	Referenciar ao hospital

Quando o doente tem o valor de INR fora do alvo, o procedimento é diferente, consoante apresenta ou não hemorragia (Figura 5 e 6).

2.2.3 Algoritmo a utilizar sem hemorragia

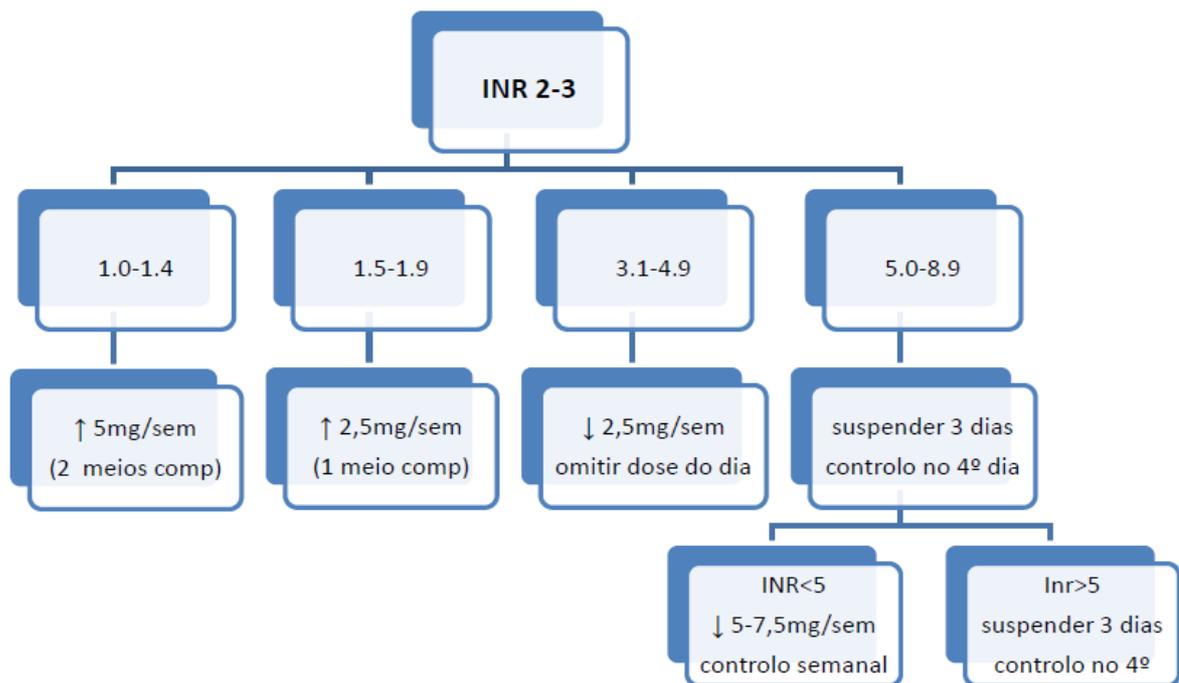


Figura 5 - Algoritmo de gestão de INR a utilizar sem hemorragia.

2.2.4 Algoritmo a utilizar em presença de hemorragia

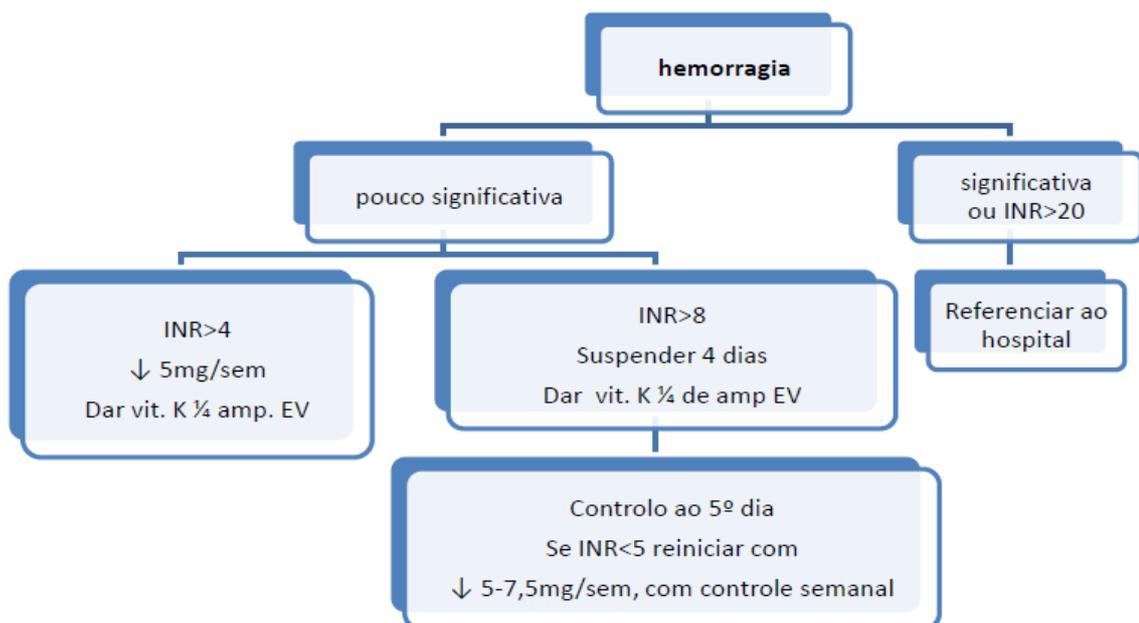


Figura 6 - Algoritmo de gestão de INR e utilizarem presença de hemorragia.

2.2.5 Como avaliar o controlo de anticoagulação com antagonistas da vitamina K

A medida da eficácia da terapêutica com VKA é o TTR, que deverá ser no mínimo de 60%. As diretrizes do NICE (2014) recomendam o cálculo do TTR usando o método de Rosendaal, como referido acima. Para isso, a mesma diretriz faz algumas recomendações práticas:

1- Calcular o TTR, isto é, o tempo em que o doente está dentro do intervalo terapêutico alvo com INR entre 2 e 3, em cada avaliação terapêutica:

- Utilizar o método de Rosendaal assistido por computador
- Excluir as primeiras seis semanas de tratamento
- Calcular TTR durante um período de manutenção de pelo menos 6 meses

2- Quando um doente apresenta um baixo nível de controlo da anticoagulação, esta deverá ser reavaliada. É considerado um baixo nível de controlo qualquer um dos parâmetros seguintes:

- 2 Valores de INR superiores a 5 ou 1 valor INR superior a 8 nos últimos 6 meses
- 2 Valores INR inferiores a 1,5 nos últimos 6 meses
- TTR inferior a 65%.

3- Na reavaliação da anticoagulação, devem ser tidos em conta os seguintes fatores, que é sabido terem impacto na qualidade da anticoagulação obtida:

- Função cognitiva
- Adesão à terapêutica prescrita
- Doenças concomitantes
- Interações farmacológicas
- Estilo de vida, incluindo consumo de dieta e álcool.

4- Se o mau controlo da anticoagulação não puder ser melhorado, devem avaliar-se os riscos e os benefícios das estratégias alternativas de prevenção de AVC e envolver o doente na decisão.

2.2.6 Educação do doente a tomar varfarina

Deve ser criada uma folha de educação para o doente que lhe é fornecida na primeira consulta de acompanhamento, onde constem todas as informações necessárias a um bom entendimento da terapêutica com VKAs.

