



UNIVERSIDADE D
COIMBRA



Tânia Margarida Teixeira Rosa

Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Novos Anticoagulantes Orais: Que Desafios?” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação, respetivamente, da Dra. Capitolina Figueiredo Pinho e do Professor Doutor Diogo Fonseca apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2018

Tânia Margarida Teixeira Rosa

Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Novos Anticoagulantes Orais: Que Desafios?” referentes à unidade curricular “Estágio”, sob a orientação, respetivamente, da Dra. Capitolina Figueiredo Pinho e do Professor Doutor Diogo Fonseca apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro 2018



UNIVERSIDADE DE
COIMBRA



Eu, Tânia Margarida Teixeira Rosa, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2013144973, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Novos Anticoagulantes Orais: Que desafios?” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade curricular de Estágio Curricular.

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

Coimbra, 6 de setembro de 2018

Tânia Margarida Teixeira Rosa

(Tânia Margarida Teixeira Rosa)

Agradecimentos

Ao meu orientador Professor Doutor Diogo Fonseca, pelo excelente acompanhamento, estando sempre disponível para esclarecer as minhas dúvidas.

A toda a equipa da Farmácia Figueiredo por todos os conhecimentos que me transmitiram ao longo dos últimos meses, em especial à Dr.^a Capitolina Figueiredo Pinho por me ter ensinado o que é ser farmacêutica.

Aos meus colegas estagiários, pelo apoio e especialmente pela amizade.

Aos meus pais e à minha irmã pelo apoio incondicional, e por nunca me terem deixado desistir.

À Anita, ao Fábio, à Jéssica, ao Jorge, à Marina, à Marlene à Stéphanie e à Viktoriya, por terem tornado a minha vida académica inesquecível.

ÍNDICE

Parte I – Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

LISTA DE ABREVIATURAS	2
1. INTRODUÇÃO	3
2. Enquadramento do local de estágio.....	4
3. ANÁLISE SWOT	5
3.1. <i>Strenghts</i> – Pontos Fortes	6
3.1.1. Localização da farmácia.....	6
3.1.2. Planeamento de Estágio e importância do <i>back office</i>	6
3.1.3. <i>Marketing</i> Farmacêutico	7
3.1.4. Homeopatia	8
3.1.5. Programa Troca de Seringas nas Farmácias.....	8
3.1.6. Valormed.....	9
3.2. <i>Weaknesses</i> – Pontos Fracos.....	10
3.2.1. Ansiedade e Insegurança no aconselhamento farmacêutico	10
3.2.2. Espaço físico.....	11
3.2.3. Preparação de Medicamentos Manipulados	11
3.2.4. Número elevado de estagiários	12
3.3. <i>Opportunities</i> – Oportunidades.....	12
3.3.1. Preparação Individualizada da Medicação	12
3.3.2. Formação Contínua	13
3.3.3 Sifarma 2000®	13
3.3.4 Comparticipação do sistema de monitorização de glicose FreeStyle Libre®	14
3.4. <i>Threats</i> – Ameaças	15
3.4.1. Solicitação de MSRM sem prescrição médica.....	15
3.4.2. Locais de venda de MNSRM.....	15
3.4.3. Atualização de Preços e Medicamentos Esgotados	16
4. CASOS PRÁTICOS.....	17
5. CONCLUSÃO.....	18
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	19
7. ANEXOS.....	21

Parte II – Monografia Intitulada "Novos Anticoagulantes Orais: Que desafios?"

LISTA DE ABREVIATURAS	23
RESUMO	24
ABSTRACT	25
1. INTRODUÇÃO	26
2. COAGULAÇÃO SANGUÍNEA	27
2.1. ALVOS TERAPÊUTICOS	30
3. NOVOS ANTICOAGULANTES ORAIS	31
3.1. INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS.....	31
3.2. MECANISMO DE AÇÃO.....	34
3.3. FARMACOCINÉTICA E FARMACODINÂMICA.....	35
3.4. CONTRA-INDICAÇÕES.....	44
3.5. EFEITOS ADVERSOS.....	45
4. MONITORIZAÇÃO	46
5. AGENTES DE REVERSÃO.....	47
6. CONCLUSÃO.....	49
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	50

PARTE I

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

LISTA DE ABREVIATURAS

AINE – Anti-inflamatórios não esteróides

ANF – Associação Nacional de Farmácias

DCI – Denominação Comum Internacional

FF – Farmácia Figueiredo

IVA – Imposto sob o Valor Acrescentado

MNSRM – Medicamento Não Sujeito a Receita Médica

MSRM – Medicamento Sujeito a receita médica

OF – Ordem dos Farmacêuticos

PIC – Preço Inscrito na Cartonagem

PIM - Preparação Individualizada da medicação

PUDI – Pessoas que Utilizam Drogas Injetáveis

PVA – Preço de venda ao armazenista

PVP – Preço de Venda ao Público

VHB – Vírus da Hepatite B

VHC – Vírus da Hepatite C

VIH – Vírus da Imunodeficiência Humana

I. INTRODUÇÃO

A Farmácia Comunitária é um espaço dedicado à prestação de cuidados de saúde. Muito mais do que um local onde apenas se dispensam medicamentos, é um local onde se promove a saúde e se previne a doença. Muitas vezes esta é a porta de entrada para o Serviço Nacional de Saúde, dada a sua acessibilidade à população. Por esta razão o farmacêutico comunitário, enquanto profissional do medicamento e agente de saúde pública, assume um papel fundamental na sociedade (ORDEM DOS FARMECÊUTICOS, 2015).

O plano de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) está estruturado de forma a culminar com a realização de um estágio curricular em Farmácia Comunitária com vista a consolidar os conhecimentos adquiridos ao longo dos 5 anos. Este relatório diz respeito ao estágio curricular que realizei, com a duração de 810h, entre o dia 8 de janeiro e 30 de maio de 2018 na Farmácia Figueiredo (FF) sob a orientação da Dra. Capitolina Figueiredo Pinho. Escolhi esta farmácia principalmente pela sua localização numa das ruas com mais história da cidade de Coimbra.

2. Enquadramento do local de estágio

A Farmácia Figueiredo localiza-se no número 107 da rua da Sofia, no coração da Baixa da Cidade de Coimbra. Inaugurada em 1928, continua a assumir um papel importantíssimo na saúde dos conimbricenses. A FF encontra-se instalada num edifício de 5 pisos. Cada piso tem uma determinada função atribuída.

O piso -1, Figura 1, corresponde ao *back-office* onde se realizam as atividades relacionadas com a gestão de stocks, desde a receção e armazenamento dos medicamentos até às devoluções. Para além disso este é também o local onde se efetua a restituição das preparações extemporâneas.

O piso 0, Figura 2, é a sala de atendimento onde estão expostos os medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM), produtos de cosmética e medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) de maior rotatividade arrumados em gavetas atrás do balcão de atendimento. Também é neste piso que é possível a medição da pressão arterial aos utentes da farmácia.

Já o piso 1, Figura 3, é o local onde, para além de possuir lineares com produtos de cosmética, produtos de homeopatia, produtos de puericultura e de ortopedia, se realizam as mais variadas determinações bioquímicas, como a determinação da glicémia e do colesterol total e colesterol-HDL.

No piso 2, Figura 4, localizam-se dois gabinetes de atendimento ao público, onde se realizam semanalmente consultas de nutrição e mensalmente consultas de podologia. Para além das consultas este é também o espaço destinado às ações promovidas pelas marcas de cosméticos.

Por fim, no piso 3, Figura 5, localiza-se o laboratório e o gabinete da direção técnica. Atualmente no laboratório não são realizados com frequência medicamentos manipulados devido à baixa procura por parte dos utentes, mas este espaço é usado para a preparação individualizada da medicação (PIM).



Figura 1 Back-office.
Retirado de medicaldesign.com (2018).



Figura 2 Sala de atendimento.
Retirado de medicaldesign.com (2018).

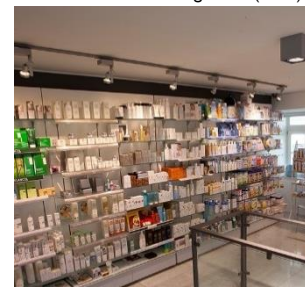


Figura 3 Piso 1.
Retirado de medicaldesign.com (2018).



Figura 4 Gabinete.
Retirado de medicaldesign.com (2018).



Figura 5 Laboratório.
Retirado de medicaldesign.com (2018).

3. ANÁLISE SWOT

O presente relatório pretende descrever de forma crítica as atividades desenvolvidas e os conhecimentos adquiridos ao longo do meu período de estágio, através de uma análise SWOT. O termo SWOT surge pela primeira vez nas décadas de 50 e 60, e é o acrónimo de *Strengths* (Forças), *Weaknesses* (Fraquezas), *Opportunities* (Oportunidades), e *Threats* (Ameaças). Esta metodologia permite a análise dos fatores internos, as forças e as fraquezas, fatores dependentes da organização e a análise dos fatores externos, as oportunidades e ameaças, fatores que não dependem da organização, pelo que não são controláveis por esta (GHAZINOORY *et al.*, 2011).

Tabela I Análise SWOT

	Fatores Positivos	Fatores Negativos
Ambiente Interno	<p>PONTOS FORTES</p> <p>Localização da farmácia Planeamento de Estágio e importância do <i>back office</i> <i>Marketing</i> Farmacêutico Homeopatia Programa de Troca de Seringas nas Farmácias Valormed</p>	<p>PONTOS FRACOS</p> <p>Ansiedade e Insegurança no aconselhamento farmacêutico Espaço físico Preparação de Medicamentos Manipulados Número elevado de estagiários</p>
Ambiente Externo	<p>OPORTUNIDADES</p> <p>Preparação Individualizada da medicação Formação Contínua Sifarma 2000® Comparticipação do sistema de monitorização de glicose FreeStyle Libre®</p>	<p>AMEAÇAS</p> <p>Solicitação de MSRM sem prescrição médica Locais de venda de MNSRM Atualização de Preços e Medicamentos Esgotados</p>

3.1. Strengths – Pontos Fortes

3.1.1. Localização da farmácia

A Farmácia Figueiredo, como referido anteriormente, está situada na rua da Sofia. Esta é uma das ruas mais movimentadas da cidade de Coimbra, sendo caracterizada pelo número elevado de serviços aí estabelecidos, como pequenas lojas de comércio tradicional, estabelecimentos bancários e instituições de prestação de cuidados de saúde, nomeadamente vários consultórios médicos, uma clínica médica e até mesmo um lar de idosos. Esta particularidade faz com que esta farmácia seja frequentada por um grupo muito variado de utentes. Este foi um fator bastante positivo no meu estágio já que me permitiu contactar com pessoas de diferentes faixas etárias e classes socioeconómicas, permitindo-me, assim, desenvolver a minha capacidade de comunicação adequada aos diferentes tipos de utentes que frequentam a FF.

3.1.2. Planeamento de Estágio e importância do *back office*

Na FF os estágios são delineados de maneira a sermos progressivamente preparados para o atendimento ao balcão. Na minha opinião este foi um fator determinante para o meu desempenho enquanto estagiária. Deste modo as minhas primeiras semanas foram dedicadas às tarefas de *back office*. Apesar de se tratar de um trabalho “invisível” aos olhos dos utentes da farmácia, é essencial para o seu bom funcionamento.

Neste período foram-me atribuídas várias funções desde a conferência e receção de encomendas até ao armazenamento dos medicamentos. Após a receção dos contentores provenientes das distribuidoras, verificava se existiam ou não produtos de frio, de maneira a serem armazenados o mais rápido possível. Também era o momento de verificar as condições das embalagens a fim de detetar possíveis embalagens danificadas, assim era possível informar, rapidamente, o colaborador responsável pelo *back office* o sucedido. Seguidamente dava entrada da encomenda no sistema informático Sifarma 2000[®], tendo sempre em atenção fatores como o PIC (Preço Inscrito na Cartonagem) e o PVP (Preço de Venda ao Público), já que os preços dos medicamentos estão constantemente a sofrer atualizações, o prazo de validade do produto, atualizando essa informação, sempre que necessário, no sistema. Por fim arrumava os produtos nos locais que lhes eram destinados, seguindo sempre a regra do *first in, first out*: em que a arrumação era feita de maneira a que os produtos com menor prazo de validade fossem os primeiros a ser vendidos. Apesar de esta parecer a tarefa menos

interessante, foi o primeiro contacto físico que tive com os medicamentos, onde tive a oportunidade de observar atentamente as embalagens dos medicamentos e a informação que nelas constava: o nome comercial, a Denominação Comum Internacional (DCI), a dosagem, a forma farmacêutica, ... Sem dúvida que esta foi uma etapa determinante para a que se seguia, o *front office*.

Progressivamente comecei a acompanhar os atendimentos dos colaboradores da farmácia, onde tive a oportunidade de observar a forma como abordavam os utentes, o procedimento que era seguido quer na dispensa de MSRM quer na dispensa de MNSRM e também os aconselhamentos prestados. Foi neste momento que comecei a realizar a determinação de parâmetros bioquímicos e a medição da pressão arterial aos utentes que o solicitavam na FF. Apesar de ter sentido alguma insegurança relativamente ao aconselhamento farmacêutico, essa foi ultrapassada à medida que me ia sentindo mais confiante, principalmente devido ao excelente acompanhamento que sempre tive de todos os colaboradores da FF.

3.1.3. Marketing Farmacêutico

Nos últimos anos, com a crise observada no setor farmacêutico, o *marketing* tem vindo a assumir um papel cada vez mais importante. Até há uns anos atrás, a faturação das farmácias comunitárias dependia principalmente da cedência MSRM, que se mostrava ser suficiente para a sustentabilidade das farmácias. Atualmente essa dependência não é economicamente sustentável, pelo que é necessário desenvolver a venda de outros produtos. O *marketing* farmacêutico surge como uma ferramenta muito útil neste novo paradigma das farmácias portuguesas.

Todos os estagiários foram incentivados a participar ativamente nas atividades de *marketing* desenvolvidas pela FF, participando na elaboração de montras, lineares e até mesmo de cartazes de campanhas promocionais. Nessa linha, foi sugerido pelos estagiários a realização de um concurso alusivo ao Dia da Mãe na página de *Facebook* da FF, Figura 7. Essa sugestão foi muito bem recebida pela Diretora Técnica, que nos deu a liberdade de concretizar essa ideia.



Figura 7 Concurso alusivo ao dia da mãe

3.1.4. Homeopatia

A FF, destaca-se das demais pela sua especialização em Homeopatia, apresentando uma vasta gama de produtos desta terapia não convencional.

O termo Homeopatia deriva das palavras gregas *hómoios* e *páthos*, que significam similar e sofrimento ou doença, respetivamente. Baseia-se no princípio da similitude “*similia similibus curentur*”. Os medicamentos homeopáticos seguem a pressuposto de que elevadas diluições de uma molécula de uma determinada substância ativa, conservam a memória da substância original (WHO, 2009).

Apesar de a Homeopatia não ter um impacto muito relevante em Portugal, são muitos os utentes que se dirigem à FF à procura de medicamentos homeopáticos, seja por prescrição médica, seja por iniciativa própria. Este foi também um ponto forte no meu estágio por me ter permitido a aquisição dos princípios básicos e o conhecimento de alguns medicamentos desta terapêutica não convencional que me foram transmitidos pela equipa da FF. Penso que seria uma mais valia incluir esta temática no plano de estudos do MICF, uma vez que enquanto profissionais do medicamento deveríamos ter conhecimentos nesta área.

3.1.5. Programa Troca de Seringas nas Farmácias

A FF é uma farmácia aderente ao Programa Troca de Seringas (PTS). Este programa que foi implementado em 1993, tem como principais objetivos a prevenção de infeções pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH), pelo Vírus da Hepatite B (VHB) e da Hepatite C (VHC) entre as Pessoas que Utilizam Drogas Injetáveis (PUDI), quer por via sexual quer por via endovenosa ou parentérica (SPMS, 2017a).

Atualmente cada *kit* é composto por: 2 seringas, 2 ampolas de água destilada, 2 recipientes para a preparação da substância, 2 carteiras de ácido cítrico, 2 toalhetes desinfetantes, 2 filtros e 1 preservativo (SPMS, 2017a).