Durante a consulta, deve ainda ser usada uma lista com os tópicos mais importantes a abordar para a educação do doente, como a que se segue na Tabela 19 (*Anticoagulation Toolkit*, MAQI, 2017), devendo assinalar-se em cada consulta de acompanhamento, os tópicos abordados com o doente.

Tabela 19 - Educação do doente em VKA. (Tópicos a abordar)

Tópico	Verificação
O que é a anticoagulação e como funcionam a varfarina?	
Porque é que o doente precisa de iniciar a terapêutica com varfarina?	
Como tomar a varfarina: dia, hora, dose, esquema semanal?	
Qual a duração expectável da terapêutica?	
Que tipo de análises será preciso fazer com esta terapêutica? <i>Teste de INR, valor alvo e frequência do teste</i>	
Quais são os riscos e os efeitos adversos da terapêutica com varfarina?	
Quais os sinais/sintomas de hemorragia a ter em conta?	
Que fatores influenciam o INR? <i>Vitamina K ingerida na dieta, atividade física, álcool, outras medicações/suplementos, etc...)</i>	
Formas de manter o INR dentro dos valores alvo? <i>Conteúdo constante de vitamina K na dieta, limitar a ingestão de álcool, cumprir o esquema terapêutico, etc.</i>	
O que fazer em caso de esquecimento de doses?	
Quais as interações farmacológicas a ter em conta? <i>Incluir medicamentos de venda livre e suplementos</i>	

Tópico	Verificação
Quais as interações alimentares a ter em conta? <i>Alimentos ricos em vitamina K, álcool...</i>	
Que alterações do estilo de vida são necessárias? <i>Evitar desportos de contato, quedas, gravidez, etc.</i>	
Quando entrar em contato com o farmacêutico? <i>Em caso de hemorragia menor, alterações da medicação, alterações no estado de saúde, como função renal ou gravidez.</i>	
Quando procurar ajuda médica? <i>Em caso de hemorragia grave</i>	

2.3 Modelo de acompanhamento para NOAC

Estes fármacos, como já referido, surgiram como uma alternativa aos antagonistas da vitamina K para prevenção de fenómenos tromboembólicos em doentes com FA não valvular e para a prevenção secundária do tromboembolismo venoso na TVP e EP. Embora tenham uma ação mais previsível e não necessitem de monitorização laboratorial de rotina, são uma terapêutica crónica que pode ter algumas complicações. Por isso, não dispensam o acompanhamento regular por profissionais de saúde qualificados para o efeito, tendo em vista maximizar a efetividade e segurança da sua utilização, contribuindo assim para a melhoria de resultados clínicos em saúde.

Com o surgimento dos NOAC, houve alguma preocupação com os critérios de seleção dos doentes que poderiam beneficiar da terapêutica. Nos casos em que é uma terapêutica crónica, importa também, definir critérios de *follow-up* e acompanhamento a longo prazo destes doentes. Isto porque têm algum risco hemorrágico e em publicações recentes, cerca de 25% dos doentes tiveram uma taxa de adesão inferior a 80% (Gladstone *et al.*, 2015).

Tal como para os VKA existe um critério universal de monitorização: o INR, para os NOAC, deve haver um modelo normalizado que avalie estes doentes de forma sistematizada e uniforme, independentemente do local onde a avaliação é feita. Este é o racional para a proposta deste modelo.

Com base nas características dos anticoagulantes orais diretos, nas recomendações do RCM aprovado para cada um deles e nas diretrizes nacionais e internacionais, propõe-se o modelo descrito abaixo na Figura 7 para seguimento dos doentes medicados com NOAC.

2.3.1 Início e estrutura do acompanhamento de doentes em terapêutica com NOAC

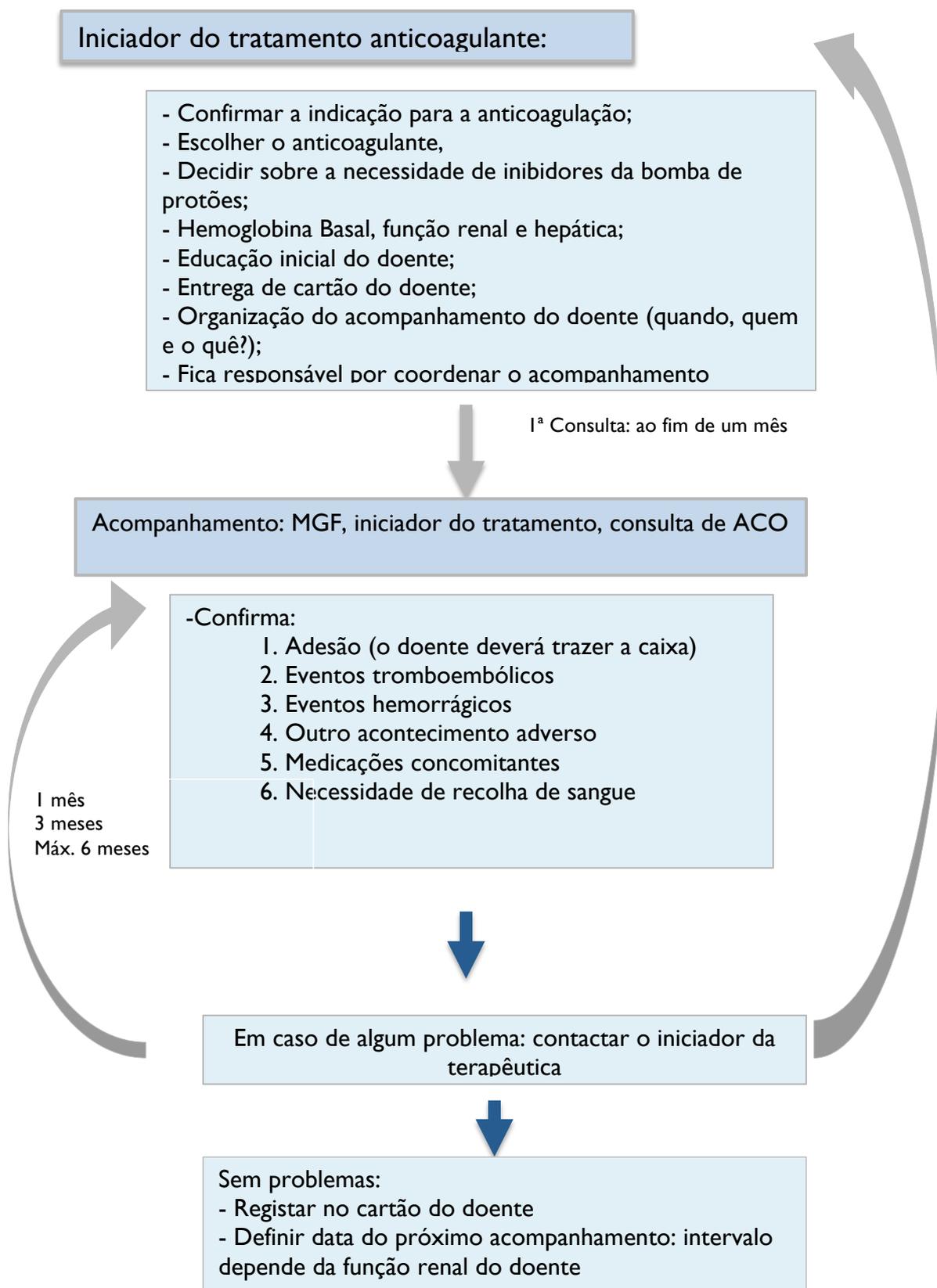


Figura 7 - Início e estrutura do acompanhamento de doentes em terapêutica com NOAC. Adaptado de (Heidbuchel et al., 2013b)(Ridge, Gray, Rudd, & Thomas, 2014)

Assim, para pôr em prática este modelo de acompanhamento, será preciso reunir a seguinte informação:

- Reunir para cada fármaco as informações mais importantes: indicações, doses e posologia, principais interações farmacológicas, doses recomendadas em caso de insuficiência renal, manuseamento no período peri operatório, transição entre anticoagulantes, gestão de situações de urgência (hemorragias ou necessidade de procedimentos emergentes), informações essenciais a transmitir ao doente.
- Lista de verificação para *follow-up* de rotina de doentes – Esta ferramenta, facilita os cuidados no acompanhamento do doente anticoagulado, medicado com NOAC (Thrombosis Canada, 2016 e Gladstone *et al.*, 2015)). Esta é uma ferramenta com 3 objetivos: **avaliação, aconselhamento e registo.**
 - a. **Avaliação** – permite recolher dados objetivos sobre a história clínica do doente, o seu estado e as análises (sangue, função renal e hepática). É constituído por uma mnemónica com as 6 primeiras letras do Alfabeta, ABCDEF. Quando se preenche o questionário durante a visita, o facto de existir pelo menos uma resposta “sim” na lista de verificação, sinaliza uma potencial preocupação que deve ser avaliada com mais detalhes. Não significa no entanto, que a terapêutica com NOAC deve ser interrompida, mas sim, que deve ser tomada alguma medida e se necessário informar o médico prescriptor para poder atuar em conformidade.
 - b. **Aconselhamento** – o preenchimento desta lista de verificação, relembra os profissionais de saúde envolvidos da importância de manter o foco no doente, promovendo em cada consulta a adesão à terapêutica, minimizar os fatores de risco hemorrágico modificáveis (ex.: controlo da pressão arterial) e manter um processo contínuo de informação e aconselhamento do doente.
 - c. **Registo** – esta lista de verificação, facilita o registo de dados e a manutenção da informação para cada doente, permitindo ter um registo padrão do aconselhamento prestado e da gestão de risco que vai sendo feita em cada caso. O doente poderá ter uma cópia consigo, facilitando a comunicação e a continuidade dos cuidados, quando é observado por diferentes profissionais de saúde, sobretudo em situações de urgência.

Esta lista de verificação deve ser aplicada a doentes que tenham sido criteriosamente seleccionados para a terapêutica com NOAC e embora tenha sido desenhada a pensar em

doentes com fibrilhação auricular não valvular, pode ser aplicada a doentes a receber tratamento com NOAC para outras indicações.

A acompanhar esta lista de verificação, devem estar sempre como mencionado atrás, os quadros de referência que sumariam a utilização prática dos NOAC (Indicações, dosagens, Interações farmacológicas, manuseamento no período, peri operatório, transição entre anticoagulantes e gestão de complicações). Estes quadros são baseados no resumo de características dos medicamentos, aprovado pelo Infarmed para cada fármaco, e devem acompanhar as alterações de RCM quando existirem, de forma a estarem sempre atualizados.

2.3.2 Lista de verificação para acompanhamento de rotina de doentes em tratamento com NOAC

Com base na informação anteriormente descrita, desde as características dos anticoagulantes até às diretrizes que definem a sua utilização, deve utilizar-se um modelo sistematizado na consulta de acompanhamento do doente anticoagulado. Deste modo é possível ter um método de avaliação e acompanhamento do doente e manter registos normalizados sobre a situação clínica do mesmo. Em cada consulta, se for detetado algum PRM, pode ser feito o ajuste necessário no sentido maximizar os resultados com a terapêutica anticoagulante.

Tabela 20 - Lista de verificação para acompanhamento de rotina de doentes em tratamento com NOAC

<p>Farmacêutico _____</p> <p>Data _____</p> <p>Nome do doente _____</p> <p><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></p>	<p>NOAC/dose _____</p> <p>Idade/Peso _____</p> <p>CHA2/DS2VASc _____</p> <p>HASBLED _____</p>
---	---

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 á 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?		
1 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"/>		
EDUCAÇÃO E ACONSELHAMENTO DO DOENTE (aconselhamento prestado)		
Justificação para continuação da terapêutica com NOAC	<input type="checkbox"/>	
Instruções doses, adesão, risco de não adesão, gestão de doses em falta	<input type="checkbox"/>	
Evitar AAS e AINES de venda livre e minimizar o consumo de álcool para diminuir o risco hemorrágico	<input type="checkbox"/>	
Manuseamento do NOAC no peri operatório (se aplicável)	<input type="checkbox"/>	
Referência ao médico prescritor	<input type="checkbox"/>	

Comentário Final

Data da próxima consulta de acompanhamento _____

Data das próximas análises _____

Assinatura do farmacêutico responsável _____

Adaptado de: (Gladstone 2015, www.Thrombosis Canada.ca,
“DIRECT ORAL ANTICOAGULANT (DOAC) FOLLOW-UP CHECKLIST COMMENTS,” 2017.), (Doac,
Dosing, & Chads, 2017.)

2.3.4 Educação do doente a tomar NOAC

Deve ser criada uma folha de educação para o doente que lhe é fornecida na primeira consulta de acompanhamento, onde constem todas as informações necessárias a um melhor entendimento da terapêutica por parte deste.

Durante a consulta, deve ainda ser usada uma lista com os tópicos mais importantes a abordar para a educação do doente, como a que se segue (Anticoagulation Toolkit ,MAQI, 2017), devendo assinalar-se em cada consulta de acompanhamento, os tópicos abordados com o doente.

Tabela 21 - Educação do doente em NOAC. Tópicos a abordar

Tópico	Check
-O que é a anticoagulação e como funcionam os NOAC? -Se o doente já tomou um VKA, quais as diferenças para os NOAC? <i>Não é necessário medir o INR, nem fazer ajustes de dose, não tem interações com a vitamina K, início e fim de ação mais rápido, mais caros.</i>	
Explicar porque é que o doente precisa de tomar um NOAC	
Qual a duração expectável da terapêutica	
Como tomar o NOAC? (dose, frequência, com ou sem alimentos...) <i>Rivaroxabano deve ser tomado com alimentos, dabigatrano pode ser tomado com ou sem alimentos e as cápsulas não podem ser abertas. Apixabano pode ser tomado com ou sem alimentos, edoxabano pode ser tomado com ou sem alimentos</i>	
Porque é importante não saltar doses? <i>Rápido início e fim de ação, aumenta o risco trombótico.</i>	
O que fazer em caso de esquecimento de doses?	
Quais os sinais/sintomas de hemorragia a ter em conta? <i>Assegurar que estão cobertos os sinais de HGI e de HIC.</i>	
Que medicações podem aumentar o risco de hemorragia? <i>AAS, AINES, outros anticoagulantes, varfarina, heparinas, antiagregantes, SSRIS...</i>	
Que interações medicamentosas ter em conta? <i>Inibidores e indutores da GpP e do CYP3A4 (ex rifampicina, carbamazepina, fenitoina, hipericão, dronedarona, ketoconazole, verapamil, claritromicina, itraconazole e ritonavir)</i>	

Tópico	Check
Que tipo de análises será preciso fazer com esta terapêutica? <i>Função renal, hepática e hemograma.</i>	
Como proceder em caso de ser necessário uma cirurgia ou um procedimento emergente?	
Como guardar a medicação? <i>Ex: Dabigatrano deve ser guardado no blister.</i>	
Que alterações do estilo de vida são necessárias? <i>Evitar desportos de contato, quedas, gravidez, etc.</i>	
Quando entrar em contato com o farmacêutico? <i>Em caso de hemorragia menor, alterações da medicação, alterações no estado de saúde, como função renal ou gravidez.</i>	
Quando procurar ajuda médica? <i>Em caso de hemorragia grave.</i>	

Tal como em todas as terapêuticas crónicas, na anticoagulação oral com NOAC, a adesão à terapêutica é determinante para o sucesso da mesma, por isso devem ser criados mecanismos que monitorizem de forma efetiva se ela existe ou não. Estes mecanismos passarão por fazer a contagem dos comprimidos, perguntar ao doente se esqueceu ou não alguma toma, ou usar as caixas de medicação. Com o desenvolvimento da tecnologia, embora com a devida salvaguarda de não estar acessível a todos os doentes, podem utilizar-se o telemóvel ou outros dispositivos desenvolvidos para o efeito, que possam contribuir para melhorar a adesão à terapêutica.