Os últimos dados referentes ao ano de 2016, revelaram que o número de trocas efetuadas nas farmácias comunitárias tem vindo a aumentar significativamente: enquanto no ano de 2015 se registaram 96 018 trocas de seringas, no ano de 2016 registaram-se 189 492. No distrito de Coimbra foram entregues 7 682 *kits*, nas 109 farmácias aderentes (SPMS, 2017c).

Na FF é seguido o protocolo proposto para a troca de seringas em farmácias comunitárias. Este foi explicado a todos os estagiários de maneira a que qualquer um de nós pudesse executar esse serviço sem qualquer dúvida. Tal como recomendado a entrega do *kit* era realizado na zona de atendimento ao público, por cada duas seringas entregues, colocadas diretamente no contentor pelo PUDI, entregava-se um *kit*, registando-se no sistema informático. Nos casos em que a PUDI não trazia seringas para efetuar a troca, entregava-se um *kit*, reforçando a ideia de que o PTS prevê a “troca por troca”, pelo que deveria trazer as seringas já usadas (SPMS, 2017b).

Sendo a farmácia comunitária, um espaço de saúde e uma vez que o Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos prevê que “o farmacêutico tem a obrigação de colaborar ativamente com os serviços públicos e privados nas iniciativas tendentes à proteção e preservação da saúde pública” (ORDEM DOS FARMACÊUTICOS, 1998), é nossa obrigação, enquanto farmacêuticos, ser parte integrante de projetos desta natureza. Na minha opinião este foi mais um ponto forte no meu estágio curricular, já que me fez entrar em contacto com uma realidade que não conhecia contribuindo para o meu crescimento tanto a nível pessoal como a nível profissional.

3.1.6. Valormed

A Valormed, enquanto sociedade sem fins lucrativos, é responsável pela gestão de resíduos de embalagens de medicamentos vazias e medicamentos fora de uso (VALORMED, 2017). A FF estando ciente da importância da gestão destes resíduos tem um protocolo estabelecido com a Valormed há já vários anos.

Durante o meu estágio muitas foram as pessoas que apenas entraram na farmácia para entregarem sacos contendo embalagens vazias e medicamentos fora de uso, o que revela que

a equipa técnica da FF tem sido bem-sucedida na consciencialização da população para esta temática.

3.2. Weaknesses – Pontos fracos

3.2.1. Ansiedade e Insegurança no aconselhamento farmacêutico

Quando comecei a fazer os primeiros atendimentos senti alguma ansiedade que acabou por influenciar alguns atendimentos. Para além do nervosismo inicial na comunicação com os utentes, também demorava mais tempo nos atendimentos. Tal acontecia por falta de experiência prévia com o Sifarma 2000® na função de atendimento, por não estar muito familiarizada com os diferentes regimes de comparticipação, entre outras razões. No entanto essa dificuldade foi ultrapassada com o apoio de todos os colaboradores da farmácia, uma vez que estavam sempre disponíveis para esclarecer as minhas dúvidas.

Também senti dificuldade no aconselhamento farmacêutico, principalmente em relação a MSRM, a MNSRM, a produtos de dermocosmética. Apesar de sentir que o conhecimento adquirido ao longo do MICF ter sido de excelência, a aplicabilidade prática desses conhecimentos nem sempre é fácil. Relativamente aos MSRM a maior dificuldade passou pela correlação entre nomes comerciais e nomes genéricos, já que muitas vezes é-nos solicitado um determinado medicamento pelo seu nome comercial. No entanto, esta dificuldade era facilmente ultrapassada com o auxílio das funcionalidades do Sifarma 2000®. Por sua vez, a dificuldade sentida ao nível do aconselhamento MNSRM estava relacionada com o conhecimento pouco aprofundado que tinha dos mesmos. Com o crescimento da automedicação e dadas as mais variadas situações passíveis de automedicação, é crucial que o nosso conhecimento a este nível seja de excelência, de maneira a que possamos aconselhar o melhor produto para uma determinada situação. Os colaboradores da FF, sempre estiveram disponíveis para me transmitirem os seus conhecimentos desta matéria, o que foi determinante para aconselhamentos futuros. A dificuldade sentida ao nível do aconselhamento de produtos de dermocosmética relacionou-se com o número e a complexidade das linhas existentes na FF. Apesar de todas as marcas serem diferentes, penso que a principal razão para esta dificuldade se prendia com os conhecimentos adquiridos no MICF, que considero terem sido insuficientes.

3.2.2. Espaço físico

Como referido no enquadramento do local de estágio, a FF encontra-se localizada num edifício com características muito particulares que, naturalmente, influenciam o funcionamento da farmácia.

O facto de o espaço ser bastante limitado implica uma gestão de *stocks* bastante apertada, uma vez que é necessário conjugar um aprovisionamento adequado de maneira a responder às necessidades dos utentes, com o espaço disponível para o seu armazenamento. Para além disso, é necessário que essa arrumação seja funcional, ou seja, os produtos devem ser arrumados de maneira a que facilmente se aceda a um determinado produto. Todavia, esta dificuldade é ultrapassada pela extrema organização existente na FF, transmitida a todos os estagiários.

A disposição do balcão de atendimento não permite a confidencialidade que seria desejável num atendimento, uma vez que não existe separação física entre os vários postos de atendimento. Por vezes, notei que os utentes se sentiam um pouco desconfortáveis em expor alguns dos seus problemas. Sempre que tal se verificava agia de maneira a manter a conversa privada. No entanto, existia também a possibilidade de reencaminhar os utentes para um dos gabinetes de atendimento ao público.

3.2.3. Preparação de Medicamentos Manipulados

A manipulação de medicamentos, que compreende a preparação de medicamentos na própria farmácia, vem no sentido de responder à necessidade de adaptação da terapêutica a um dado utente para situações em que não exista no mercado, uma alternativa adequada. Esta adaptação pode ser devido à necessidade de ajustes na dose adaptada à indicação terapêutica ou até mesmo às características metabólicas do doente, como é o caso das crianças (ORDEM DOS FARMACÊUTICOS, 2018a).

Ao longo do meu período de estágio não tive a oportunidade de preparar nenhum medicamento manipulado, o que constitui um ponto fraco no meu estágio. Apesar de a FF ter um laboratório que cumpre todas as condições exigidas para a sua preparação, a baixa procura por parte dos utentes levou a que durante o meu período de estágio não tivesse surgido qualquer pedido de manipulação.

3.2.4. Número elevado de estagiários

Durante o meu período de estágio a FF acolheu quatro estagiários do MICF o que em meu entender é um número elevado, dadas as características da farmácia.

Naturalmente, existiam momentos de menor atividade e dado o número de estagiários existente, as tarefas do dia-a-dia por vezes já estavam realizadas. Nesses momentos procurei sempre encontrar tarefas que pudesse realizar, como a reposição de medicamentos nas gavetas e nos lineares, reposição de produtos de dermocosmética, arquivo dos mais variados documentos, como faturas, notas de devolução, e notas de crédito. Assim, desenvolvi a minha proatividade.

3.3. Opportunities – Oportunidades

3.3.1. Preparação Individualizada da Medicação

A FF pauta-se pelo atendimento de excelência, procurando responder sempre às necessidades dos seus utentes. Deste modo, recentemente, passou a incluir nos seus serviços a preparação individualizada da medicação (PIM). A PIM pode ser definida como o “serviço a partir do qual o farmacêutico organiza as formas farmacêuticas, para uso oral, (de acordo com a posologia prescrita) num dispositivo de múltiplos compartimentos, selado de forma estanque na farmácia e descartado após a sua utilização” (ORDEM DOS FARMACÊUTICOS, 2018b). Embora, durante o meu período de estágio a PIM apenas se realizasse para associações de cariz social, o objetivo da farmácia passa pelo alargamento deste serviço aos demais utentes da FF.

O procedimento realizado na FF está de acordo com a Norma Geral da Preparação Individualizada da Medicação da OF.



Figura 8 Sistema de dispensa de medicamentos

3.3.2. Formação Contínua

O Código Deontológico da Ordem dos farmacêuticos determina que o farmacêutico tem o dever de atualização técnica e científica: “Considerando a constante evolução das ciências farmacêuticas e médicas, o farmacêutico deve manter atualizadas as suas capacidades técnicas e científicas para melhorar e aperfeiçoar constantemente a sua atividade, por forma que possa desempenhar conscientemente as suas obrigações profissionais perante a sociedade” (ORDEM DOS FARMACÊUTICOS, 1998). Uma formação contínua é crucial para um bom aconselhamento farmacêutico.

No decorrer do meu estágio curricular tive a oportunidade de participar em várias formações respeitantes a diferentes assuntos, que em muito contribuíram para o enriquecimento do meu conhecimento científico. As formações nas quais participei encontram-se descritas na Tabela 2.

Tabela 2 Formações frequentadas

Decifrar pessoas: ler, interpretar e influenciar pessoas – Alexandre Monteiro	ANF
Desafios na utilização de anti-histamínicos	Bial
Suplementos Alimentares	Pharma Nord
Contraceção e Pele	Gedeon Richter
Olho seco e alergia ocular	Baush+Lomb

3.3.3 Sifarma 2000®

Na FF o sistema informático utilizado é o Sifarma 2000®, este é um grande aliado na gestão da farmácia, uma vez que permite a realização de um grande número tarefas, desde a gestão de *stocks* até ao atendimento.

Das funcionalidades deste programa informático, realço a criação de fichas de utente às quais pode ser adicionada a opção de “Acompanhamento Local”. Esta funcionalidade do sistema permite, para além das informações básicas do utente, o registo de muitas informações relacionadas com patologias diagnosticadas, terapêutica instituída, parâmetros bioquímicos e até mesmo o registo de todas as aquisições efetuadas na farmácia. Mas o sistema não se limita ao registo da informação referida, faz também a sua integração, permitindo detetar duplicações terapêuticas e interações farmacológicas. Na FF, os utentes, que assim o desejem, mediante a assinatura de um Consentimento Informado, estão em “Acompanhamento Local”, o que se mostrou uma mais-valia aquando do atendimento. (Ver Caso Prático I)

3.3.4 Comparticipação do sistema de monitorização de glicose FreeStyle Libre®

O sistema de monitorização de glicose FreeStyle Libre® permite a medição dos níveis de glicose no líquido intersticial, estando indicado em indivíduos com diagnóstico de diabetes, a partir dos quatro anos de idade (INFARMED, 2018).



Figura 9 Leitor e Sensor FreeStyle Libre. Retirado de freestylelibre.pt (2014)

Este sistema é composto por um sensor, um leitor e um *software* opcional. O sensor é constituído por um filamento fino esterilizado que é inserido sob a pele com o auxílio de um aplicador. Este sensor está ligado a um disco que analisa a medição dos níveis de glicose intersticial, de 15 em 15 minutos. A aproximação do leitor ao sensor permite a sua leitura, fornecendo também informação acerca da tendência de subida, descida ou manutenção dos níveis de glicose. É também possível transferir os dados que estão armazenados no leitor para um computador, com instalação prévia do *software* adequado (INFARMED, 2018).

Este dispositivo demonstrou ser uma mais-valia no controlo da doença já que se demonstrou uma diminuição do tempo de hipoglicémia tanto na diabetes *mellitus* tipo 1 como na diabetes *mellitus* tipo 2 com injeções múltiplas diárias (MID) ou com dispositivos de perfusão subcutânea contínua de insulina (PCSI). Para além de um maior controlo da doença, o sistema também permite a redução do número de punções capilares, traduzindo-se numa maior qualidade de vida para estes doentes (INFARMED, 2018).

Neste sentido, no passado mês de janeiro, pela publicação da PORTARIA 15/2018 (2018), o sensor FreeStyle Libre® passou a ser comparticipado em 85% do PVP máximo estabelecido, com os seguintes grupos de doentes são considerados grupos de utilização preferencial (INFARMED, 2018):

- Crianças com diabetes *mellitus* tipo 1 com idade superior a quatro anos;
- Adultos com diabetes *mellitus* tipo 1;
- Grávidas com indicação para insulinoaterapia;
- Doentes com diabetes *mellitus* tipo 2, que façam MID ou terapêutica com insulina com PCSI, com necessidade de autovigilância da glicemia por punção capilar de 5 vezes por dia.

Este era um dispositivo que até então desconhecia. Com a sua comparticipação o número de solicitações subiu o que me permitiu alargar o conhecimento acerca do seu funcionamento e dos benefícios que este trazia para vida dos doentes.

3.4. Threats – Ameaças

3.4.1. Solicitação de MSRM sem prescrição médica

Muitas foram as ocasiões em que fui confrontada com utentes a solicitar MSRM, como por exemplo antibióticos, benzodiazepinas, AINE's, sem a respetiva prescrição médica. Várias eram as razões apontadas para tal solicitação, como por exemplo o facto de se tratar de uma terapêutica habitual alegando que já sabiam como tomar devidamente o medicamento em causa, o valor da taxa moderadora a pagar por uma consulta médica não compensar relativamente ao valor da comparticipação que iriam obter, entre outras. No entanto, o que mais me surpreendeu nestas situações foi ter ouvido muitos utentes afirmarem que pensavam não ser necessária prescrição médica porque o medicamento em questão não era comparticipado.

Desde o início do meu estágio fui alertada para a possibilidade de ocorrência destas situações, tendo-me sido explicado que na FF não se cediam MSRM sem a respetiva prescrição. No entanto, nem todos os utentes compreendiam, mesmo depois de lhe ser devidamente explicada a razão pela qual o medicamento não poderia ser cedido, originando-se situações mais desagradáveis em que o utente afirmava que se se dirigisse a outra farmácia, facilmente conseguiria obter o medicamento desejado.

Tudo o que foi referido revela que apesar do trabalho que tem sido desenvolvido no sentido da promoção do uso responsável do medicamento ainda temos um longo caminho a percorrer.

3.4.2. Locais de venda de MNSRM

O DECRETO-LEI 134/2005 (2005), de 16 de agosto, veio autorizar a venda de MNSRM fora das farmácias. Mais do que representar uma ameaça económica para o setor das farmácias comunitárias uma vez que conseguem preços mais baixos, com os quais as farmácias não conseguem competir, a venda de MNSRM fora das farmácias poderá representar uma ameaça para a saúde pública, uma vez que a formação dos seus profissionais é insuficiente, podendo resultar num aconselhamento modesto e por vezes errado.

Na proximidade da FF existem dois locais de venda de MNSRM, o que constitui uma grande ameaça para a farmácia, sendo muito difícil competir com os preços praticados por esses locais. No entanto em farmácia comunitária, o aconselhamento farmacêutico faz toda a

diferença, pelo que a FF aposta no atendimento personalizado com um aconselhamento de excelência, fidelizando, deste modo mais utentes.

3.4.3. Atualização de Preços e Medicamentos Esgotados

De acordo com o DECRETO-LEI 97/2015 (2015), o PVP dos MSRM e dos MNSRM comparticipados é composto por vários fatores: preço de venda ao armazenista (PVA); margem de comercialização do distribuidor grossista; margem de comercialização do retalhista; taxa sobre a comercialização de medicamentos; imposto sobre o valor acrescentado (IVA). Pelo que qualquer alteração a uma das variáveis referidas resulta numa alteração do PVP. Essas alterações tanto se podem refletir num aumento PVP com numa redução. Esta constante atualização dos preços, associado ao facto de as receitas sem papel incluírem os preços dos medicamentos, por vezes, gera alguma desconfiança por parte dos utentes. No entanto, na FF, sempre que tal se verificava o utente era esclarecido convenientemente.

Outra situação que considero uma ameaça é o elevado número de medicamentos esgotados, desde anticoagulantes orais até insulinas. Situação esta, que na minha opinião é uma verdadeira ameaça para a saúde pública. É bastante comum que as encomendas diárias venham com alguns medicamentos em falta. Na FF, tenta-se contornar esta problemática com uma boa gestão ao nível dos *stocks* dos produtos que mais frequentemente entram em rutura. No entanto, quando esta situação se prolonga gera-se um grande transtorno principalmente para o utente.

4. CASOS PRÁTICOS

CASO 1

- Utente do sexo feminino com cerca de 60 anos de idade dirige-se à FF com uma prescrição médica de Sinvastatina 10 mg + Ezetemiba 10 mg.