O doente deve estar consciente da importância do cumprimento da terapêutica e contribuir para o sucesso da mesma.

2.4 Adesão à terapêutica

Na terapêutica crónica com anticoagulantes, pelo exposto anteriormente, a adesão à terapêutica é um fator crítico de sucesso sobretudo com os NOAC que não necessitam de uma análise de rotina para monitorização do seu efeito. Assim, este tema devido à importância que tem neste contexto, merece aqui algumas considerações.

Adesão terapêutica define-se como o grau em que o comportamento de uma pessoa é representado não só pela ingestão de medicamento, mas também pelo seguimento da dieta,

das mudanças no estilo de vida e ainda se corresponde e concorda com as recomendações do médico ou de outro profissional de saúde” (WHO, 2003).

O problema da adesão à terapêutica é um problema de etiologia multifatorial:

Psico-social:

- Fatores psicológicos
- Fatores comportamentais do doente.

Medicação:

- Medicamento
- Forma de administração (oral ou injetável)
- N° de tomas
- Frequência
- Eventos adversos, etc.

O regime terapêutico é um dos vários fatores que influenciam a adesão à terapêutica.

No caso de uma patologia com sintomatologia objetiva, como a asma ou a diabetes, será mais fácil conseguir uma boa adesão por parte do doente, pois o doente tem uma forma de “medir” o benefício da terapêutica (no caso da asma, o doente sente alívio da sintomatologia com a medicação e no caso da diabetes, vê um valor analítico “melhorado”).

No caso das patologias mais assintomáticas como por exemplo a fibrilhação auricular, a probabilidade da não adesão à terapêutica é maior. Isto acontece porque o doente não tem no imediato um reforço positivo pelo facto de cumprir a medicação.

Por estas razões, um acompanhamento regular e estruturado do doente anticoagulado pelo farmacêutico, tem tudo para aumentara adesão á terapêutica melhorar resultados clínicos em saúde.

Métodos de avaliação da adesão á terapêutica

Métodos diretos:

- Observação direta da terapêutica
- Determinação da concentração do fármaco ou dos seus metabolitos no sangue e/ou urina
- Medição do fármaco através da utilização de um marcador biológico (exemplo: HbA1c)

Métodos indiretos:

- Dispositivos de Monitorização Eletrónica
- Registo de Receitas Médicas
- Questionários
- Auto Relato
- Contagem de Comprimidos
- Registo Diário Efetuado pelo Paciente

Nos estudos clínicos efetuados com NOAC, cujos resultados foram muito positivos em termos de eficácia e segurança, foi feito um acompanhamento estruturado do doente ao longo do protocolo. Para que estes resultados tenham reprodutibilidade no mundo real, deve ser garantido o mesmo tipo de acompanhamento (Pei-Yu Lee, 2013).

No protocolo do estudo RE-LY (Connolly, 2009), os doentes tinham uma visita de *follow-up* às 2 semanas de terapêutica, 1 mês, 3 meses, depois visita trimestral até aos 9 meses e daí em diante uma visita por quadrimestre. A adesão à terapêutica era avaliada em cada visita.

A adesão à terapêutica era medida pela MPR (Medication Possession Ratio), aqui definida pelo quociente entre o número de tomas reais e o número de tomas objetivo no período, multiplicado por 100. O resultado aparece em percentagem (%). No estudo RE-LY, foi considerada uma taxa de adesão adequada, entre 80 e 120%, o que sugere que para o

Dabigatran ter resultados no mundo real idênticos ao do estudo RE-LY, o doente deve tomar pelo menos 80% das doses.

Uma baixa adesão à terapêutica tem um impacto negativo no tratamento de doenças crónicas, tendo um impacto negativo a nível da morbilidade e mortalidade, aumentando assim os custos da terapêutica.

Os relatos encontrados na literatura sobre taxas de adesão à terapêutica em outras áreas são muitas vezes inferiores a 80%. Por exemplo, uma taxa de adesão à terapêutica de cerca de 50% nos primeiros 6 meses de terapêutica com Estatinas.

Por outro lado, os regimes de dose fixa, diminuem a probabilidade de não adesão à terapêutica e devem ser os regimes preferidos na terapêutica crónica.

Assim, a terapêutica com NOAC sendo um regime de dose fixa, facilitará a adesão, desde que, à semelhança de outras patologias crónicas, seja devidamente monitorizada (WHO 2003).

PARTE III

FORMAÇÃO DO FARMACÊUTICO

Os farmacêuticos envolvidos no acompanhamento farmacoterapêutico de doentes anticoagulados, devem ter formação prévia que lhes permita adquirir competências para desempenhar com sucesso essa tarefa.

Existem já noutros países vários programas de formação com este objetivo, dirigidos aos profissionais de saúde que lidam com a anticoagulação e alguns deles, específicos para farmacêuticos, tais como:

- Anticoagulation Therapy Management Certificate Program (University of Southern Indiana - Internet Course) <http://health.usi.edu/certificate/anticoagulationtherapy.asp>
- Anticoagulation Certificate Program from the University of Florida College of Pharmacy <http://cpe.pharmacy.ufl.edu/courses/certificate/anticoagulation/>
- Anticoagulation Traineeship from the University of Connecticut <http://pharmacy.uconn.edu/academics/ce/anticoagulation/>
- Stop the Clot®: What Every Healthcare Professional Should Know http://www.stopthecLOT.org/learn_more/curriculum.html
- ISTH Academy – the premier education site for thrombosis and haemostasis <http://www.isthacademy.org/>
- Anticoagulation Boot Camp, Presented by the Anticoagulation Forum <http://www.acforum2014.org/web/index.php>

Com base nos programas de formação encontrados na literatura, sugere-se a seguinte linha de orientação para estruturar um programa de formação na área da anticoagulação, dirigido especificamente a farmacêuticos:

“Curso Avançado de Gestão de Terapêutica Anticoagulante para Farmacêuticos”

Racional do curso

Dotar o farmacêutico das competências necessárias para acompanhamento de doentes anticoagulados, em âmbito de consulta farmacêutica.

Objetivos

- Compreender e relacionar de que forma os princípios de farmacocinética e farmacodinâmica podem ser utilizados para atingir e manter o controlo da anticoagulação dentro dos objetivos terapêuticos do doente.
- Compreender e lidar com as complexidades da gestão da terapêutica anticoagulante.
- Resumir de que forma os cuidados farmacêuticos são aplicados a doentes que precisam de terapêutica anticoagulante.
- Utilizar as capacidades de relacionamento interpessoal de forma efetiva para educar doentes, cuidadores e outros profissionais de saúde sobre a eficácia e segurança da terapêutica anticoagulante.
- Planear um serviço de gestão de anticoagulação para o atendimento efetivo ao doente.
- Manter um registo dos doentes que recebem terapêutica anticoagulante.

Programa:

No final do curso, o farmacêutico estará apto a:

- Avaliar e monitorizar a condição do doente.
- Gerir a complexidade da terapêutica anticoagulante.
- Coordenar de forma eficiente a documentação e a manutenção de registos.
- Aplicar a capacidade de orientação e ensino especializadas para melhor gerir e cuidar dos doentes.
- Adquirir e desenvolver competências especializadas.
- Gerir novos rendimentos dentro da farmácia.
- Lidar com questões relacionadas com encaminhamento, faturação e orçamento de novos serviços.

Este programa de formação é composto por seis módulos e poderá ser feito de forma presencial, ficando em aberto a possibilidade de desenvolver a mesma formação em modo e-learning ou bi-learning.

Módulo 1:

Update na gestão de anticoagulação em ambulatório: Uma visão Global

- Mecanismo da Coagulação e morbidade associada.
- Revisão da cascata de coagulação e alvos terapêuticos.
- Interações farmacocinéticas, fármaco/fármaco e fármaco/alimentos que podem ocorrer com doentes com antagonistas de vitamina K.
- Revisão da fisiopatologia básica e das opções de tratamento adequadas para doentes que necessitem de tratamento anticoagulante nas várias patologias.
- Fibrilhação auricular.
- Tromboembolismo venoso.
- Outras situações que requerem terapêutica anticoagulante.
- Compreender como o farmacêutico pode identificar, avaliar e resolver problemas relacionados com a medicação em doentes sob terapêutica anticoagulante.

Módulo 2:

Terapêutica anticoagulante no internamento

- Identificar e avaliar fatores de risco, indicações e outras considerações aplicáveis para iniciar, transição ou modificar a terapêutica anticoagulante em doentes internados.
- Rever e avaliar as opções de terapêutica anticoagulante para diferentes populações internas, objetivos da terapêutica e co-morbidades.
- Aplicar considerações clínicas, de segurança e económicas para seleção do anticoagulante mais adequado.
- Desenvolver o plano de terapêutica de anticoagulação dos doentes.
- Monitorizar e avaliar parâmetros de segurança e eficácia da terapêutica.
- Fazer recomendações de modificação e/ou otimização a terapêutica anticoagulante para alcançar os resultados desejados.
- Avaliar e modificar a terapêutica anticoagulante em preparação para a transição do atendimento do doente para o ambulatório ou um nível diferente de cuidados, com base em fatores de risco específicos do doente, adesão à terapêutica e requisitos de acompanhamento.

- Dispensar educação ao doente com o objetivo de otimizar a terapêutica e prevenir o risco de eventos adversos de medicação associados à terapêutica anticoagulante.

Módulo 3:

Gestão de anticoagulação na TVP e EP

- Listar os fatores de risco para desenvolver uma TVP e/ou EP.
- Identificar os sinais e sintomas de uma TVP e EP.
- Discutir a duração do tratamento com base no tipo de TVP e EP e outros fatores de risco.
- Discutir terapêuticas não-farmacológicas e quando não recomendar terapêutica anticoagulante.
- Discutir os tratamentos farmacológicos para TVP e EP.
- Resolver casos clínicos envolvendo TVP ou EP.

Módulo 4:

Peri-operatório

- Gerir a terapêutica anticoagulante no período peri-operatório.
 - Tempos de paragem antes de cirurgias programadas.
 - Reinício da terapêutica após intervenção cirúrgica ou procedimento invasivo.
 - Procedimentos eletivos *versus* urgentes.
 - Procedimentos de baixo risco hemorrágico *versus* alto risco hemorrágico.
- Conhecer as principais diretrizes na área.

Módulo 5:

Complicações da anticoagulação

- Reconhecer complicações da terapêutica antitrombótica.
- Rever as diretrizes e as recomendações e opções para lidar com as complicações associadas aos anticoagulantes, incluindo a reversão do efeito antitrombóticos.
- Desenvolver um plano de tratamento para gerir complicações associadas à terapêutica antitrombótica.

Módulo 6:

Gestão da Terapêutica

- Avaliar a necessidade de serviços de gestão de terapêutica anticoagulante no âmbito de uma clínica de anticoagulação.
- Compreender os principais componentes de gestão da terapêutica anticoagulante.
- Explicar o racional e os benefícios da utilização da terapêutica anticoagulante num serviço de internamento, no ambulatório, ou como consultor na monitorização da anticoagulação.
- Compreender e discutir os custos, a equipa e a estratégia de gestão dos serviços de monitorização da terapêutica de doentes seguidos numa clínica de anticoagulação.
- Conhecer métodos, como entrevistas motivacionais, que possam ser usados para avaliar o grau de compreensão do doente sobre a importância da terapêutica anticoagulante.
- Definir os parâmetros que podem ser utilizados para avaliar a eficiência e o retorno do investimento, incluindo parâmetros de qualidade para avaliar a gestão da terapêutica anticoagulante.
- Desenvolver capacidade para fazer o ensino do doente sobre a gestão da terapêutica anticoagulante e a sua educação contínua, tendo em vista a melhor compreensão por parte do doente, quer da doença, quer da terapêutica.

5. DISCUSSÃO

O farmacêutico não substitui o médico, faz antes parte da equipa de saúde, emitindo um parecer clínico sobre o impacto dos medicamentos na situação do doente, detetando e prevenindo problemas relacionados com o medicamento e resultados negativos da medicação. Esta interação médico-farmacêutico, permitirá ao médico tomar as suas decisões clínicas suportadas na melhor evidência científica e com um melhor conhecimento do envolvente farmacológico do doente.

Num modelo de intervenção farmacêutica, da existência deste trabalho de equipa surgirão melhores resultados clínicos para o doente e melhores resultados em saúde no global, como referenciado no *World Medical Association Statement on the Working Relationship between Physicians and Pharmacists in Medicinal Therapy (Adopted by the 51st World Medical Assembly, Tel Aviv, Israel, October 1999 and amended by the 61st WMA General Assembly, Vancouver, Canada, October 2010)*. Acessível em: <https://www.wma.net/policies-post/wma-statement-on-the-relationship-between-physicians-and-pharmacists-in-medicinal-therapy/> (World Medical Association, 2010).

A Sociedade deve reconhecer o impacto clínico e humanístico desta intervenção farmacêutica.

O Farmacêutico pelo conhecimento que tem do medicamento e porque é o profissional de saúde que normalmente está mais acessível ao doente - na farmácia de ambulatório - pode ser uma peça fundamental no acompanhamento de doentes anticoagulados. A nível hospitalar o farmacêutico deve ser incluído nas equipas de profissionais de saúde que gerem o doente anticoagulado.

O Farmacêutico contribuirá assim de forma efetiva para melhorar resultados clínicos em saúde na área da anticoagulação.

Com base no modelo proposto, importa agora fazer a validação do mesmo na prática.

Para isso, os Farmacêuticos envolvidos no processo deverão previamente ter formação na área para aquisição das competências necessárias ao acompanhamento farmacoterapêutico de doentes anticoagulados.