Após analisar a prescrição médica e fazer as questões habituais à utente, iniciei o atendimento a nível informático. Como se tratava de uma cliente habitual da FF comecei por abrir a sua ficha e depois fazer o registo da venda, como habitualmente fazia. No entanto, quando estava a terminar o atendimento, o Sifarma 2000[®] gera um aviso de interação farmacológica entre o medicamento que estava a ser cedido e a Sinvastatina 20 mg. Após análise da informação presente na ficha da utente verifiquei que a última venda de sinvastatina já tinha sido há vários meses e que provavelmente se tratava de uma alteração terapêutica. Questionei então a utente, que me confirmou que a sinvastatina tinha sido suspensa, e que agora estava medicada com Sinvastatina 10 mg + Ezetemiba 10 mg.

A deteção desta interação só foi possível porque na FF os utentes estão em “Acompanhamento Local”. Apesar de nesta situação não se tratar de uma verdadeira interação, uma vez que a utente já tinha suspenso a sinvastatina, mostrou-me a importância de usar esta funcionalidade do Sifarma 2000[®] uma vez que do mesmo modo que detetou esta interação, poderá detetar outras interações que possam ter impacto na saúde dos utentes.

CASO 2

- Utente do sexo feminino com cerca de 40 anos de idade dirige-se a FF procurando ajuda para o prurido intenso que tem vindo a sentir na zona íntima.

Comecei por perguntar à utente se apresentava um corrimento esbranquiçado, ao que ela me respondeu afirmativamente, acrescentado que não tinha sentido nenhum odor anormal. Descartando a hipótese de se tratar de uma vaginose bacteriana, suspeitei que se tratava de uma situação de candidíase vaginal aconselhei Clotrimazol 10 mg/g na apresentação de creme vaginal para aplicar uma vez por dia ao deitar, o mais profundamente possível, com auxílio do aplicador, durante 6 dias (INFARMED, 2014). Alertei a utente que caso não tivesse melhorias e os sintomas persistissem para além de 7 dias deveria consultar um médico. Também recomendei a utilização de um gel limpeza íntima com um pH adequado ao pH vaginal, uma vez que um desequilíbrio deste valor de pH pode estar na origem da infeção pelo fungo *Candida albicans*.

5. CONCLUSÃO

A realização do estágio curricular é o momento de consolidação de todo o conhecimento adquirido ao longo dos últimos cinco anos na Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra.

Na minha passagem pela FF tive a oportunidade não só de pôr em prática os conhecimentos adquiridos previamente, como também de alargar os meus conhecimentos nas mais diversas áreas. Foi um processo de aprendizagem gradual, que me permitiu uma evolução constante desde o primeiro dia. Passei da insegurança dos primeiros atendimentos, à confiança no aconselhamento nas mais diversas situações. Foi sem dúvida uma experiência muito enriquecedora a nível pessoal e profissional. Tudo isto se deve ao excelente acompanhamento que tive por toda a equipa da FF, pelo que me resta agradecer por me terem desafiado a ser melhor todos os dias, por me terem ensinado tanto e principalmente por me terem mostrado o que é ser farmacêutico comunitário.

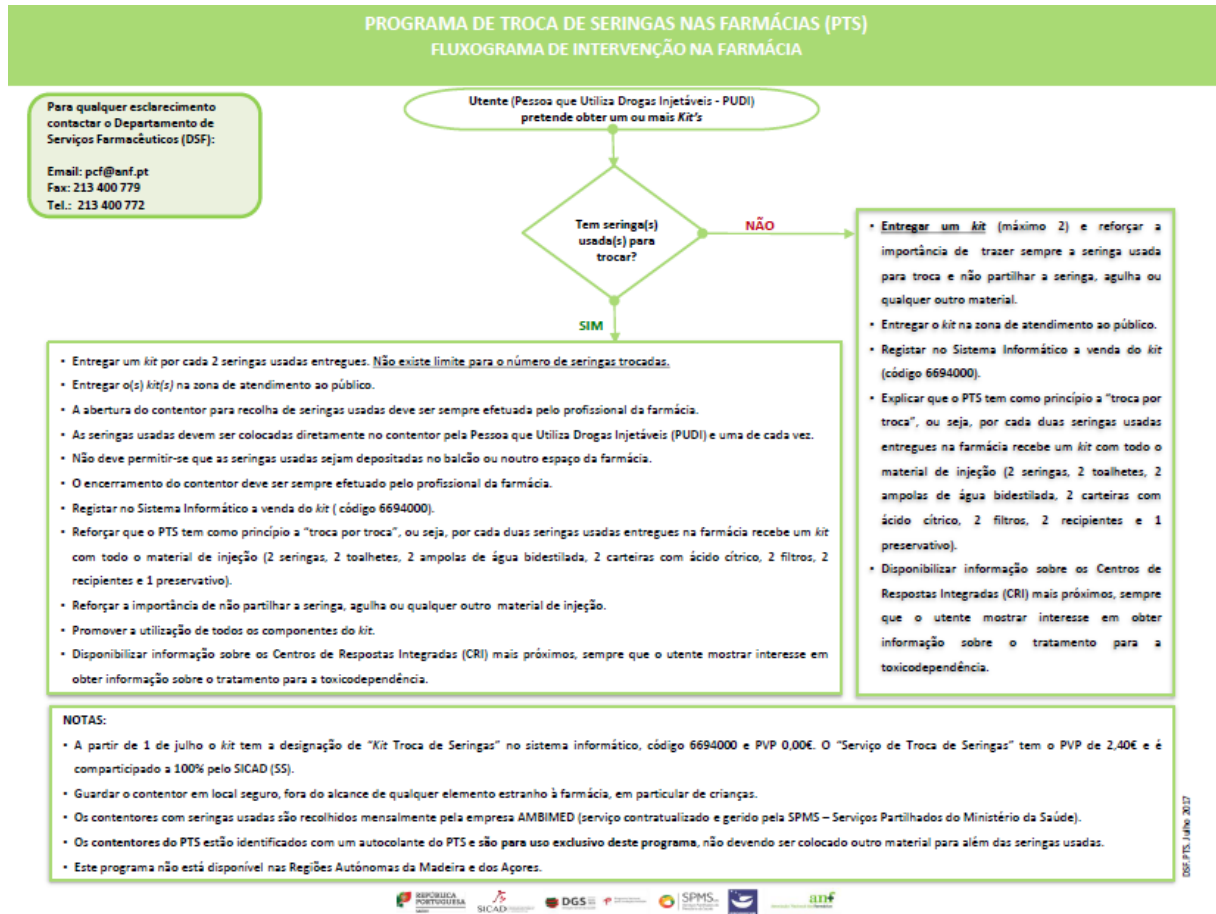
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- DECRETO-LEI 134/2005, de 16 de agosto – Estabelece o regime de venda de medicamentos não sujeitos a receita médica fora das farmácias. Diário da República, nº 156/2005 Série I-A de 16/08/2005.
- DECRETO-LEI 97/2015, de 1 de junho – Procede à criação do Sistema Nacional de Avaliação de Tecnologias de Saúde. Diário da República, nº 105/2015 Série I de 01/06/2015.
- FREESTYLELIBRE.PT - Kit Inicial 2014. [Acedido a 01/09/2018]. Disponível em: <https://www.freestylelibre.pt/freestyle-libre-kit-inicial-portugal.html>
- GHAZINOORY, S.; ABDI, M., *et al.* - SWOT methodology: a state-of-the-art review for the past, a framework for the future. *Journal of business economics and management*, 12 (2011) 24-48.
- INFARMED - Resumo das Características do Medicamento: Gino-Canesten 10 mg/g creme vaginal. Lisboa: INFARMED, 2014. [Acedido a Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=3916&tipo_doc=rcm
- INFARMED - Relatório de avaliação do pedido de participação de dispositivo médico. Lisboa: INFARMED, 2018. [Acedido a 01/09/2018]. Disponível em: <http://www.infarmed.pt/documents/15786/2548205/Relat%C3%B3rio+de+avalia%C3%A7%C3%A3o+Freestyle+Libre/a1a568c4-92c5-4eed-b781-9c1876fcb569>
- MEDICALDESIGN.COM - Farmácia Figueiredo Coimbra 2018. [Acedido a 20/07/2018]. Disponível em: <http://www.medicaldesign.pt/pt/farmacias/projectos-nacionais/farm%C3%A1cia-figueiredo/>
- ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos. Lisboa: Ordem dos Farmacêuticos, 1998 [Acedido a 22/08/2018]. Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/codigo_deontologico_da_of_4436676175988472c14020.pdf
- ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - Norma específica sobre manipulação de medicamentos. Lisboa: Ordem dos Farmacêuticos, 2018a. [Acedido a 30/08/2018]. Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/of.c_n006_00_norma_especifica_sobre_manipulacyayo_de_medicamentos_20991760195afd9cafc3f20.pdf
- ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - Norma para a Preparação Individualizada da Medicação. Lisboa: Ordem dos Farmacêuticos, 2018b. [Acedido a 30/08/2018]. Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/norma_geral_para_a_preparacao_individualizada_de_medicacao_6429792975b4764a80b16d.pdf

- ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - Boas Práticas de Farmácia Comunitária: Norma geral sobre as infraestruturas e equipamento. Lisboa: Ordem dos Farmacêuticos, 2015. [Acedido a 02/06/2018]. Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/norma_geral_sobre_as_infraestruturas_e Equipamentos_20240917255_ab147e12498f.pdf
- PORTARIA 15/2018, de 11 de janeiro – Procede à primeira alteração da Portaria n.º 35/2016, de 1 de março [Estabelece o regime de comparticipação do Estado no preço máximo dos reagentes (tiras-teste) para determinação de glicemia, cetonemia e cetonúria e das agulhas, seringas, lancetas e de outros dispositivos médicos para a finalidade de automonitorização de pessoas com diabetes, a beneficiários do Serviço Nacional de Saúde e revoga a Portaria n.º 222/2014, de 4 de novembro]. Diário da República, Série I de 11/01/2018.
- SPMS - Programa Troca de Seringas - Relatório Anual 2015. Lisboa: SPMS, 2017a. [Acedido a 22/08/2018]. Disponível em: <http://www.pnvihsida.dgs.pt/programatrocaseringas/relatorios/programa-diz-nao-a-uma-seringa-em-segunda-mao-20142.aspx>
- SPMS - Programa Troca de seringas nas farmácias (PTS), Fluxograma de intervenção na farmácia. Lisboa: SPMS, 2017b. [Acedido a 22/08/2018]. Disponível em: http://spms.min-saude.pt/wp-content/uploads/2017/12/2017.07.19_PTS_Fluxograma2017.pdf
- SPMS - SPMS – Programa Troca de Seringas – Relatório Anual 2016. Lisboa: SPMS, 2017c. [Acedido a 22/08/2018]. Disponível em: <http://www.pnvihsida.dgs.pt/programa-trocaseringas/relatorios/programa-diz-nao-a-uma-seringa-em-segunda-mao-2016.aspx>
- VALORMED - Relatório de Atividades 2017 – Resumo. Algés: VALORMED, 2017. [Acedido a 22/08/2018]. Disponível em: http://new.valormed.pt/assets/stores/1041/userfiles/Resumo_Relat%C3%B3rio%20de%20Actividades%2020171.pdf
- WHO - Safety Issues in the preparation of homeopathic medicines. Genebra: WHO Press, 2009. [Acedido a 20/07/2018]. Disponível em: <http://www.who.int/medicines/areas/traditional/Homeopathy.pdf>

7. ANEXOS

ANEXO I – Fluxograma de intervenção na farmácia no âmbito do PTS (SPMS, 2017b)



PARTE II

Monografia Intitulada

**“Novos Anticoagulantes orais: Que
Desafios?”**

LISTA DE ABREVIATURAS

- ADP** – Adenosina Difosfato
AINE – Anti-inflamatórios Não Esteroides
AIT – Acidente Isquémico Transitório
aPTT – Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada
AUC – Área sob a Curva
AVC – Acidente Vascular Cerebral
cAMP – Adenosina Monofosfato cíclico
C_{máx} – Concentração máxima de fármaco no plasma
dTT – Tempo de Trombina diluído
EAM – Enfarte Agudo do Miocárdio
ECT – Tempo de Coagulação de Ecarina
EMA – *European Medicine Agency*
EP – Embolia Pulmonar
FANV – Fibrilhação Auricular Não Valvular
FDA – *Food and Drug Administration*
FT – Fator Tecidual
G_{Ia} – Glicoproteína Ia
G_{Ib} – Glicoproteína Ib
G_{p-P} – Glicoproteína P
INR – *International Normalized Ratio*
TP – Tempo de Protrombina
TVP – Trombose Venosa Profunda
TXA₂ – Tromboxano A₂
VWF – Fator de von Willebrand

RESUMO

Os novos anticoagulantes orais vieram revolucionar a terapêutica anticoagulante oral, que até então era baseada nos antagonistas da vitamina K. As limitações apresentadas por este último grupo de fármacos foi o fator que desencadeou o desenvolvimento dos inibidores diretos dos fatores da coagulação. Contrariamente aos antagonistas da vitamina K, estas novas moléculas têm como alvo terapêutico um fator específico da cascata da coagulação.

Em Portugal, estão já aprovados e comercializados quatro fármacos: o apixabano, o edoxabano, o rivaroxabano e o dabigatrano etexilato. Estes novos anticoagulantes, para além de apresentarem uma margem terapêutica mais alargada e, conseqüentemente um perfil de segurança mais favorável, apresentam um perfil farmacocinético e farmacodinâmico mais previsível. Por conseguinte, estes fármacos carecem de monitorização regular, contrariamente ao que sucede com os antagonistas da vitamina K. No entanto, é de ressaltar que em determinadas situações clínicas é fundamental a monitorização da atividade anticoagulante destes fármacos, como é o caso de hemorragias potencialmente fatais e de intervenções cirúrgicas de urgência. Apesar de os testes da coagulação mais comumente usados estarem prolongados com a administração destes fármacos, não traduzem os seus efeitos farmacodinâmicos. Estão a ser levados a cabo estudos com o intuito de definir testes de coagulação que permitam uma monitorização adequada. Também nas situações referidas poderá haver necessidade de administrar um agente de reversão. Atualmente, já se encontra comercializado o primeiro agente de reversão específico para o dabigatrano, o idarucizumab. O andexanet alfa aguarda aprovação e o ceparantag encontra-se em ensaios clínicos.

PALAVRAS-CHAVE

Novos anticoagulantes orais, Apixabano, Edoxabano, Rivaroxabano, Dabigatrano Etexilato.

ABSTRACT

The new oral anticoagulants came to revolutionize oral anticoagulant therapy, which until now was based on vitamin K antagonists. The limitations presented by this last group of drugs was the factor that triggered the development of direct inhibitors of coagulation factors. Unlike vitamin K antagonists, these novel molecules target a specific coagulation cascade factor.

In Portugal, four drugs have already been approved and marketed: apixaban, edoxaban, rivaroxaban and dabigatran etexilate. These new anticoagulants, in addition to having a wide therapeutic window and consequently a more favorable safety profile, present a more predictable pharmacokinetic and pharmacodynamic profile. Therefore, these drugs lack regular monitoring, contrary to what happens with the vitamin K antagonists. However, it is important to note that in certain clinical situations, monitoring of the anticoagulant activity of these drugs is essential, as is the case of potentially fatal bleeding and emergency surgery. Although the most commonly used coagulation tests are prolonged with the administration of these drugs, they do not translate their pharmacodynamic effects. Studies are being carried out to establish coagulation tests that allow adequate monitoring. Also in such situations it may be necessary to administer a reversal agent. Currently, the first specific reversal agent for dabigatran, idarucizumab, has been approved. Andexanet alfa is awaiting approval and ceparantag is in clinical trials.

KEYWORDS

New oral anticoagulants, Apixaban, Edoxaban, Rivaroxaban, Dabigatran Etexilate.

I. INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares continuam a ser a principal causa de morte em Portugal, representando cerca de 30% do número total de óbitos no ano de 2016 (PROGRAMA NACIONAL PARA AS DOENÇAS CÉREBRO-CARDIOVASCULARES, 2017) A trombose, a formação de um trombo causada pela coagulação localizada do sangue, pode ocorrer tanto ao nível da circulação arterial como ao nível da circulação venosa. As duas principais causas de morte, nos países desenvolvidos, são o enfarte agudo do miocárdio (EAM) e o acidente vascular cerebral (AVC), causados, principalmente, pela trombose arterial aguda. Já o tromboembolismo venoso corresponde à terceira causa de morte relacionada com doenças cardiovasculares (MACKMAN, 2008).

A trombose arterial e a trombose venosa diferem entre si quanto à sua fisiopatologia. A trombose arterial está diretamente relacionada com a rutura de uma placa aterosclerótica, onde se vão depositar plaquetas que foram prontamente recrutadas para esse local. Estabelece-se uma interação entre os recetores da superfície celular específicos para as plaquetas, o colagénio e o fator de Von Willebrand (FVW), seguindo-se a agregação plaquetária, resultando num crescimento súbito do trombo. Por conseguinte, os fármacos mais adequados para o tratamento e para a prevenção da trombose arterial são aqueles que têm como alvo a ativação e agregação das plaquetas como por exemplo os inibidores da ciclooxigenase (ácido acetilsalicílico) e os antagonistas do recetor ADP (clopidogrel). A trombose venosa profunda (TVP) sucede, habitualmente, nas grandes veias dos membros inferiores. A embolia pulmonar (EP) ocorre quando parte do trombo formado se solta, deslocando-se para os pulmões através corrente sanguínea acabando por se instalar numa artéria pulmonar, interrompendo assim o fluxo sanguíneo. Estes trombos são ricos em fibrina e glóbulos vermelhos, pelo que são designados como coágulos vermelhos, contrariamente aos trombos formados nas artérias que são ricos em plaquetas e que podem ser designados como coágulos brancos. A terapêutica anticoagulante tem como alvo os fatores da coagulação como é o caso das heparinas, dos antagonistas da vitamina K e dos inibidores diretos do fator Xa e do fator IIa (MACKMAN, 2008).

Durante muitos anos os antagonistas da vitamina K eram os únicos anticoagulantes orais disponíveis, com a varfarina a ser o fármaco mais comumente usado. No entanto estes fármacos apresentam uma margem terapêutica muito estreita implicando a sua monitorização regular. Para além disso, são muito suscetíveis a interações com alimentos e outros fármacos (VAN GORP e SCHURGERS, 2015). Foram estas limitações que desencadearam o

desenvolvimento dos inibidores diretos dos fatores da coagulação. Com um perfil farmacocinético e farmacodinâmico mais previsível, margem terapêutica mais larga e com perfil de segurança mais favorável, os novos anticoagulantes orais vieram revolucionar a terapêutica anticoagulante (MARQUES DA SILVA, 2012).

2. COAGULAÇÃO SANGUÍNEA

A existência de um mecanismo de coagulação sanguínea é essencial para vida. Quando ocorre uma lesão num vaso sanguíneo forma-se um tampão hemostático, constituído por plaquetas e fibrina (MACKMAN *et al.*, 2007). Trata-se de uma resposta eficiente, localizada e altamente regulada de maneira a controlar rapidamente a hemorragia (CREAGER *et al.*, 2012). Uma vez que o sistema hemostático é responsável tanto pela manutenção da fluidez sanguínea como pela formação de coágulos (MACKMAN *et al.*, 2007), é fundamental que este seja um processo equilibrado entre os mecanismos procoagulantes e anticoagulantes, associados a um processo de fibrinólise (HOFFBRAND e MOSS, 2015). Caso contrário poderiam ocorrer sangramentos irregulares ou até mesmo a formação não fisiológica de trombos (CREAGER *et al.*, 2012).

Da rutura do endotélio advém o recrutamento de plaquetas e a ativação da cascata da coagulação (CREAGER *et al.*, 2012). As plaquetas têm como principal função a formação de um tampão mecânico durante a resposta hemostática, formado com base em interações estabelecidas entre a plaqueta e o endotélio, as reações de adesão, e em interações entre plaquetas, reações de agregação (HOFFBRAND e MOSS, 2015).

Quando estamos perante uma lesão vascular ocorre exposição das fibras de colagénio do subendotélio (BRIEDÉ *et al.*, 2001). As plaquetas, que até então circulavam livremente na corrente sanguínea, são atraídas para esse local, onde será estabelecida uma ligação entre o FVW, ligado ao colagénio, e o complexo glicoproteína Ib/V/IX, das plaquetas (CREAGER *et al.*, 2012). A ativação das plaquetas desencadeia um processo de sinalização intracelular que envolve a libertação do conteúdo dos seus grânulos α específicos, que assumem funções importantes na agregação plaquetar e na estabilização dos agregados formados. Seguidamente são recrutadas mais plaquetas de maneira a formar um agregado plaquetar. Esta agregação é mediada por recetores acoplados à proteína G, os recetores GPIIb/IIIa ativos, expostos pela ligação do FVW, e por pontes de fibrinogénio, que estabilizam o agregado plaquetar (HOFFBRAND e MOSS, 2015, TOMAIUOLO *et al.*, 2017).

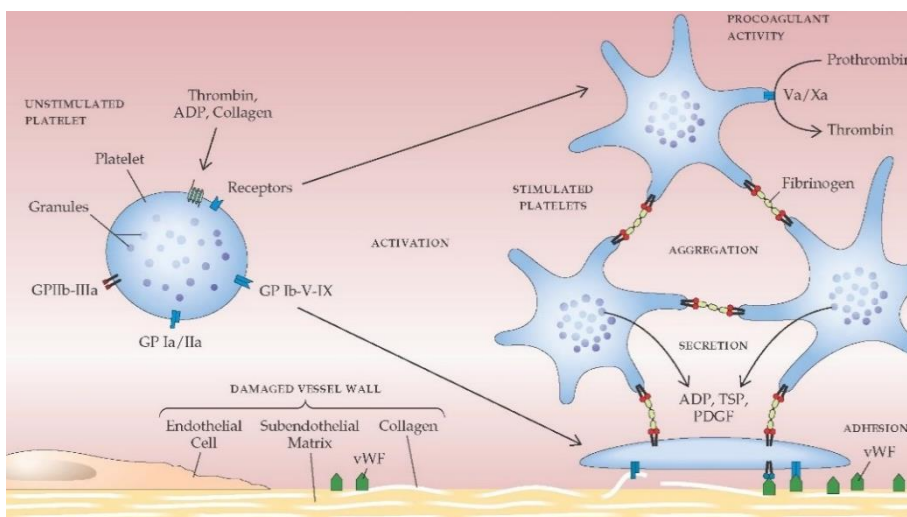


Figura 1 Adesão e agregação das plaquetas. Retirado de: WHAT-WHEN-HOW.COM (2018).

Tanto o recrutamento de plaquetas adicionais como o processo de agregação plaquetar exigem a ativação das plaquetas que ocorre sob a ação do adenosina difosfato (ADP) libertado pelos grânulos densos das plaquetas e do tromboxano A2 (TXA2), produzido por ação da fosfolipase A2. O TXA2 para além de possuir uma ação vasoconstritora, vai diminuir a concentração de adenosina monofosfato cíclico (cAMP), aumentando, indiretamente, a concentração de Ca^{2+} , importante na cascata da coagulação (HOFFBRAND e MOSS, 2015).

A cascata da coagulação compreende uma série de passos interdependentes e sequenciais de ativação de proenzimas por clivagem proteolítica, (SMITH *et al.*, 2015) culminando com a formação de trombina. A trombina converte o fibrinogénio plasmático em fibrina, que é responsável pela estabilização do tampão hemostático primário num tampão definitivo. Os fatores da coagulação encontram-se discriminados na Tabela I (HOFFBRAND e MOSS, 2015).

Tabela 1 Fatores da coagulação. Adaptado de HOFFBRAND e MOSS (2015).

Fator	Nome descritivo	Forma ativa
I	Fibrinogénio	Subunidade de fibrina
II	Protrombina	Serina protease
III	Fator tecidual	Recetor/Cofator
V	Fator lábil	Cofator
VII	Proconvertina	Serina protease
VIII	Fator anti hemofílico	Cofator
IX	Fator Christmas	Serina protease
X	Fator Stuart-Prower	Serina protease
XI	Antecedente da tromboplastina plasmática	Serina protease
XII	Fator Hageman	Serina protease
XIII	Fator estabilizador da fibrina	Transglutaminase
	Fator Fletcher	Serina protease
	Fator Fitzgerald	Cofator

O modelo para a cascata da coagulação atualmente mais usado propõe a sua divisão em três etapas principais: iniciação, amplificação e propagação. Proposto por Hoffman e Monroe em 2001, este modelo tem em consideração a importância das particularidades da superfície celular na regulação da coagulação, dando especial relevância aos recetores celulares específicos para os fatores da coagulação. O modelo de coagulação in vivo encontra-se sistematizado na Figura 2 (HOFFMAN e MONROE III, 2001).

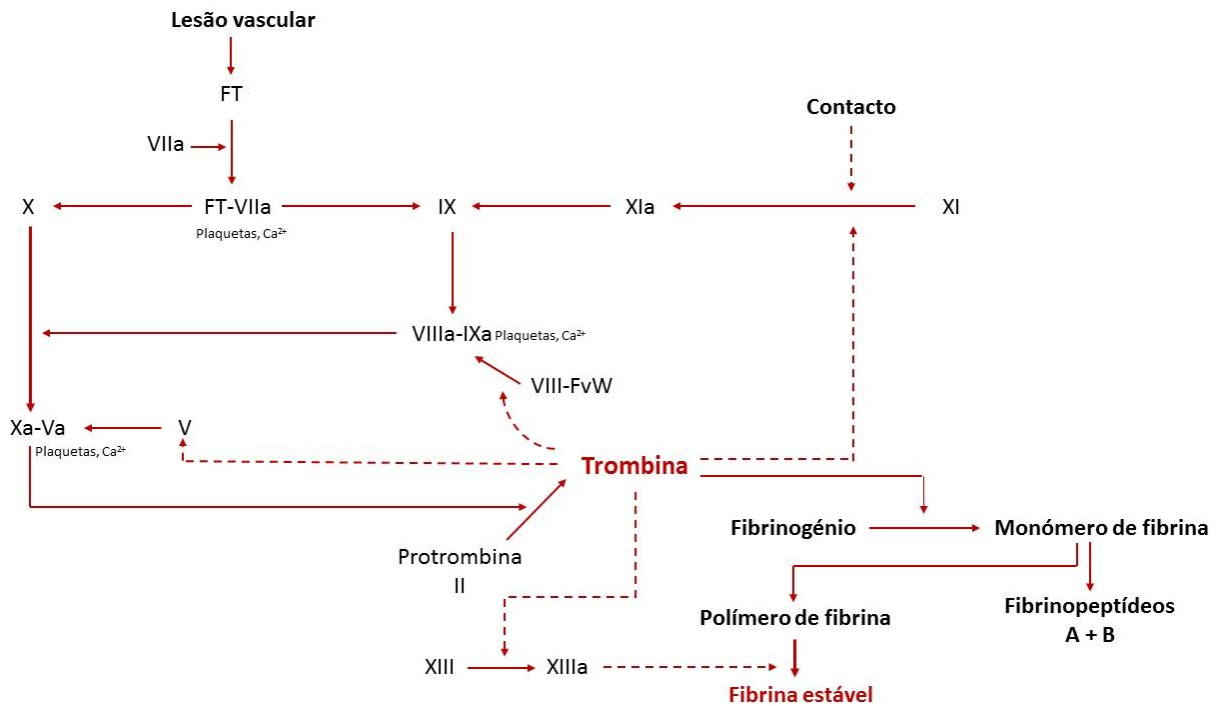


Figura 2 Cascata da coagulação. Adaptado de Hoffbrand e Moss (2011).

Na iniciação, com a rutura do endotélio ocorre exposição do fator tecidual (FT), expresso em vários locais como os fibroblastos da parede vascular, corrente sanguínea, células extravasculares, entre outros. Este interage com o fator VII, promovendo a sua proteólise e ativação em fator VIIa. Forma-se, então o complexo FT-FVIIa que, por sua vez, vai ativar os fatores da coagulação IX e X. Seguidamente o fator X vai ser inibido pelo inibidor da via do fator tecidual, ao abandonar o ambiente protegido pela superfície celular. O fator Xa, que se mantém à superfície celular, vai, então, conduzir à formação de quantidades diminutas de trombina, uma vez que o seu cofator não está presente (HOFFBRAND e MOSS, 2011, HOFFMAN e MONROE III, 2001).

Embora a quantidade de fibrina gerada inicialmente não seja suficiente para a polimerização, vai induzir a conversão dos fatores VIII e V em VIIIa e Va, respetivamente. Inicia-se a fase de amplificação. Nesta fase, como descrito anteriormente, são recrutadas ativas mais

plaquetas, por ação, entre outros, da trombina. Também o fator XI é ativado pela ação da trombina (HOFFBRAND and MOSS, 2015, VERSTEEG *et al.*, 2013).

Já na propagação, os fatores IXa e VIIIa, localizados à superfície das plaquetas, juntamente com o Ca^{2+} , vão ativar o fator X em Xa, que ao combinar-se com o fator V, fosfolípidos e Ca^{2+} originam o complexo protrombinase. Este vai conduzir à formação de grandes quantidades de trombina, que, por sua vez, vai hidrolisar fibrinogênio em fibrinopeptídeos A e B, que vão originar monómeros de fibrina. Estes vão estabelecer ligações hidrogénio entre si originando polímeros de fibrina. Este é estabilizado por ação do fator XIIIa, que foi previamente ativado pela trombina (HOFFBRAND e MOSS, 2015).

2.1. ALVOS TERAPÊUTICOS

Fisiologicamente, o sistema hemostático funciona, por um lado para manter o sangue fluido e por outro, para reagir de imediato perante uma lesão vascular (COLMAN, 2006). Como referido anteriormente é essencial que haja um equilíbrio entre a coagulação e a fibrinólise, de maneira a prevenir tanto a formação de trombos, como a ocorrência de hemorragias. Alterações neste equilíbrio podem levar à formação de trombos, formados por agregados plaquetares estabilizados com fibrina, com glóbulos vermelhos aprisionados (BRUNTON *et al.*, 2017). Neste sentido a terapêutica anticoagulante visa a prevenção da formação de trombos. Estes são usados num grande número de condições patológicas, como a prevenção do tromboembolismo venoso (TEV) e na prevenção do AVC isquémico em doentes com fibrilhação auricular (MACKMAN, 2008).

Durante as últimas décadas os únicos anticoagulantes disponíveis eram as heparinas e os antagonistas da vitamina K, que têm como alvo várias proteases da cascata da coagulação (MACKMAN, 2008). As heparinas, glucosaminoglicanos encontrados nos grânulos secretores dos mastócitos (BRUNTON *et al.*, 2017), ligam-se à proteína antitrombina, aumentando a sua capacidade de inibição ao fator Xa e à trombina (MACKMAN, 2008). Estas incluem as heparinas não fracionadas, heparinas de baixo peso molecular e o fondaparinux (BRUNTON *et al.*, 2017). Os antagonistas da vitamina K, durante muitos anos foram os únicos anticoagulantes orais disponíveis. Os fatores da coagulação II, VII, IX e X e as proteínas C e S são biologicamente inativos até à carboxilação de vários resíduos de ácido glutâmico que está dependente da vitamina K na sua forma reduzida. Estes fármacos inibem a enzima responsável por essa reação de redução da vitamina K (BRUNTON *et al.*, 2017).

Contrariamente aos fármacos referidos anteriormente, os novos anticoagulantes orais têm como alvo terapêutico um único fator da coagulação sanguínea, inibindo-o diretamente. Enquanto o apixabano, o edoxabano e o rivaroxabano inibem o fator Xa o dabigatrano inibe o fator IIa (BRUNTON *et al.*, 2017).

3. NOVOS ANTICOAGULANTES ORAIS

De acordo com a informação fornecida pelo INFARMED, I.P., atualmente, em Portugal, estão comercializados os seguintes novos anticoagulantes orais (INFARMED):

- Apixabano nas dosagens de 2,5 mg e 5 mg;
- Dabigatrano nas dosagens de 75 mg, 110 mg e 150mg;
- Edoxabano 15 mg, 30 mg e 60 mg;
- Rivaroxabano 10 mg, 15 mg e 20 mg.