Este modelo de acompanhamento pode ser aplicado no ambulatório a nível das farmácias, por farmacêutico credenciado para o efeito. Quando o doente é seguido a nível hospitalar, o

farmacêutico deve ser incluído na equipa multidisciplinar responsável pelo seguimento do doente, contribuindo desta forma com o seu conhecimento na área.

O futuro passará também pela **informatização do modelo**, o que facilitará a sua aplicação e permitirá uma atualização regular da informação para facilitar a prática clínica dos profissionais envolvidos. Havendo uma base de dados informatizada, é mais fácil o registo e a sistematização dos dados para avaliação contínua do funcionamento do próprio modelo.

6. CONCLUSÃO

A gestão da terapêutica com ACO é complexa, requerendo monitorização da efetividade e da segurança com grau de especificidade elevado, sendo nas suas indicações habituais, uma terapêutica crónica ou prolongada no tempo. Fundamenta-se assim a necessidade de que o doente tenha um acompanhamento farmacoterapêutico periódico.

A revisão dos vários modelos de acompanhamento farmacoterapêutico de doentes medicados com ACO, existentes em outros países, demonstrou melhorar a efetividade da terapêutica e ser uma mais-valia para o doente.

Com este trabalho criou-se um modelo de consulta farmacêutica de acompanhamento de doentes anticoagulados a partir de modelos internacionais, cujo próximo passo será a sua validação para a realidade portuguesa.

Identificaram-se as necessidades no âmbito clínico e farmacêutico que irão conferir competências ao farmacêutico para acompanhamento dos doentes anticoagulados, propondo-se um programa de formação avançada.

Este trabalho pretende assim de forma efetiva, ser um contributo para melhorar resultados clínicos em saúde na área da anticoagulação, sendo um ponto de partida para a criação da consulta farmacêutica efetiva de acompanhamento de doentes anticoagulados em Portugal.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ACFORUM (2017) www.acforum.org, disponível na internet em: <http://www.acforum.org>, (Acedido a 2 agosto 2017).

AGENO, W., Gallus, A. S., Wittkowsky, A., Crowther, M., Hylek, E. M., & Palareti, G. (2012). - **Oral anticoagulant therapy - Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis**, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*, 141(2 SUPPL.). <https://doi.org/10.1378/chest.11-2292>

ALMEIDA, C. et al. (2015). -**Tromboembolismo Venoso Diagnóstico e Tratamento - Sociedade Portuguesa de Cirurgia Capítulo de Cirurgia Vasculuar.** (A. P. B. C. Pereira Alves, C. Costa Almeida, Ed.).

ANILA, K. N., & Emmanuel, J. (2013). - **Clinical pharmacist governed anticoagulation service in stroke unit of a tertiary care teaching hospital.** *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 6(SUPPL. 2), 147–150.

ANTICOAGULATIONEUROPE (2017) www.anticoagulationeurope.org, disponível na internet em: <http://www.anticoagulationeurope.org> (Acedido a 2 agosto 2017)

BJERRING OLESEN, J., Lip, G. Y., Kamper, A.-L., Hommel, K., Køber, L., Lane, D. A., ... Jbo, H. (2012). - **Stroke and Bleeding in Atrial Fibrillation with Chronic Kidney Disease.** *N Engl J Med*, 366(16), 625–35. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1105594>

BONDE, A. N., Lip, G. Y. H., Kamper, A.-L., Hansen, P. R., Lamberts, M., Hommel, K., ... Olesen, J. B. (2014). - **Net Clinical Benefit of Antithrombotic Therapy in Patients With Atrial Fibrillation and Chronic Kidney Disease: A Nationwide Observational Cohort Study.** *Journal of the American College of Cardiology*, 64(23), 2471–82. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.09.051>

BONHORST, D., Mendes, M., Adragão, P., De Sousa, J., Primo, J., Leiria, E., & Rocha, P. (2010). - **Prevalence of atrial fibrillation in the Portuguese population aged 40 and over: the FAMA study.** *Revista Portuguesa de Cardiologia: Orgao Oficial Da Sociedade Portuguesa de Cardiologia = Portuguese Journal of Cardiology: An Official Journal of the Portuguese Society of Cardiology*, 29(3), 331–350.

BUNGARD, T. J., Bolt, J., Thomson, P., Semchuk, W., & Lowerison, J. (2015). - **Checklists for the use of novel oral anticoagulants by the front-line clinician.** *Canadian Pharmacists Journal* (Sage Publications Inc.), 148(5), 241–245 5p.

<https://doi.org/10.1177/1715163515596758>

BUNGARD, T. J., Gardner, L., Archer, S. L., Hamilton, P., Ritchie, B., Tymchak, W., & Tsuyuki, R. T. (2009). - **Evaluation of a pharmacist-managed anticoagulation clinic: Improving patient care.** *Open Medicine*, 3(1), 16–21. <https://doi.org/10.1310/hpj4711-848>

CLOT CARE (2017) www.clotcare.org, disponível na internet em: <http://www.clotcare.org> (Acedido a 2 agosto 2017)

CLOTCONNECT (2017) www.clotconnect.org disponível na internet em: <http://www.clotconnect.org>, (Acedido a 2 agosto 2017)

CONNOLLY, S. J., Ezekowitz, M. D., Yusuf, S., Phil, D., Eikelboom, J., Oldgren, J., ... Wallentin, L. (2009). - **Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation.** *N Engl J Med Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals Is-Rael (B.S.L); Vivantes Klinikum Neukölln N Engl J Med*, 361(2361), 1139–51. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0905561>

CRUZ, E., & Campos, M. (2012). - **Clínicas de anticoagulação, situação actual e perspectivas futuras.** *Revista Portuguesa de Cardiologia*, 31, 51–57. [https://doi.org/10.1016/S0870-2551\(12\)70040-9](https://doi.org/10.1016/S0870-2551(12)70040-9)

CSU, N. W., & Way, P. (2015). - **Prescriber Decision Support Novel or Non-vitamin K antagonist Oral Anti-Coagulants (NOACs),** (November).

DAHL, O. E., Pedersen, T., Kierulf, P., Westvik, a B., Lund, P., Arnesen, H., ... Lyberg, T. (1993). - **Sequential intrapulmonary and systemic activation of coagulation and fibrinolysis during and after total hip replacement surgery.** *Thrombosis Research*, 70(6), 451–8. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8362370>

DIB, J., Mohammed, K., Momattin, H., & Alshehri, A. (2014). - **Implementation of Pharmacist-Managed Anticoagulation Clinic in a Saudi Arabian Health Center.** *Hospital Pharmacy*, 49(3), 260–268. <https://doi.org/10.1310/hpj4903-260>

DIREÇÃO-GERAL DA SAÚDE. (2016). *Portugal: - Doenças Cérebro-Cardiovasculares em Números - 2015. Direção -Geral da Saúde - DGS - Doenças Cérebro-Cardiovasculares em Números, 2015 – Programa Nacional para as doenças cerebrovasculares, DGS , Fevereiro 2016, Lisboa.* <https://doi.org/ISSN: 2183-0681>

- Direct Oral Anticoagulant (Doac) - **Follow-Up Checklist Comments.** (n.d.).
- DOAC, D., Dosing, D., & Chads, W. (n.d.). - **Direct Oral Anticoagulant (Doac) Monitoring Checklist.**
- DONG, B. J., & David Elliott, A. P. (2014). - **Ambulatory Care Self-Assessment Program** series Editors CARDIOLOGY CARE IMPORTANT INFORMATION ON THE RELEASE OF ACSAP 2014 BOOK 2 CARDIOLOGY CARE.
- DOUKETIS, J., Frcpc, M., David, A., Ccfc, B. M., Eikelboom, J., Frcpc, M. B., ... Phd, M. (2014). - **Approach to the new oral anticoagulants in family practice Clinical Review.**
- EUROPEAN Society of cardiology, - **Clinical practice Guidelines- Management of atrial fibrillation 2016**, www.escardio.org (acedido a 20 de Julho de 2017)
- FARRIS KB, K. D. (1993). - **Assessing the quality of pharmaceutical care. II. Application of concepts of quality assessment from medical care.** *Ann Pharmacother*, 27(2), 215–223.
- FLATO, U. A. P., Buhatem, T., Merluzzi, T., & Bianco, A. C. M. (2011). - **New anticoagulants in critical care settings.** *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, 23(1), 68–77.
- GIUGLIANO, R. P., Ruff, C. T., Braunwald, E., Murphy, S. A., Wiviott, S. D., Halperin, J. L., ... Investigators, E. A.-T. (2013). - **Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation.** *N Engl J Med*, 369(22), 2093–2104. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1310907>
- GLADSTONE, D. J., Geerts, W. H., Douketis, J., Ivers, N., Healey, J. S., & Leblanc, K. (2015). - **How to monitor patients receiving direct oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation.** *Annals of Internal Medicine*, 163(5), 382–385. <https://doi.org/10.7326/M15-0143>
- GLOUCESTERSHIRE, T., & Formulary, J. (n.d.). - **Prevention of Stroke and Systemic Embolism in Atrial Fibrillation with the New Oral Anticoagulants (NOACs)** The Gloucestershire Joint Formulary recommends rivaroxaban be considered as the NOAC of local choice for patients with non-valvular atrial fibrill, 2016, 2016–2018.
- GRANGER, C. B., Alexander, J. H., McMurray, J. J., Lopes, R. D., Hylek, E. M., Hanna, M., ...

Wallentin, L. (2011). - **Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation**. *N Engl J Med*, 365(15). <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1107039>

GUIDANCE, D. C. (2015). - **Management of Dental Patients Taking Anticoagulants or Antiplatelet Drugs**. Retrieved from <http://www.sdcep.org.uk/wp-content/uploads/2015/09/SDCEP-Anticoagulants-Guidance.pdf>

GUYTON; Hall, J. (2015). - **Textbook of Medical Physiology - Guyton AND ALL**. (Elsevier, Ed.) (13^a Edição).

HALL D, Buchanan J, Helms B, Eberts M, Mark S, Manolis C, Peele P, D. A. (2011). - **Health care expenditures and therapeutic outcomes of a pharmacist-managed anticoagulation service versus usual medical care**. *Pharmacotherapy*, 31(7), 686–694. <https://doi.org/DOI: 10.1592/phco.31.7.686>

HARDER, S., & Graff, J. (2013). Novel oral anticoagulants: - **Clinical pharmacology, indications and practical considerations**. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 69(9), 1617–1633. <https://doi.org/10.1007/s00228-013-1510-z>

HARRISON, J., Shaw, J. P., & Harrison, J. E. (2014). - **Anticoagulation management by community pharmacists in New Zealand: an evaluation of a collaborative model in primary care**. *International Journal of Pharmacy Practice*, n/a-n/a. <https://doi.org/10.1111/ijpp.12148>

HEIDBUCHEL, H., Verhamme, P., Alings, M., Antz, M., Diener, H.-C., Hacke, W., ... Kirchhof, P. (2017). - **Updated European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin-K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: Executive summary**. *Bayer Healthcare Pharmaceuticals) Bayer Healthcare Pharmaceuticals) European Heart Journal*, 38, 2137–2149. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw058>

HEIDBUCHEL, H., Verhamme, P., Alings, M., Antz, M., Diener, H. C., Hacke, W., ... Kirchhof, P. (2015). - **Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-Vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation**. *Europace*, 17(10), 1467–1507. <https://doi.org/10.1093/europace/euv309>

HEIDBUCHEL, H., Verhamme, P., Alings, M., Antz, M., Hacke, W., Oldgren, J., ... Kirchhof, P. (2013a). - **EHRA practical guide on the use of new oral anticoagulants in**

patients with non-valvular atrial fibrillation: Executive summary. *European Heart Journal*, 34(27), 2094–2106. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/eh134>

Heidbuchel, H., Verhamme, P., Alings, M., Antz, M., Hacke, W., Oldgren, J., ... Kirchhof, P. (2013b). - **European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation.** *Europace*, 15(5), 625–651. <https://doi.org/10.1093/europace/eut083>

HUNG, W. (2015). - **Dabigatran adherence among nonvalvular atrial fibrillation patients is associated with pharmacist-based activities.** *Journal of Clinical Outcomes Management*, 22(6), 250–251. Retrieved from <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84930518806&partnerID=40&md5=b903305971cab92199c799d11f6f0193>

HUSTED, S., De Caterina, R., Andreotti, F., Arnesen, H., Bachmann, F., Huber, K., ... Weitz, J. I. (2014). - **Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs): No longer new or novel.** *Thrombosis and Haemostasis*, 111(5), 781–782. <https://doi.org/10.1160/TH14-03-0228>

NFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e produtos de saúde, IP. Disponível em <http://infarmed.pt/infomed/pesquisa.php>

INSTITUTO Português do Ritmo Cardíaco, www.IPRC.pt, acessado em 2/05/2017

JANUARY, C. T., Wann, L. S., Alpert, J. S., Calkins, H., Cigarroa, J. E., Cleveland, J. C., ... Yancy, C. W. (2014). **2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: Executive summary:** 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*. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.03.021>

KIRCHHOF, P., Benussi, S., Kotecha, D., Ahlsson, A., Atar, D., Casadei, B., & Al, E. (2016). - **ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS.** *European Heart Journal*, 37, 2893–2962. <https://doi.org/https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw210>

KOVACS, R. J., Flaker, G. C., Saxonhouse, S. J., Doherty, J. U., Birtcher, K. K., Cuker, A., ... Williams, K. A. (2015). - **Practical management of anticoagulation in patients with atrial fibrillation.** *Journal of the American College of Cardiology*, 65(13), 1340–

1360. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.01.049>

LAKSHMI G. Singh, Mallory Accursi, A. K. B. B. (2015). - **Implementation and outcomes of a pharmacist-managed clinical video telehealth anticoagulation clinic.** *Am J Healt Syst Pharm*, 72(1), 70–73. <https://doi.org/DOI: 10.2146/ajhp130750>

LONGO DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, L. J. H. (2011). **Harrison`s Principles of Internal Medicine.** 18a Edição.

MACHADO GIL, V. (2016). - **Antagonistas da vitamina K** **ainda, ou nem por isso?** *Revista Portuguesa de Cardiologia.* <https://doi.org/10.1016/j.repc.2016.06.004>

MAQI, M. A. Q. improvement I. (2017). - **Anticoagulation Toolkit - A consortium-Developed Quick reference for anticoagulation.**

NHS pharmacy workforce, Anticoagulation - **Managing patients, prescribing and problems,** Second Edition, 2008, disponível em http://www.nhs.uk/scotland.com/media/564260/anticoagulation_08_1_1.pdf (acedido em 10 de setembro de 2016)

NICE. (2014). - **Consensus: Supporting local implementation of NICE guidance on use of the novel (non-vitamin K antagonist) oral anticoagulants in non-valvular atrial fibrillation.** *NICE Implementation Collaborative*, 2.