Para além dos fármacos referidos o betrixabano, um inibidor do fator Xa da coagulação foi aprovado pela FDA (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2017), não tendo obtido aprovação pela EMA (EUROPEAN MEDICINE AGENCY, 2018c).

3.1. INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS

Apixabano

O apixabano na dosagem de 2,5 mg (Eliquis[®] 2,5 mg) tem aprovação para várias indicações terapêuticas, nomeadamente (EUROPEAN MEDICINE AGENCY, 2018a):

a) Prevenção de AVC e embolismo sistémico em doentes com diagnóstico de fibrilhação auricular não valvular (FANV), com pelo menos um fator de risco cardiovascular (idade igual ou superior a 75 anos, hipertensão arterial, diabetes *mellitus*, AVC ou acidente isquémico transitório (AIT) prévios, insuficiência cardíaca sintomática);

b) Tratamento da TVP e EP e prevenção de TVP e EP recorrentes em adultos;

c) Prevenção do TEV em doentes que foram sujeitos a artroplastias eletivas da anca ou joelho.

Já o apixabano na dosagem de 5 mg (Eliquis[®] 5 mg) tem aprovação para as mesmas indicações com exceção da prevenção da TVP em doentes que foram submetidos a cirurgias de substituição da anca ou do joelho (EUROPEAN MEDICINE AGENCY, 2018a).

A posologia recomendada para este fármaco varia consoante a dosagem e a indicação terapêutica, encontra-se resumida na Tabela 2. No entanto é de ressaltar que em doentes

com compromisso renal ou hepático poderão ser necessários ajustes posológicos, pelo que são situações que necessitam de avaliação individual (EUROPEAN MEDICINE AGENCY, 2018a).

Tabela 2 Posologia recomendada

	Indicação Terapêutica	Posologia		Duração do tratamento
Apixabano	Prevenção TEV: Artroplastia eletiva da anca	2,5 mg, 2 vezes ao dia		32 a 38 dias
	Prevenção TEV: Artroplastia eletiva do joelho			10 a 14 dias
	Prevenção AVC e embolismo sistémico em doentes com FANV	5 mg, 2 vezes ao dia		Terapêutica continuada a longo prazo
	Tratamento de TVP e EP	7 dias	10 mg, 2 vezes ao dia	Terapêutica de curta duração (mínimo 3 meses)
		Posteriormente	5 mg, 2 vezes ao dia	
Prevenção de TVP recorrente e/ou EP (após completar 6 meses de tratamento com apixabano 5 mg 2 id ou com outro anticoagulante)	2,5 mg, 2 vezes ao dia		Individualizada de acordo com avaliação B/R	

B/R- Benefício/Risco

Edoxabano

O edoxabano (Lixiana[®]) nas dosagens de 15 mg, 30 mg e 60 mg tem aprovação para as seguintes indicações terapêuticas (EUROPEAN MEDICINE AGENCY, 2017):

- Prevenção de AVC e embolismo sistémico em doentes com diagnóstico de FANV, com pelo menos um fator de risco cardiovascular (idade igual ou superior a 75 anos, hipertensão arterial, diabetes *mellitus*, AVC ou AIT prévios, insuficiência cardíaca sintomática);
- Tratamento do TVP e da EP e prevenção do TVP e da EP recorrentes em adultos.

Tal como no apixabano a posologia recomendada para o edoxabano varia consoante a dosagem e a indicação terapêutica, encontrando-se resumida na Tabela 3. Em doentes com compromisso renal moderado ou grave, com massa corporal inferior a 60 kg ou em que há utilização simultânea com inibidores da glicoproteína P (Gp-P), como a ciclosporina, eritromicina ou cetoconazol, a dose recomendada é reduzida para 30 mg 1 vez ao dia (EUROPEAN MEDICINE AGENCY, 2017)

Tabela 3 Posologia recomendada

	Indicação Terapêutica	Posologia	Duração do tratamento
Edoxabano	Prevenção AVC e embolismo sistémico em doentes com FANV	60 mg, 1 vez ao dia	Terapêutica continuada a longo prazo
	Tratamento do TVP e da EP e prevenção do TVP e da EP recorrentes (após tratamento com um anticoagulante parentérico durante pelo menos 5 dias)	60 mg, 1 vez ao dia	Individualizada de acordo com avaliação B/R

B/R- Benefício/Risco

Rivaroxabano

O rivaroxabano (Xarelto®) na dosagem de 10 mg tem aprovação para várias indicações terapêuticas, nomeadamente (EUROPEAN MEDICINE AGENCY, 2018d):

a) Prevenção do TEV em doentes que foram submetidos a artroplastias eletivas da anca ou joelho;

b) Tratamento da TVP e EP e prevenção da TVP e EP recorrentes em adultos.

Já o rivaroxabano nas dosagens de 15 e 20 mg tem aprovação para as seguintes indicações terapêuticas (EUROPEAN MEDICINE AGENCY, 2018d):

a) Prevenção do AVC e do embolismo sistémico em doentes com diagnóstico de FANV com pelo menos um fator de risco cardiovascular (idade igual ou superior a 75 anos, hipertensão arterial, diabetes *mellitus*, AVC ou acidente isquémico transitório prévios, insuficiência cardíaca sintomática);

b) Tratamento da TVP e EP e prevenção da TVP e EP recorrentes em adultos.

A posologia recomendada para este fármaco varia consoante a dosagem e a indicação terapêutica, encontra-se resumida na Tabela 4. Em doentes com compromisso renal ou hepático poderão ser necessários ajuste posológicos (EUROPEAN MEDICINE AGENCY, 2018d).

Tabela 4 Posologia recomendada

	Indicação Terapêutica	Posologia		Duração do tratamento
Rivaroxabano	Prevenção TEV: Artroplastia eletiva da anca	10 mg, 1 vez ao dia		5 semanas
	Prevenção TEV: Artroplastia eletiva do joelho	(1ª toma deve ser realizada entre 6 a 10h após a cirurgia)		2 semanas
	Prevenção AVC e embolismo sistémico em doentes com FANV	20 mg, 1 vez ao dia		Terapêutica continuada a longo prazo
	Tratamento de TVP e EP	3 semanas	15 mg, 2 vezes ao dia	Terapêutica de curta duração (mínimo 3 meses)
		Posteriormente	20 mg, 1 vez ao dia	
Prevenção de TVP recorrente e/ou EP (após completar 6 meses de tratamento)	10 mg, 1 vez por dia (para alguns doentes deve ser considerada uma dose de 20 mg 1 vez ao dia)		Individualizada de acordo com avaliação B/R	

B/R- Benefício/Risco

Dabigatran

O dabigatran (Pradaxa®) nas dosagens de 75 e 110 mg tem aprovação para (EUROPEAN MEDICINE AGENCY, 2018b):

a) Prevenção do TEV em doentes que foram submetidos a artroplastias eletivas totais da anca ou joelho.

Na dosagem de 110 mg para além da indicação já referida também tem indicação para:

a) Prevenção do AVC e do embolismo sistémico em doentes com diagnóstico de FANV com pelo menos um fator de risco cardiovascular (insuficiência cardíaca sintomática, hipertensão arterial, diabetes *mellitus*, AVC ou AIT, idade igual ou superior a 75 anos);

b) Tratamento da TVP e EP e prevenção da TVP e EP recorrentes em adultos.

Por sua vez, na dosagem de 150 mg tem aprovação nas indicações (EUROPEAN MEDICINE AGENCY, 2018b):

a) Prevenção do AVC e do embolismo sistémico em doentes com diagnóstico de FANV com pelo menos um fator de risco cardiovascular;

b) Tratamento da TVP e EP e prevenção da TVP e EP recorrentes em adultos.

A posologia recomendada para o dabigatrano, tal como nos fármacos referidos anteriormente, varia consoante a dosagem e a indicação terapêutica, encontrando-se resumida na Tabela 5. Em doentes com compromisso renal ou hepático poderão ser necessários ajustes posológicos, pelo que devem são situações que necessitam de avaliação individual (EUROPEAN MEDICINE AGENCY, 2018b).

Tabela 5 Posologia recomendada

	Indicação Terapêutica	Posologia	Duração do tratamento
Dabigatrano	Prevenção TEV: Artroplastia eletiva da anca	220 mg, 1 vez ao dia	10 dias
	Prevenção TEV: Artroplastia eletiva do joelho	(1 cápsula de 110 mg 1 a 4 horas após a cirurgia)	28 – 35 dias
	Prevenção AVC e embolismo sistémico em doentes com FANV	150 mg, 2 vezes ao dia	Terapêutica continuada a longo prazo
	Tratamento de TVP e EP, e Prevenção de TVP e EP recorrentes (após completar 6 meses de tratamento)	150 mg, 2 vezes ao dia (após tratamento com um anticoagulante parentérico durante, no mínimo, 5 dias)	Individualizada de acordo com avaliação B/R

B/R- Benefício/Risco

3.2. MECANISMO DE AÇÃO

O apixabano, o edoxabano e o rivaroxabano inibem o fator Xa da cascata da coagulação. Assim, a formação de trombina vai ser reduzida e conseqüentemente a formação de fibrina é suprimida. Embora indiretamente, a agregação plaquetar induzida pela trombina, também é inibida. Todos estes fármacos são inibidores potentes, altamente seletivos e reversíveis do fator Xa, apresentando uma elevada afinidade para esse fator (BRUNTON et al., 2017).

O dabigatrano etexilato é um pró-fármaco, que quando absorvido é rapidamente convertido em dabigatrano por ação das esterases plasmáticas. O dabigatrano é um inibidor potente, competitivo e reversível do fator IIa (a trombina) (BRUNTON *et al.*, 2017, HANKEY and EIKELBOOM, 2011, HOFFBRAND e MOSS, 2015).

3.3. FARMACOCINÉTICA E FARMACODINÂMICA

Para uma melhor compreensão dos novos anticoagulantes orais é fundamental o conhecimento dos seus perfis farmacocinéticos e farmacodinâmicos, que se encontram resumidos na Tabela 6.

Apixabano

O apixabano apresenta uma biodisponibilidade de cerca de 50%, é rapidamente absorvido, atingindo picos máximos de concentração plasmática 1 a 3 horas após a sua administração oral (BRUNTON *et al.*, 2017, RAGHAVAN *et al.*, 2008). A ingestão de alimentos parece não afetar a absorção do fármaco, pelo que pode ser administrado com ou sem eles. Este fármaco liga-se às proteínas plasmáticas numa taxa de 87% (BRUNTON *et al.*, 2017, ERIKSSON *et al.*, 2009, EUROPEAN MEDICINE AGENCY, 2018a), apresentando volume de distribuição de cerca de 21 L (EUROPEAN MEDICINE AGENCY, 2018a). O seu baixo volume de distribuição sugere que este fármaco seja distribuído primariamente pelo sangue e que a sua distribuição extravascular é limitada (ERIKSSON *et al.*, 2009).

Este fármaco é metabolizado principalmente pela CYP3A4/5, com contribuições menores da CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 e CYP2J2 (WANG *et al.*, 2009). O apixabano e os seus metabolitos são eliminados por vários mecanismos: cerca de 25% sofre eliminação por via urinária e cerca de 55% por via fecal (RAGHAVAN *et al.*, 2008). O apixabano tem um tempo de semi-vida de cerca de 12 horas (EUROPEAN MEDICINE AGENCY, 2018a).

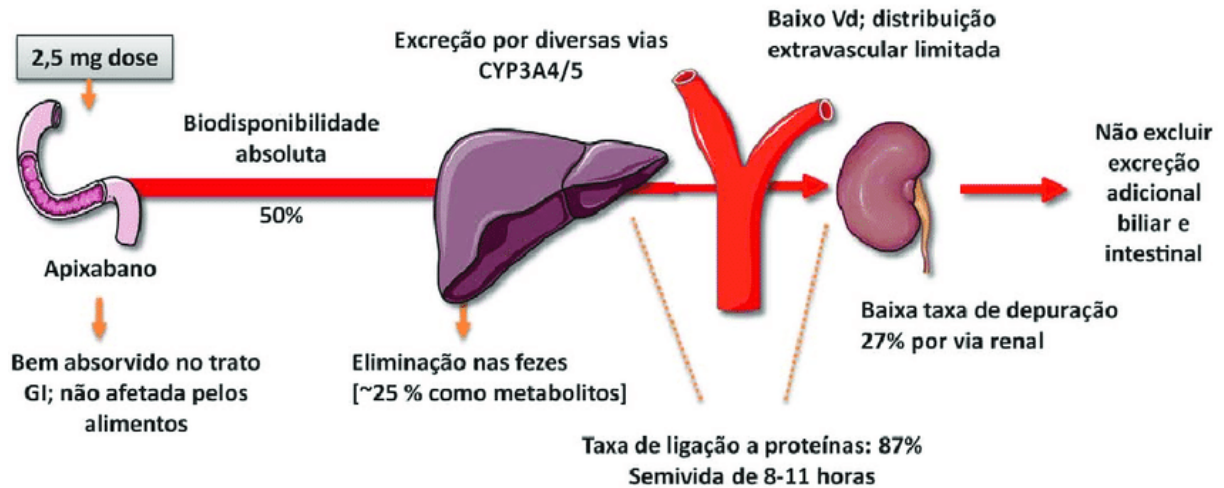


Figura 3 Perfil farmacocinético do apixabano. Adaptado de MARQUES DA SILVA (2012)

Uma vez que o apixabano é metabolizado pelo CYP450 e que é um substrato da Gp-P tem um grande potencial de poder vir a interagir com um número considerável de fármacos (CABRAL, 2013). Vários estudos demonstram que a administração concomitante de moduladores do CYP3A4 e da Gp-P influencia a farmacocinética deste anticoagulante oral, dependendo, naturalmente, da força do modulador em questão (FROST *et al.*, 2015).

A administração concomitante de inibidores potentes da CYP3A4 e da Gp-P como por exemplo antimicóticos azólicos, como o cetoconazol, ou inibidores das proteases do HIV, como o ritonavir, não é recomendada, uma vez que poderá conduzir a um aumento da exposição ao fármaco com atividade anticoagulante (EUROPEAN MEDICINE AGENCY, 2018a). Assim, devido ao facto de este ser um inibidor do fator Xa, esse aumento da exposição ao fármaco está relacionado com um aumento do risco de ocorrência de hemorragias (FROST *et al.*, 2015). Um estudo levado a cabo por FROST *et al.* (2015) revelou que a utilização simultânea de apixabano e cetoconazol, conduziu a um incremento de 2 vezes na AUC de apixabano e de 1,6 vezes na $C_{máx}$ desse mesmo fármaco.

Do mesmo modo, fármacos classificados como inibidores não potentes da CYP3A4 e da Gp-P, também vão conduzir a um aumento da exposição ao apixabano, no entanto nestes não será necessário um ajuste na dose, já que esse aumento ocorre numa extensão menor (EUROPEAN MEDICINE AGENCY, 2018a). Todavia, em doentes com patologias que possam conduzir a um aumento da exposição ao fármaco, como é o caso dos doentes com compromisso renal deve haver uma precaução adicional (FROST *et al.*, 2015). Exemplos destes fármacos são: amiodarona, claritromicina, diltiazem, naproxeno, entre outros (EUROPEAN MEDICINE AGENCY, 2018a). O estudo referido anteriormente revelou que a administração

concomitante de apixabano com diltiazem, um inibidor moderado do CYP3A4 e da Gp-P, resulta num aumento de 1,4 vezes na AUC e 1,3 vezes na $C_{m\acute{a}x}$ do apixabano.

Também a administração simultânea com indutores potentes do CYP3A4 e da Gp-P não é recomendada, uma vez que poderá levar à redução das concentrações plasmáticas do apixabano. É o caso, por exemplo, da carbamazepina, da rifampicina, fenitoína, entre outros (EUROPEAN MEDICINE AGENCY, 2018a). Um estudo realizado por VAKKALAGADDA (2016) demonstrou que após administração concomitante de apixabano e rifampicina, por via oral, a $C_{m\acute{a}x}$ do anticoagulante sofria uma redução de cerca de 42% e a AUC uma redução de 54%.