NIELSEN, P. B., Lane, D. A., Rasmussen, L. H., Lip, G. Y., & Larsen, T. B. (2015). - **Renal function and non-vitamin K oral anticoagulants in comparison with warfarin on safety and efficacy outcomes in atrial fibrillation patients: a systemic review and meta-regression analysis.** *Clin Res Cardiol*, 104(5), 418–429. <https://doi.org/10.1007/s00392-014-0797-9>

PALTA, S., Saroa, R., & Palta, A. (2014). - **Overview of the coagulation system.** *Indian Journal of Anaesthesia*, 58(5), 515–523. <https://doi.org/10.4103/0019-5049.144643>

PATEL, M. R., Mahaffey, K. W., Garg, J., Pan, G., Singer, D. E., Hacke, W., ... Califf, R. M. (2011). - **Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation.** *N Engl J med*.L.H.); *Royal Perth Hospi-Tal N Engl J Med*, 36510365(10), 883–91. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1009638>

PATIENT, N., Agency, S., & Improvement, N. H. S. (2016). - **Evidence conte Evidence context xt Place in therapy of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants**

(NOACs), (January 2017), 1–9.

POLLACK, C. V., Reilly, P. A., van Ryn, J., Eikelboom, J. W., Glund, S., Bernstein, R. A., ... Weitz, J. I. (2017). - **Idarucizumab for Dabigatran Reversal — Full Cohort Analysis**. *New England Journal of Medicine*. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1707278>

RAVAL et al. (2017). - **Circulation**, 135, 0–0. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000477>

RIDGE, K., Gray, H., Rudd, A., & Thomas, S. (2014). - **NOACs: Innovation in anticoagulation – Optimising the prevention of AF-related stroke**.

RUÍZ-Giménez , Carmen Suárez , Rocío González , José Antonio Nieto , José Antonio Todolí , Ángel Luis Samperiz , Manuel Monreal, and the R. I. (2008). - **Predictive variables for major bleeding events in patients presenting with documented acute venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry**. *Thrombosis and Haemostasis*, (100/1 (July) pp. 1–171), 26–31. <https://doi.org/https://doi.org/10.1160/TH08-03-0193>

SABATER, D., Fernandez-Ilimos, F., Parras, M., & Jose FAUS, M. (2005). - **Types of pharmacist intervention in pharmacotherapy follow-up Tipos de intervenciones farmacéuticas en seguimiento farmacoterapéutico**. Retrieved from www.farmacare.com

SABATER Hernandez, D., Silva Castro, M., & Faus Dader, M. J. (2007). - **Programa DADER. Seguimiento Farmacoterapéutico**. Retrieved from http://www.ugr.es/~cts131/esp/guias/GUIA_FINAL_DADER.pdf%5Cnfiles/322/GUIA_FINAL_DADER.pdf

SAMUELSON, B. T., Cuker, A., Siegal, D. M., Crowther, M., & Garcia, D. A. (2017). - **Laboratory Assessment of the Anticoagulant Activity of Direct Oral Anticoagulants: A Systematic Review**. *Chest*, 151(1), 127–138. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.08.1462>

SAOKAEW, S., Permsuwan, U., Chaiyakunapruk, N., Nathisuwan, S., Sukonthasarn, A., & Jeanpeerapong, N. (2013). - **Cost-effectiveness of pharmacist-participated warfarin therapy management in Thailand**. *Thrombosis Research*, 132(4), 437–443. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2013.08.019>

SCHILLIG, J., Kaatz, S., Hudson, M., Krol, G. D., Szandzik, E. G., & Kalus, J. S. (2011). -

Clinical and safety impact of an inpatient Pharmacist-Directed anticoagulation service. *Journal of Hospital Medicine*, 6(6), 322–328.
<https://doi.org/10.1002/jhm.910>

SEELEY, Rod R., Tate Philip, S. T. D. (2011). - **Anatomia & Fisiologia.** (Lusociência, Ed.) (3ª edição).

SILVA, P. M. (2015). - **Diagnóstico e Terapêutica do Tromboembolismo Venoso.** In 2015 Mansilha, Armando (Ed.), *Diagnóstico e terapêutica do tromboembolismo venoso- Evidências e recomendações.*

SIMON, J., Hawes, E., Deyo, Z., & Bryant Shilliday, B. (2015). - **Evaluation of prescribing and patient use of target-specific oral anticoagulants in the outpatient setting.** *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 40(5), 525–530.
<https://doi.org/10.1111/jcpt.12296>

SOCIEDADE Portuguesa de cardiologia, - **Recomendações clínicas - Fibrilhação auricular**, disponível em www.spc.pt (acedido em 20 de Julho de 2017)

TELLOR, K. B., Patel, S., Armbruster, A. L., & Daly, M. W. (2015). - **Evaluation of the appropriateness of dosing, indication and safety of rivaroxaban in a community hospital.** *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 40(4), 447–451.
<https://doi.org/10.1111/jcpt.12288>

TEN CATE, H. (2013). - **New oral anticoagulants: discussion on monitoring and adherence should start now!** *Thrombosis Journal*, 11(1), 8.
<https://doi.org/10.1186/1477-9560-11-8>

TESTA, S., Paoletti, O., Zimmermann, A., Bassi, L., Zambelli, S., & Cancellieri, E. (2012). - **The Role of Anticoagulation Clinics in the Era of New Oral Anticoagulants.** *Thrombosis*, 2012, 1–6. <https://doi.org/10.1155/2012/835356>

WINKELMAYER, W. C., Liu, J., Setoguchi, S., & Choudhry, N. K. (2011). - **Effectiveness and safety of warfarin initiation in older hemodialysis patients with incident atrial fibrillation.** *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 6(11), 2662–2668. <https://doi.org/10.2215/CJN.04550511>

YEH, C. H., Gross, P. L., & Weitz, J. I. (2014). - **Evolving use of new oral anticoagulants for treatment of venous thromboembolism.** *Blood*. <https://doi.org/10.1182/blood->

2014-03-563056

YOUNG, S., Bishop, L., Twells, L., Dillon, C., Hawboldt, J., & O'Shea, P. (2011). - **Comparison of pharmacist managed anticoagulation with usual medical care in a family medicine clinic.** *BMC Family Practice*, 12(1), 88. <https://doi.org/10.1186/1471-2296-12-88>

WEST Suffolk Clinical Comissioning Group, - **Anticoagulation Therapy. Information for community Pharmacists** – disponível na internet em www.westsuffolkccg.nhs.uk , (Acedido a 24 de junho 2017),

WEST Suffolk Clinical Comissioning Group, - **Guideline on the management of adult patients treated with oral anticoagulants in Suffolk** - disponível na internet em: <http://www.whs.nhs.uk> , (Acedido a 24 junho 2017)

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO) (2003) - **Adherence to long Term Therapies – Evidence for Action**, Genève, Switzerland.

WORLD MEDICAL ASSOCIATION - **Statement on the Working Relationship between Physicians and Pharmacists in Medicinal Therapy** (Adopted by the 51st World Medical Assembly, Tel Aviv, Israel, October 1999 and amended by the 61st WMA General Assembly, Vancouver, Canada, October 2010). Acessível em: <https://www.wma.net/policies-post/wma-statement-on-the-relationship-between-physicians-and-pharmacists-in-medicinal-therapy/>_(Acedido a 2 setembro 2017).