A coadministração com outros anticoagulantes orais também é contraindicada. De facto, essa coadministração poderá conduzir a um efeito aditivo da anticoagulação e, consequentemente, a um aumento do risco hemorrágico. Também o uso concomitante com AINE's e antiagregantes plaquetários requer precaução especial. (EUROPEAN MEDICINE AGENCY, 2018a).

Edoxabano

Após administração oral o edoxabano é rapidamente absorvido, atingindo uma concentração plasmática máxima após 1 a 2 horas, apresentando uma biodisponibilidade de cerca de 62%. A sua ligação às proteínas plasmáticas é aproximadamente de 55% (BRUNTON *et al.*, 2017, EUROPEAN MEDICINE AGENCY, 2017). O seu volume de distribuição é de cerca de 107 L (EUROPEAN MEDICINE AGENCY, 2017).

A metabolização deste fármaco parece não ser determinante para a sua eliminação de acordo com o estudo de BATHALA *et al.* (2012), apenas foram detetados 5% de metabolitos na urina e 4% nas fezes, com cerca de 70% do fármaco a ser eliminado na sua forma inalterada. Esta ocorre principalmente via CYP3A4/5, por hidrólise, oxidação ou conjugação. São formados três metabolitos ativos, o principal é o M-4 é originado por hidrólise (BATHALA *et al.*, 2012, EUROPEAN MEDICINE AGENCY, 2017). Também este fármaco é um substrato do transportador de efluxo Gp-P (EUROPEAN MEDICINE AGENCY, 2017).

Um estudo levado a cabo por MENDELL *et al.* (2011), demonstrou que a administração de edoxabano com alimentos causou um aumento clinicamente insignificante da exposição ao fármaco anticoagulante.

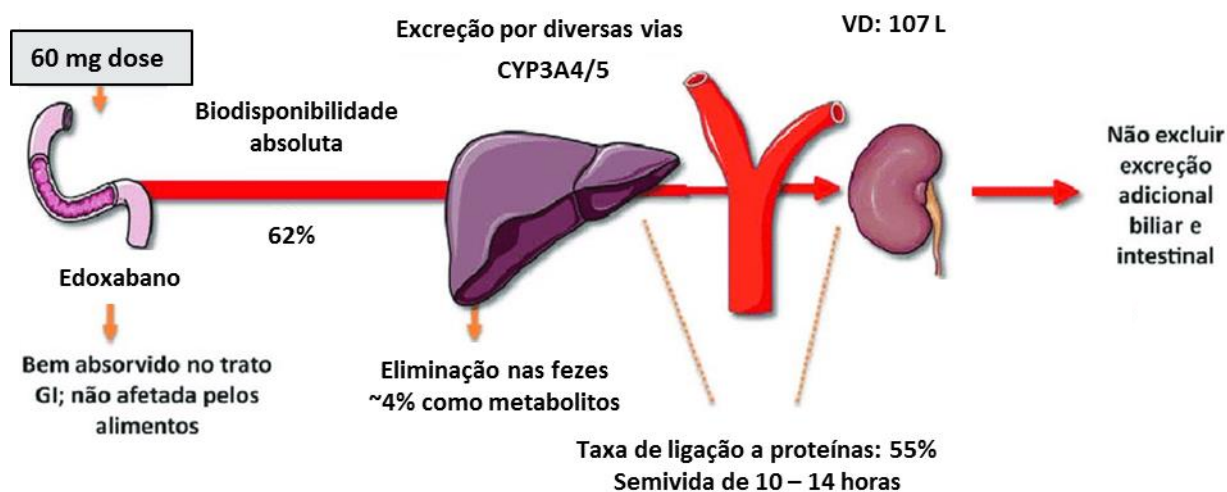


Figura 4 Perfil farmacocinético do edoxabano. Adaptado de MARQUES DA SILVA (2012)

Uma vez que o edoxabano é também um substrato da Gp-P, a sua administração com inibidores deste transportador de efluxo, como por exemplo cetoconazol, ciclosporina, dronedarona, eritromicina, quinidina ou verapamil, poderá conduzir a aumentos ao nível das concentrações plasmáticas do anticoagulante em questão (EUROPEAN MEDICINE AGENCY, 2017). Estudos realizados com o objetivo de determinar a influência que os inibidores da Gp-P podem exercer nos parâmetros farmacocinéticos deste anticoagulante oral revelaram que da administração simultânea resulta um aumento da exposição ao fármaco (EUROPEAN MEDICINE AGENCY, 2017, MENDELL *et al.*, 2013, PARASRAMPURIA *et al.*, 2016).

Numa situação de administração concomitante de 500 mg de eritromicina 4 vezes ao dia, ao longo de 8 dias, com uma dose única de 60 mg de edoxabano, no dia 7, conduziu a um aumento de 73% da AUC e de 74% da $C_{máx}$ (PARASRAMPURIA *et al.*, 2016). Uma vez que este aumento da exposição ao fármaco é bastante significativo recomenda-se uma redução da dose de 60 mg para 30 mg de edoxabano, em dose única diária, aplicando-se essa redução também a doentes com terapêutica concomitante com cetoconazol, ciclosporina ou dronedarona (EUROPEAN MEDICINE AGENCY, 2017).

Já numa situação de administração simultânea de 400 mg de amiodarona com 60 mg de edoxabano, ambos em dose única diária, verificou-se um aumento de cerca de 40% da AUC e de 66% da $C_{máx}$ (MENDELL *et al.*, 2013). No entanto, contrariamente ao que acontece com a eritromicina, o aumento da exposição ao fármaco na coadministração de edoxabano e amiodarona não foi considerado significativo, uma vez que os resultados obtidos de eficácia e segurança não divergiram muito quando comparados com doentes sem amiodarona (GIUGLIANO *et al.*, 2013). Assim não será necessário qualquer ajuste posológico na

administração concomitante de amiodarona, quinidina e verapamil (EUROPEAN MEDICINE AGENCY, 2017).

Também os indutores da Gp-p podem interferir na farmacocinética do edoxabano. A coadministração deste fármaco com inibidores da Gp-P pode resultar numa diminuição na exposição ao fármaco, revelada por uma redução da AUC e da $C_{m\acute{a}x}$ do anticoagulante. Deste modo deve haver especial precaução aquando da coadministração do edoxabano com carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, hipericão ou rifampicina (EUROPEAN MEDICINE AGENCY, 2017).

É ainda de ter em consideração que outros fármacos que sejam também substratos da Gp-P poderão, potencialmente, interagir com o edoxabano, como é o caso da digoxina. Num estudo levado a cabo por MENDELL *et al.*, em que a interação fármaco-fármaco entre o edoxabano e a digoxina foi avaliada, foram administrados a um grupo de doentes 60 mg de edoxabano nos dias 1 a 14, uma vez ao dia, seguidos de 0,25 mg de digoxina entre os dias 8 e 14 (12h em 12h nos dias 8 e 9 e uma vez por dia entre os dias 10 a 14). Verificou-se que da coadministração destes dois fármacos resultou um aumento de 17% na $C_{m\acute{a}x}$ de edoxabano, sem, no entanto, se verificar uma alteração significativa na AUC e na depuração renal do mesmo fármaco (MENDELL *et al.*, 2013).

Tal como para o apixabano, a administração concomitante de edoxabano com outros anticoagulantes orais está contraindicada, já que se traduz num aumento do risco hemorrágico. Também a coadministração crónica de AINE's, como o naproxeno, não é recomendada já que a coadministração dos dois fármacos poderá conduzir a um aumento significativo do tempo de hemorragia. Por fim a administração concomitante com clopidogrel, um antiagregante plaquetário, também não é recomendada já que pode resultar num aumento do risco de ocorrência de hemorragias (EUROPEAN MEDICINE AGENCY, 2017).

Rivaroxabano

Após administração oral do rivaroxabano, este é rapidamente absorvido, sendo atingidas concentrações plasmáticas máximas 2 a 4 horas depois. Apresenta uma biodisponibilidade de cerca de 80%, com um tempo de semi-vida compreendido entre 7 a 11h (BRUNTON *et al.*, 2017, PERZBORN *et al.*, 2010). O rivaroxabano liga-se às proteínas plasmáticas numa extensão de 95% (BRUNTON *et al.*, 2017).

O rivaroxabano é metabolizado pela CYP3A4, CYP2J2 e também por outros mecanismos não dependentes dos CYP. Ocorre por duas vias principais: a oxidação da porção morfolinona e a hidrólise de diferentes ligações amida (LANG *et al.*, 2009).

Cerca de um terço de rivaroxabano é excretado na urina inalterado, os restantes dois terços são excretados como metabolitos inativos através da urina e fezes.

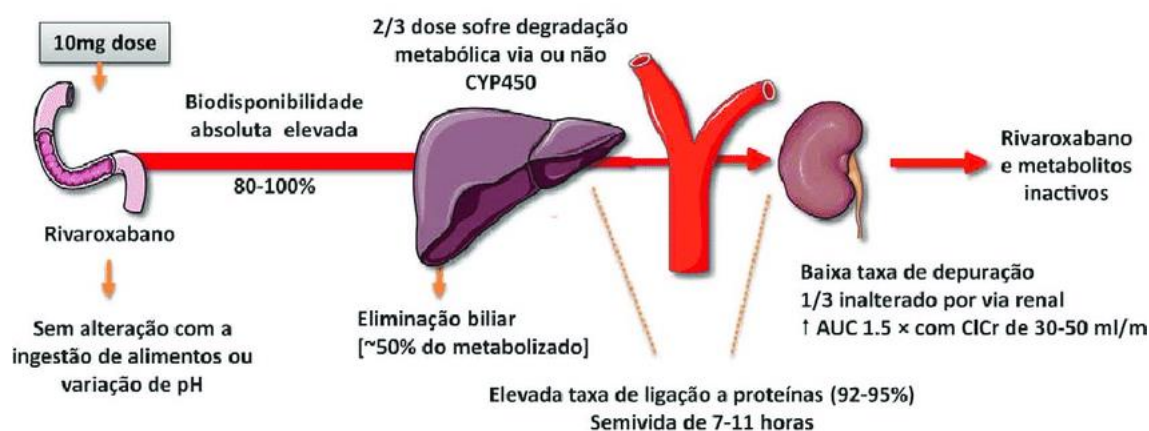


Figura 5 Perfil farmacocinético do rivaroxabano. Adaptado de MARQUES DA SILVA (2012)

Tal como os outros inibidores do fator Xa da coagulação, o rivaroxabano também tem um grande potencial de interação fármaco-fármaco uma vez que é substrato da CYP3A4 e da Gp-P. A coadministração com inibidores potentes da CYP3A4 e da Gp-P, como os antimicóticos azólicos e os inibidores da protease do HIV não é recomendada, uma vez que o aumento das concentrações plasmáticas do fármaco anticoagulante estão relacionadas com um aumento do risco hemorrágico (CABRAL, 2013, EUROPEAN MEDICINE AGENCY, 2018d). Estudos revelaram que da administração concomitante de rivaroxabano e ritonavir resulta um aumento de 153% na AUC e 55% na $C_{máx}$ do anticoagulante (MUECK *et al.*, 2013).

Também os indutores da CYP3A4 e da Gp-P podem influenciar a farmacocinética do fármaco em questão. Por exemplo, a utilização simultânea de rivaroxabano e rifampicina conduz a um decréscimo de cerca de 50% da AUC do primeiro fármaco, diminuindo o seu efeito farmacológico pretendido. Por esta razão a sua utilização concomitante com inibidores potentes da CYP3A4, tais como a carbamazepina, a fenitoína, o fenobarbital ou até mesmo o *Hypericum perforatum*, deve ser evitada (EUROPEAN MEDICINE AGENCY, 2018d).

Por sua vez, a sua administração concomitante com AINE's, como o ácido acetilsalicílico (KUBITZA *et al.*, 2006) e o naproxeno (KUBITZA *et al.*, 2007) não se traduziu nenhum efeito significativo nem na farmacocinética nem na farmacodinâmica do fármaco em questão. Também a administração concomitante com o clopidogrel, um antiagregante plaquetar não revelou uma interação farmacocinética com o rivaroxabano (EUROPEAN MEDICINE AGENCY, 2018d). No entanto, tal como com todos os anticoagulantes já referidos, é necessária uma vigilância adicional com a administração simultânea com outros

anticoagulantes e/ou com antiagregantes plaquetários, de maneira a prevenir a potencialização do efeito anti trombótico, que poderá conduzir a ocorrência de eventos hemorrágicos (CABRAL, 2013, EUROPEAN MEDICINE AGENCY, 2018d).

Dabigatrabano

Como referido anteriormente, após administração oral, o dabigatrano etexilato é rapidamente absorvido e convertido em dabigatrano, a sua forma ativa, por hidrólise (HANKEY and EIKELBOOM, 2011). Este fármaco apresenta uma biodisponibilidade baixa, cerca de 6%, atingindo uma concentração plasmática máxima 2 horas após a sua administração oral (BRUNTON *et al.*, 2017, STANGIER *et al.*, 2007). Apresenta um volume de distribuição de 60 – 70 L e um tempo de semi-vida de 11h (EUROPEAN MEDICINE AGENCY, 2018b). O fármaco que circula na corrente sanguínea liga-se às proteínas plasmáticas numa taxa de 35% (BRUNTON *et al.*, 2017). É metabolizado por conjugação com ácido glucorónico, originando acilglucuronidos, sendo eliminados por via biliar (EBNER *et al.*, 2010). A sua eliminação dá-se maioritariamente sob a forma inalterada do fármaco, por via renal. Portanto, em doentes com compromisso renal verificar-se-ão concentrações plasmáticas e tempo de semi-vida mais elevados (STANGIER *et al.*, 2007).

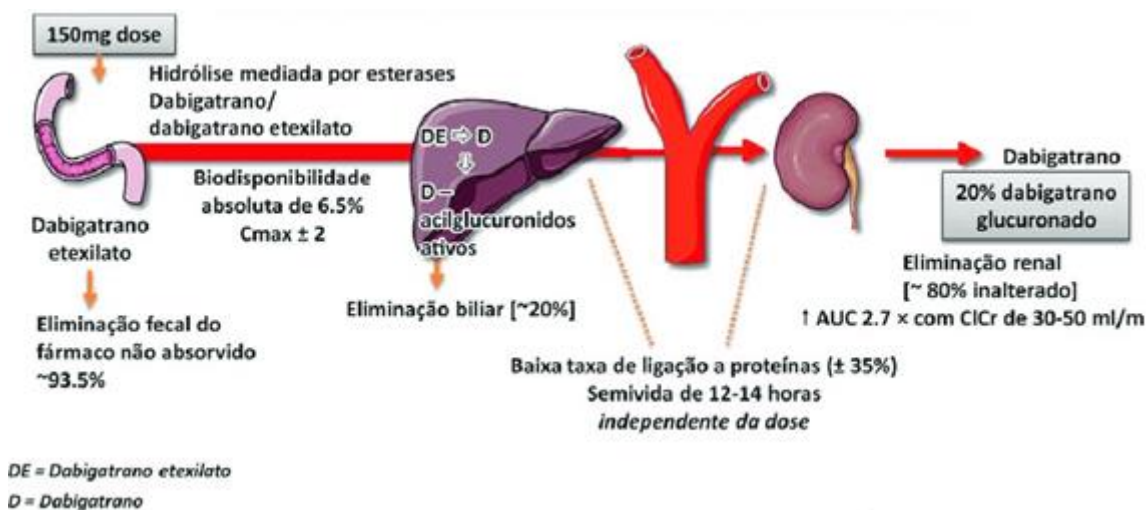


Figura 6 Perfil farmacocinético do dabigatrano. Adaptado de MARQUES DA SILVA (2012)

Apesar de o dabigatrano não ser metabolizado pelos sistemas microsomiais hepáticos, o dabigatrano etexilato é um substrato da Gp-P (EUROPEAN MEDICINE AGENCY, 2018b). É de notar que esta afinidade moderada para a Gp-P é restrita ao pró-fármaco e não ao fármaco na sua forma ativa. Por este motivo as potenciais interações ocorrem apenas ao nível da absorção (ERIKSSON *et al.*, 2009). Assim é previsível que fármacos que induzam ou inibam

este transportador de efluxo possam reduzir ou aumentar, respetivamente, as concentrações plasmáticas do anticoagulante (BRUNTON *et al.*, 2017, EUROPEAN MEDICINE AGENCY, 2018b).

A administração concomitante com inibidores fortes da Gp-P não é recomendada, sendo mesmo contraindicada em fármacos como o cetoconazol, ciclosporina, dronedarona e itraconazol (EUROPEAN MEDICINE AGENCY, 2018b). Por exemplo, da sua coadministração com verapamilo resultam aumentos na AUC e na $C_{\text{máx}}$ do dabigatrano, aumentos esses variáveis de acordo com a formulação utilizada e com o momento da toma. Na administração de 120 mg de verapamilo, na formulação de libertação imediata, 1 hora antes da administração do dabigatrano etexilato, verificou-se um aumento de 2,5 vezes na exposição ao fármaco anticoagulante. Ao mesmo tempo, verificou-se que esse efeito seria reduzido de forma progressiva com a administração de uma forma de libertação prolongada ou com a administração de várias doses. No entanto, na administração do dabigatrano etexilato 2h antes da administração do verapamilo, não se verificou um aumento da exposição ao dabigatrano (HÄRTTER *et al.*, 2013). Este facto pode ser explicado com o facto de que a absorção completa do anticoagulante ocorrer após 2 horas (EUROPEAN MEDICINE AGENCY, 2018b). Uma vez que o tempo de semi-vida não sofre alterações, pensa-se que esta interação apenas esteja relacionada com a fase de absorção do dabigatrano etexilato. Portanto esta interação poderá ser minimizada com intervalo de 2 h entre a toma do dabigatrano e a toma do verapamilo (HÄRTTER *et al.*, 2013). Pelas razões que já foram referidas, recomenda-se precaução adicional no uso concomitante dos dois fármacos (EUROPEAN MEDICINE AGENCY, 2018b).

A coadministração com indutores da Gp-P, como a carbamazepina, o *Hypericum perforatum*, a fenitoína e o hipericão, não é recomendada (EUROPEAN MEDICINE AGENCY, 2018b). A administração de 600 mg de rifampicina em dose única diária, durante 7 dias, provocou uma redução de 67% na AUC e de 65,5% na $C_{\text{máx}}$ do dabigatrano. A biodisponibilidade do anticoagulante só voltou para níveis normais 7 dias após a cessação da administração da rifampicina (HÄRTTER *et al.*, 2012).

Tal como para os fármacos referidos anteriormente a coadministração com AINE's e antiagregantes plaquetários não é recomendada, por poderem aumentar o risco de hemorragia (EUROPEAN MEDICINE AGENCY, 2018b).

Tabela 6 Características Farmacocinéticas e Farmacodinâmicas dos Novos Anticoagulantes Orais. Adaptado de Cabral, K. P. (2013)

	Apixabano	Edoxabano	Rivaroxabano	Dabigatrano
Alvo	Fator Xa	Fator Xa	Fator Xa	Fator IIa
Pro-fármaco	Não	Não	Não	Sim
T_{máx} (h)	1 – 3	1 - 2	2 – 4	2
VD (L)	21	107	50	50 – 70
t_½ (h)	12	9 -11	7 – 11	12 – 14
Biodisponibilidade	> 50 %	62 %	> 80 %	6 %
Ligação Proteínas Plasmáticas	87 %	55 %	92 – 95 %	35 %
Metabolismo	CYP3A4/5	CYP3A4	CYP3A4, CYP2J2	Conjugação
Eliminação	25 % (via renal)	35% (via renal)	66 % via renal (33 % metabolitos)	80 % renal
Substrato CYP3A4	Sim	Sim	Sim	Não
Substrato da Gp-P	Sim	Sim	Sim	Sim
Interações medicamentosas	Inibidores Potentes CYP3A4; Inibidores/Indutores Gp-P	Inibidores CYP3A4; Inibidores/Indutores Gp-P	Inibidores Potentes CYP3A4; Inibidores/Indutores Gp-P	Inibidores/Indutores potentes Gp-P

3.4. CONTRA-INDICAÇÕES

Tal como todos os fármacos estes também estão contraindicados numa série de situações. Desde situações de hipersensibilidade às substâncias ativas e/ou aos excipientes que compõem o medicamento até situações mais específicas como as que são discriminadas seguidamente.

O apixabano, o edoxabano, o rivaroxabano e o dabigatrano estão contraindicados em situações de hemorragia ativa clinicamente relevante e em situações de lesões ou afeções associadas a um risco elevado de hemorragia: como é o caso de indivíduos com úlceras gastrointestinais atuais ou recentes, doentes com neoplasias malignas com risco significativo de hemorragias, doentes com lesões no cérebro ou na espinal medula, hemorragia intracraniana recentes, doentes que foram sujeitos a cirurgias recentes ao nível cerebral, espinal ou oftálmico, malformações arteriovenosas, varizes esofágicas conhecidas ou suspeitas, anomalias vasculares intracerebrais ou intraespinais major. Estes fármacos também estão contraindicados em doentes com outra terapêutica anticoagulante já instituída, como por exemplo varfarinas, heparinas de baixo peso molecular, ou outros anticoagulantes orais (EUROPEAN MEDICINE AGENCY, 2018a, EUROPEAN MEDICINE AGENCY, 2017, EUROPEAN MEDICINE AGENCY, 2018b, EUROPEAN MEDICINE AGENCY, 2018d). Contudo existem situações excecionais, como alterações da terapêutica anticoagulante, por exemplo na alteração de apixabano para varfarina, o primeiro fármaco deve ser continuado durante pelo menos 2 dias após o início da toma de varfarina. O INR deve ser avaliado, sendo suspenso o apixabano quando o INR maior que 2 (EUROPEAN MEDICINE AGENCY, 2018a).

Para além do que foi mencionado anteriormente o edoxabano também está contraindicado em doentes com hipertensão arterial grave não controlada (EUROPEAN MEDICINE AGENCY, 2017).

O rivaroxabano está contraindicado também em patologias hepáticas relacionadas com coagulopatia e com risco de hemorragias significativas, estando também abrangidos doentes com cirrose hepática com Child Pugh B e C (EUROPEAN MEDICINE AGENCY, 2018d).

Já o dabigatrano também está contraindicado em doentes com compromisso renal grave, doentes com uma *clearance* de creatinina inferior a 30 mL/min e em doentes com compromisso ou doença hepática com possível impacto na sobrevivência. Também o tratamento concomitante com inibidores potentes da g Gp-P está contraindicado, já que como este anticoagulante é um substrato da Gp-P, a administração com fármacos como o cetoconazol, dronedarona, itraconazol e ciclosporina inibidores fortes da Gp-P pode resultar

num aumento das concentrações plasmáticas do anticoagulante (EUROPEAN MEDICINE AGENCY, 2018b). Em doentes com próteses valvulares cardíacas também está contraindicado, uma vez que vários estudos indicaram que em doentes sujeitos a cirurgia de substituição valvular, se verifica uma maior ocorrência de eventos tromboembólicos e hemorrágicos relativamente àqueles que faziam terapêutica com varfarina (EIKELBOOM *et al.*, 2013).

3.5. EFEITOS ADVERSOS

Tal como todos os anticoagulantes, os efeitos adversos mais frequentes do apixabano, do edoxabano, do rivaroxabano e do dabigatrano são as hemorragias (BRUNTON *et al.*, 2017). Estes fármacos podem estar relacionados com um risco aumentado de hemorragias visíveis ou ocultas ao nível de um tecido ou órgão que, por sua vez, podem conduzir a situações de anemia (EUROPEAN MEDICINE AGENCY, 2018a, EUROPEAN MEDICINE AGENCY, 2017, EUROPEAN MEDICINE AGENCY, 2018b, EUROPEAN MEDICINE AGENCY, 2018d).

O perfil de segurança do apixabano foi estabelecido com base em sete estudos clínicos de fase III, que incluíram mais de 21 000 doentes, tendo sido avaliada a segurança do fármaco para todas as suas indicações terapêuticas. Os efeitos indesejáveis mais comuns foram: hemorragia, epistaxe, contusão e hematoma (EUROPEAN MEDICINE AGENCY, 2018a).

Já o perfil de segurança do edoxabano foi estabelecido com base em dois estudos clínicos de fase III que envolveram mais de 25 00 doentes com FANV e TEV. Verificou-se que os efeitos indesejáveis mais frequentes eram a hemorragia cutânea dos tecidos moles, epistaxe, hemorragia vaginal, anemia, erupção cutânea e alterações das provas da função hepática (EUROPEAN MEDICINE AGENCY, 2017).

O perfil de segurança do rivaroxabano foi avaliado com base em doze estudos clínicos de fase III, que contaram com mais de 34.000 doentes sujeitos a terapêutica com o fármaco em questão. Os efeitos adversos mais recorrentes foram as hemorragias, nomeadamente hemorragias nas mucosas, nomeadamente, gastrointestinal, genitourinária, gengival e epistaxe. Também a anemia pós-hemorrágica foi considerada frequente (EUROPEAN MEDICINE AGENCY, 2018d).

Por fim, o perfil de segurança do dabigatrano foi estabelecido com base em 4 ensaios clínicos de fase III, que incluíram mais de 16 000 doentes na prevenção e tratamento do TEP e EP e doentes com FA. Os efeitos indesejáveis mais comuns foram, naturalmente as hemorragias, nomeadamente as hemorragias ao nível das mucosas e os efeitos

gastrointestinais, como náuseas, dispepsia, dor abdominal e diarreia (EUROPEAN MEDICINE AGENCY, 2018b).

4. MONITORIZAÇÃO

Apesar de habitualmente os novos anticoagulantes orais não requererem monitorização laboratorial, em determinadas situações clínicas, como intervenções cirúrgicas de urgência, hemorragias potencialmente fatais, insuficiência renal ou hepática ou até mesmo no tratamento concomitante com fármacos que possam afetar a concentração plasmática dos anticoagulantes, é crucial a monitorização da sua atividade anticoagulante (KONKLE, 2014).

Na presença de apixabano, o TP e o TTPa podem estar prolongados, no entanto, nenhum destes testes apresenta sensibilidade suficiente para que possa ser excluída uma concentração de fármaco clinicamente relevante (CUKER *et al.*, 2014). Por outro lado, a determinação da atividade anti-Xa, apresenta uma forte correlação linear com a concentração do fármaco, pelo que este ensaio poderá ser útil na avaliação da exposição ao fármaco (BECKER *et al.*, 2010, CUKER *et al.*, 2014).

A administração de edoxabano também vai prolongar o TP e o TTPa, no entanto, tratam-se de pequenas alterações com um elevado grau de variabilidade, pelo que estes testes não são adequados para a monitorização da atividade anticoagulante do fármaco. A determinação da atividade anti-Xa demonstrou ser o teste mais adequado, já que apresenta uma correlação linear com o edoxabano, num intervalo largo de concentrações (CUKER and HUSSEINZADEH, 2015).

Também o rivaroxabano prolonga o TP, no entanto os resultados deste teste variam significativamente com os reagentes utilizados (HILLARP *et al.*, 2011, SAMAMA *et al.*, 2010), pelo que não é adequado para avaliar a atividade anticoagulante do fármaco (KONKLE, 2014). O TTPa também não é um ensaio adequado, já que apresenta baixa sensibilidade e uma variabilidade significativa consoante os reagentes usados (SAMAMA *et al.*, 2010). Mais uma vez o teste mais adequado é a determinação da atividade anti-Xa. Um resultado negativo exclui a possibilidade de níveis plasmáticos de rivaroxabano clinicamente relevantes (CUKER and HUSSEINZADEH, 2015).

O TP não é um método fiável para avaliar o efeito farmacodinâmico do dabigatrano, uma vez que concentrações terapêuticas do fármaco resultam em prolongamentos modestos do TP (VAN RYN *et al.*, 2010). O dabigatrano prolonga o TTPa, de maneira dependente da concentração. No entanto a relação curvilínea não permite a quantificação do fármaco em

concentrações mais elevadas. Já o Tempo de Trombina diluído (dTT) e o Tempo de Coagulação de Ecarina (ECT) mostram um elevado grau de linearidade para concentrações mais elevadas de fármaco, pelo que são úteis para a sua quantificação em toda a faixa terapêutica (CUKER *et al.*, 2014).

Pelo que foi referido, percebe-se que são necessários mais estudos que venham esclarecer a relação entre os níveis plasmáticos do fármaco, os resultados dos testes de coagulação e os efeitos clínicos observados (CUKER *et al.*, 2014).

5. AGENTES DE REVERSÃO

Enquanto o efeito dos antagonistas da vitamina K, como a varfarina, pode ser facilmente revertido através da administração de vitamina K e de concentrados de complexo protrombínico, aquando dos ensaios clínicos de fase III, não existiam agentes de reversão para os anticoagulantes orais diretos. Atualmente já foram desenvolvidos três agentes de reversão ou antídotos: o idarucizumab, o andexanet e o ciraparantag (LEVY *et al.*, 2018).

O idarucizumab (Praxbind®), Figura 7, é um agente de reversão específico para o dabigatrano, estando indicado em situações nas quais é fundamental uma rápida reversão dos efeitos anticoagulantes do fármaco, como é o caso de hemorragias descontroladas e cirurgias de urgência (EUROPEAN MEDICINES AGENCY, 2018). Trata-se de um fragmento de um anticorpo monoclonal humanizado (Fab) que se liga especificamente ao anticoagulante, numa estequiometria de 1:1, com uma afinidade aproximadamente 350 vezes maior que a afinidade deste à trombina. Este tanto se liga ao dabigatrano livre como ao dabigatrano ligado à trombina, neutralizando assim o seu efeito anticoagulante (SCHIELE *et al.*, 2013). Após administração intravenosa, o idarucizumab liga-se especificamente ao dabigatrano e aos seus metabolitos, formando-se rapidamente um complexo idarucizumab-dabigatrano de elevada estabilidade, já que a velocidade da quebra da ligação do complexo é bastante lenta. A dose recomendada é de 5 g, 2 x 2,5 g/50 mL, podendo considerar-se uma segunda administração em situações muito específicas associadas a tempos de coagulação prolongados como, por exemplo, na necessidade de uma segunda intervenção cirúrgica de urgência, na recorrência da hemorragia clinicamente relevante ou numa nova hemorragia que possa ser considerada potencialmente fatal (EUROPEAN MEDICINES AGENCY, 2018).

O idarucizumab foi aprovado pela EMA em 2015, encontrando-se disponível em Portugal em ambiente hospitalar (EUROPEAN MEDICINES AGENCY, 2018).

O andexanet alfa, Figura 7, é um agente de reversão específico para inibidores diretos e indiretos do fator da coagulação Xa: o apixabano, betrixabano, edoxabano e heparinas fracionadas e não fracionadas (LEVY *et al.*, 2018). É uma proteína recombinante modificada do fator Xa humano, sem atividade catalítica, mas que mantém uma elevada afinidade para os fármacos referidos, ligando-se a eles com uma relação estequiométrica de 1:1 (LU *et al.*, 2013). Este agente liga-se aos inibidores do fator Xa com uma afinidade idêntica à do fator Xa nativo. Estruturalmente, o seu resíduo de serina foi substituído por alanina, eliminando a sua atividade catalítica já o ácido γ -carboxiglutâmico (Gla) foi eliminado, impedindo assim a sua ligação ao complexo protrombinase (Levy, J.H. *et al.*, 2018).

Apesar de já ter sido aprovado pela FDA em Maio de 2018 (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2018), continua em avaliação pela EMA.

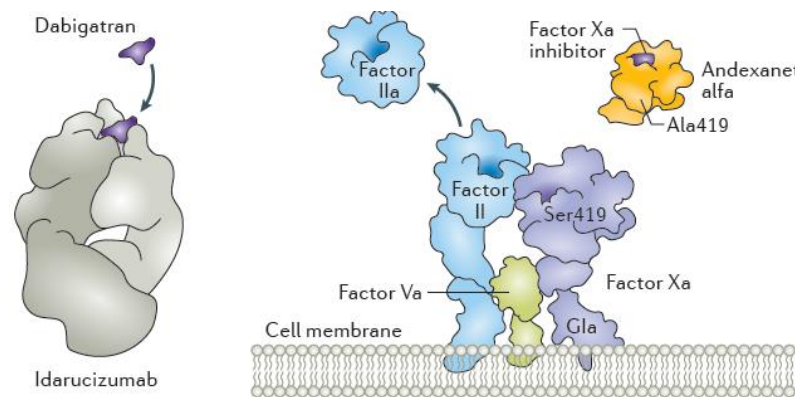


Figura 7 a) Ligação do dabigatran ao idarucizumab b) Ligação de um inibidor do fator Xa ao Andexanet alfa. Adaptado de Levy *et al* (2018)

Por fim, o cirparantag, Figura 8, é uma molécula catiónica sintética de pequenas dimensões que tem revelado ter a capacidade de ligação não só a todos os anticoagulantes orais diretos (inibidores do fator Xa e inibidores do fator IIa), como também às heparinas (SULLIVAN JR *et al.*, 2015). Essa ligação, estabelecida através de ligações hidrogénio e de interações entre cargas, permite um rápido e eficaz restabelecimento da coagulação sanguínea (LEVY *et al.*, 2018). Atualmente está a ser levado a cabo um ensaio clínico com o objetivo de avaliar a eficácia e a segurança do cirparantag administrado a voluntários saudáveis anticoagulados com rivaroxabano (PEROSPHERE, 2017).

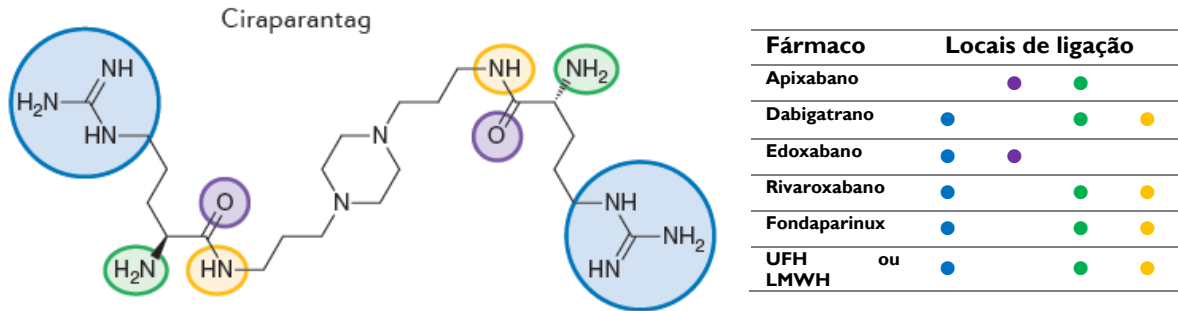


Figura 8 Locais de ligação ao ciraparantag. Adaptado de Levy *et al.* (2018)

6. CONCLUSÃO

Os novos anticoagulantes orais vieram revolucionar a terapêutica anticoagulante, apresentando-se com uma alternativa eficaz e mais segura, tendo demonstrado um balanço eficácia/segurança favorável relativamente à varfarina (RUFF *et al.*, 2014).

Apesar de os inibidores diretos dos fatores da coagulação virem colmatar algumas das limitações dos antagonistas da vitamina K, também apresentam as suas próprias limitações. Como referido anteriormente, ainda não existem ensaios laboratoriais que permitam uma adequada monitorização da atividade desses fármacos. Adicionalmente também ainda não estão comercializados agentes de reversão para os inibidores do fator Xa. Cumulativamente estas duas limitações podem traduzir-se em risco para a saúde dos doentes com esta terapêutica instituída. São, portanto, necessários mais estudos que procurem soluções para estas situações.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BATHALA, M. S.; MASUMOTO, H., et al. - Pharmacokinetics, biotransformation, and mass balance of edoxaban, a selective, direct factor Xa inhibitor, in humans. *Drug Metab. Disp.*, (2012) dmd. 112.046888.
- BECKER, R. C.; ALEXANDER, J. H., et al. - Effect of apixaban, an oral and direct factor Xa inhibitor, on coagulation activity biomarkers following acute coronary syndrome. *Thromb. Haemostasis*, 104 (2010) 976-983.
- BRIEDÉ, J. J.; HEEMSKERK, J. W., et al. - Contribution of platelet-derived factor Va to thrombin generation on immobilized collagen-and fibrinogen-adherent platelets. *Thromb. Haemostasis*, 85 (2001) 509-513.
- BRUNTON, L.; KNOLLMAN, B., et al. - **Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 13th Edition**. McGraw-Hill Education, 2017. ISBN: 9781259584749.
- CABRAL, K. P. - Pharmacology of the new target-specific oral anticoagulants. *J. Thromb. Thrombolys.*, 36 (2013) 133-140.
- COLMAN, R. W. - Are hemostasis and thrombosis two sides of the same coin? *J. Exp. Med.*, 203 (2006) 493-495.
- CREAGER, M. A.; BECKMAN, J. A., et al. - **Vascular medicine: a companion to Braunwald's heart disease**. Elsevier Health Sciences, 2012. ISBN: 1437729304.
- CUKER, A.; HUSSEINZADEH, H. - Laboratory measurement of the anticoagulant activity of edoxaban: a systematic review. *J. Thrombo. Thrombolys.*, 39 (2015) 288-294.
- CUKER, A.; SIEGAL, D. M., et al. - Laboratory measurement of the anticoagulant activity of the non-vitamin K oral anticoagulants. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 64 (2014) 1128-1139.
- EBNER, T.; WAGNER, K., et al. - Dabigatran acylglucuronide, the major human metabolite of dabigatran: in vitro formation, stability and pharmacological activity. *Drug Metab. Disp.*, (2010) dmd. 110.033696.
- EIKELBOOM, J. W.; CONNOLLY, S. J., et al. - Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *New Engl. J. Med.*, 369 (2013) 1206-1214.
- ERIKSSON, B. I.; QUINLAN, D. J., et al. - Comparative pharmacodynamics and pharmacokinetics of oral direct thrombin and factor Xa inhibitors in development. *Clin. Pharmacokinetic.*, 48 (2009) 1-22.

- EUROPEAN MEDICINE AGENCY - **Lixiana** : **EPAR** - **Product Information**. 2017. [Acedido a 11/06/2018]. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002629/WC500189045.pdf
- EUROPEAN MEDICINE AGENCY - **Eliquis** : **EPAR** - **Product Information**. 2018a. [Acedido a 11/06/2018]. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002148/WC500107728.pdf
- EUROPEAN MEDICINE AGENCY - **Pradaxa** : **EPAR** - **Product Information**. 2018b. [Acedido a 17/06/2018]. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf
- EUROPEAN MEDICINE AGENCY - **Refusal of the marketing authorisation for Dextience (betrixaban)**. United Kingdom: European Medicine Agency, 2018c. [Acedido a 23/08/2018]. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_Initial_authorisation/human/004309/WC500246331.pdf
- EUROPEAN MEDICINE AGENCY - **Xarelto** : **EPAR** - **Product Information**. 2018d. [Acedido a 11/06/2018]. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000944/WC500057108.pdf
- EUROPEAN MEDICINES AGENCY - **Praxbind** : **EPAR** - **Product Information**. 2018. [Acedido a 22/08/2018]. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003986/WC500197462.pdf
- FOOD AND DRUG ADMINISTRATION - **FDA approved betrixaban (BEVYXXA, Portola) for the prophylaxis of venous thromboembolism (VTE) in adult patients**. USA: Food and Drug Administration, 2017. [Acedido a 23/08/2018]. Disponível em: <https://www.google.pt/search?q=New+Hampshire+Avenue+Silver+Spring%2C+MD&oq=New+Hampshire+Avenue+Silver+Spring%2C+MD&aqs=chrome..69i57j0l5.981j0j7&sourceid=chrome&ie=UTF-8>
- FOOD AND DRUG ADMINISTRATION - **Aproval Letter - ANDEXXA**. 2018. [Acedido a 23/08/2018]. Disponível em: <https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/CellularGeneTherapyProducts/ApprovedProducts/UCM606693.pdf>
- FROST, C. E.; BYON, W., et al. - Effect of ketoconazole and diltiazem on the pharmacokinetics of apixaban, an oral direct factor Xa inhibitor. *Brit. J. Clin. Pharmacol.*, 79 (2015) 838-846.
- GIUGLIANO, R. P.; RUFF, C. T., et al. - Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New Engl. J. Med.*, 369 (2013) 2093-2104.

- HANKEY, G. J.; EIKELBOOM, J. W. - Dabigatran etexilate: a new oral thrombin inhibitor. *Circulation*, 123 (2011) 1436-1450.
- HÄRTTER, S.; KOENEN-BERGMANN, M., et al. - Decrease in the oral bioavailability of dabigatran etexilate after co-medication with rifampicin. *Brit. J. Clin. Pharmacol.*, 74 (2012) 490-500.
- HÄRTTER, S.; SENNEWALD, R., et al. - Oral bioavailability of dabigatran etexilate (Pradaxa®) after co-medication with verapamil in healthy subjects. *Brit. J. Clin. Pharmacol.*, 75 (2013) 1053-1062.
- HILLARP, A.; BAGHAEI, F., et al. - Effects of the oral, direct factor Xa inhibitor rivaroxaban on commonly used coagulation assays. *J. Thromb. Haemost.*, 9 (2011) 133-139.
- HOFFBRAND, A. V.; MOSS, P. A. - **Essential haematology**. John Wiley & Sons, 2011. ISBN: 1118293967.
- HOFFBRAND, A. V.; MOSS, P. A. - **Hoffbrand's essential haematology**. John Wiley & Sons, 2015. ISBN: 1118408675.
- HOFFMAN, M.; MONROE III, D. M. - A cell-based model of hemostasis. *Thromb. Haemostasis*, 85 (2001) 958-965.
- INFARMED - **Prontuário Terapêutico on-line** [Acedido a 04/06/2018]. Disponível em: <http://app10.infarmed.pt/prontuario/index.php>
- KONKLE, B. A. - Monitoring target-specific oral anticoagulants. *ASH Education Program Book*, 2014 (2014) 329-333.
- KUBITZA, D.; BECKA, M., et al. - Safety, tolerability, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of rivaroxaban—an oral, direct factor Xa inhibitor—are not affected by aspirin. *J. Clin. Pharmacol.*, 46 (2006) 981-990.
- KUBITZA, D.; BECKA, M., et al. - Rivaroxaban (BAY 59-7939)—an oral, direct Factor Xa inhibitor—has no clinically relevant interaction with naproxen. *Brit. J. Clin. Pharmacol.*, 63 (2007) 469-476.
- LANG, D.; WEINZ, C., et al. - Metabolism and excretion of rivaroxaban—an oral, direct Factor Xa inhibitor—in rats, dogs and humans. *Drug Metab. Dispos.*, (2009)
- LEVY, J. H.; DOUKETIS, J., et al. - Reversal agents for non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Nat. Rev. Cardiol.*, 15 (2018) 273.
- LU, G.; DEGUZMAN, F. R., et al. - A specific antidote for reversal of anticoagulation by direct and indirect inhibitors of coagulation factor Xa. *Nat. Med.*, 19 (2013) 446.
- MACKMAN, N. - Triggers, targets and treatments for thrombosis. *Nature*, 451 (2008) 914.

- MACKMAN, N.; TILLEY, R. E., et al. - Role of the extrinsic pathway of blood coagulation in hemostasis and thrombosis. *Arterioscler, Thromb. Vasc. Biol.*, 27 (2007) 1687-1693.
- MARQUES DA SILVA, P. - Velhos e Novos Anticoagulantes Orais. *Perspectiva Farmacológica. Rev. Port. Cardiol.*, (2012) 6-16.
- MENDELL, J.; TACHIBANA, M., et al. - Effects of food on the pharmacokinetics of edoxaban, an oral direct factor Xa inhibitor, in healthy volunteers. *J. Clin. Pharmacol.*, 51 (2011) 687-694.
- MENDELL, J.; ZAHIR, H., et al. - Drug-drug interaction studies of cardiovascular drugs involving P-glycoprotein, an efflux transporter, on the pharmacokinetics of edoxaban, an oral factor Xa inhibitor. *Am. J. Cardiovasc. Drug.*, 13 (2013) 331-342.
- MUECK, W.; KUBITZA, D., et al. - Co-administration of rivaroxaban with drugs that share its elimination pathways: pharmacokinetic effects in healthy subjects. *Brit. J. Clin. Pharmacol.*, 76 (2013) 455-466.
- PARASRAMPURIA, D. A.; MENDELL, J., et al. - Edoxaban drug-drug interactions with ketoconazole, erythromycin, and cyclosporine. *Brit. J. Clin. Pharmacol.*, 82 (2016) 1591-1600.
- PEROSPHERE, I. - **Study of Ciraparantag Administered to Volunteers Anticoagulated With Rivaroxaban, Measure Clotting Times Using WBCT** 2017. [Acedido a 30/08/2018]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03172910>
- PERZBORN, E.; ROEHRIG, S., et al. - Rivaroxaban: a new oral factor Xa inhibitor. *Arterioscler, Thromb. Vasc. Biol.*, 30 (2010) 376-381.
- PROGRAMA NACIONAL PARA AS DOENÇAS CÉREBRO-CARDIOVASCULARES - **Portugal - Doenças Cérebro-Cardiovasculares em números - 2017**. Lisboa: Direção-Geral da Saúde, 2017. [Acedido a 04/09/2018]. Disponível em: <https://www.dgs.pt/paginas-de-sistema/saude-de-a-a-z/programa-nacional-para-as-doencas-cerebro-cardiovasculares/relatorios-e-publicacoes.aspx>
- RAGHAVAN, N.; FROST, C. E., et al. - Apixaban metabolism and pharmacokinetics following oral administration to humans. *Drug Metab. Disp.*, (2008)
- RUFF, C. T.; GIUGLIANO, R. P., et al. - Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *The Lancet*, 383 (2014) 955-962.

- SAMAMA, M. M.; MARTINOLI, J.-L., et al. - Assessment of laboratory assays to measure rivaroxaban—an oral, direct factor Xa inhibitor. *Thromb Haemostasis*, 104 (2010) 815-825.
- SCHIELE, F.; VAN RYN, J., et al. - A specific antidote for dabigatran: functional and structural characterization. *Blood*, (2013) blood-2012-11-468207.
- SMITH, S. A.; TRAVERS, R. J., et al. - How it all starts: Initiation of the clotting cascade. *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol*, 50 (2015) 326-336.
- STANGIER, J.; RATHGEN, K., et al. - The pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatran etexilate, a new oral direct thrombin inhibitor, in healthy male subjects. *Brit. J. Clin. Pharmacol.*, 64 (2007) 292-303.
- SULLIVAN JR, D. W.; GAD, S. C., et al. - Nonclinical safety assessment of PER977: a small molecule reversal agent for new oral anticoagulants and heparins. *Int. J. Toxicol.*, 34 (2015) 308-317.
- TOMAIUOLO, M.; BRASS, L. F., et al. - Regulation of platelet activation and coagulation and its role in vascular injury and arterial thrombosis. *Intervent. Cardiol. Clin.*, 6 (2017) 1-12.
- VAKKALAGADDA, B.; FROST, C., et al. - Effect of rifampin on the pharmacokinetics of apixaban, an oral direct inhibitor of factor Xa. *Am. J. Cardiovasc. Drug.*, 16 (2016) 119-127.
- VAN GORP, R. H.; SCHURGERS, L. J. - New insights into the pros and cons of the clinical use of vitamin K antagonists (VKAs) versus direct oral anticoagulants (DOACs). *Nutrients*, 7 (2015) 9538-9557.
- VAN RYN, J.; STANGIER, J., et al. - Dabigatran etexilate—a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemostasis*, 104 (2010) 1116-1127.
- VERSTEEG, H. H.; HEEMSKERK, J. W., et al. - New fundamentals in hemostasis. *Physiol. Rev.*, 93 (2013) 327-358.
- WANG, L.; ZHANG, D., et al. - In vitro assessment of metabolic drug-drug interaction potential of apixaban through cytochrome P450 phenotyping, inhibition, and induction studies. *Drug Metab. Disp.*, (2009) dmd. 109.029694.
- WHAT-WHEN-HOW.COM - **Hemostasis and Its Regulation Part I** 2018. [Acedido a 20/06/2018]. Disponível em: <http://what-when-how.com/acp-medicine/hemostasis-and-its-regulation-part-1/>