



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Beatriz Maria Pinto Duarte

Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Terapêutica anticoagulante: Novos anticoagulantes orais” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação, da Dra. Maria Manuel Lima e da Professora Doutora Teresa Dinis apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Julho de 2019



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Beatriz Maria Pinto Duarte

Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Terapêutica anticoagulante: Novos anticoagulantes orais” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação da Dra. Maria Manuel Lima e da Professora Doutora Teresa Dinis, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Julho 2019

### **Declaração de Integridade**

Eu, Beatriz Maria Pinto Duarte, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2015221789, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Terapêutica anticoagulante: Novos anticoagulantes orais” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

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

Coimbra, 12 de julho de 2019.



(Beatriz Maria Pinto Duarte)

## Agradecimentos

Importa agradecer sempre a quem nos dá a mão, pois é o mínimo que podemos fazer.

Em primeiro lugar um agradecimento especial às minhas orientadoras, Professora Doutora Teresa Carmo Pimenta Dinis Silva e Dra. Maria Manuel Ramos dos Santos Lima por toda a disponibilidade e apoio prestado nesta etapa final.

Agradecer também a toda a equipa da farmácia Santo Estevão que tiveram sempre paciência e disponibilidade para me ensinarem e auxiliarem todas as situações.

Depois agradecer aos meus pais por me apoiarem sempre e nunca terem deixado de acreditar, vocês são os maiores, obrigado por tornarem tudo isto possível.

A todos os meus amigos os do Algarve, os de Coimbra, os de perto e os de longe. A eles que tantas vezes recorri quando as coisas ficavam pior. Eles que tanto me ensinaram neste tempo, eles que não me deixaram desistir e me levantaram sempre, para que pudesse chegar aqui. Eles que mesmo quando eu achava não ser possível me faziam acreditar. O eu profundo obrigado.

Á minha madrinha Rute que mesmo a tantos quilómetros de distância nunca deixou de me apoiar e esteve sempre presente mesmo que por vezes sem ser possível vê-la.

Por último agradecer a todos os meus colegas do café que tanto me ajudaram a crescer e ser mais firme, com eles aprendi que o espírito de equipa e a amizade superam até os dias mais negros.

No fim de contas o que levamos da vida é o amor, por isso obrigado a todos pelo vosso carinho e pelo vosso amor, sem vós nada disto seria possível.

“E, acima de tudo isto, revesti-vos do amor,  
que é o laço da perfeição.”

Colossenses 3:14

# Índice

## PARTE I

### Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária: Farmácia Santo Estevão-Ferrel

Introdução .....	7
Contextualização da farmácia.....	8
Organização do estágio.....	8
Análise SWOT .....	10
Pontos Fortes .....	10
Oportunidades .....	14
Ameaças .....	16
Pontos Fracos.....	16

## PARTE II

### Terapêutica anticoagulante: Novos anticoagulantes orais

Abreviaturas.....	19
Resumo: .....	20
Abstract: .....	21
Introdução .....	22
Hemostase.....	24
Hemostase primária .....	25
A coagulação sanguínea: Fatores de coagulação e formação de fibrina .....	27
Regulação da coagulação sanguínea .....	28
Fibrinólise.....	29

<b>Testes para avaliar a função hemostática.....</b>	<b>30</b>
<b>Tempo de Protrombina e Razão Internacional Normalizada.....</b>	<b>30</b>
<b>Tempo de Tromboplastina parcialmente ativada.....</b>	<b>31</b>
<b>Terapêutica Anticoagulante.....</b>	<b>32</b>
<b>Mecanismos de ação .....</b>	<b>33</b>
<b>Antagonistas da vitamina K.....</b>	<b>33</b>
<b>Novos anticoagulantes orais.....</b>	<b>34</b>
<b>Indicações terapêuticas dos anticoagulantes.....</b>	<b>35</b>
<b>Aspetos farmacocinéticos relevantes.....</b>	<b>36</b>
<b>Antagonistas da vitamina K.....</b>	<b>36</b>
<b>Novos anticoagulantes orais.....</b>	<b>37</b>
<b>Contraindicações mais relevantes dos novos anticoagulantes orais.....</b>	<b>38</b>
<b>Efeitos adversos mais relevantes dos novos anticoagulantes orais.....</b>	<b>39</b>
<b>Antídotos.....</b>	<b>42</b>
<b>Novos anticoagulantes orais versus antagonistas da vit. K.....</b>	<b>44</b>
<b>Importância da adesão à terapêutica .....</b>	<b>44</b>
<b>Transição terapêutica.....</b>	<b>46</b>
<b>Ensaio clínico.....</b>	<b>48</b>
<b>Conclusões e perspectivas futuras.....</b>	<b>52</b>
<b>Bibliografia.....</b>	<b>54</b>
<b>Anexos .....</b>	<b>59</b>
<b>Anexo 1- Procedimentos do Sifarma 2000.....</b>	<b>59</b>
<b>Anexo 2- Manipulado.....</b>	<b>64</b>
<b>Anexo 3- Promoção para a saúde: Campanha de prevenção da Hipertensão.....</b>	<b>71</b>
<b>Anexo 4- Promoção para a saúde: Apresentação da proteção solar às crianças da EBI de Ferrel.....</b>	<b>72</b>

# **PARTE I**

**Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária:  
Farmácia Santo Estevão-Ferrel**

## Introdução

No âmbito do plano curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas realizei uma das últimas etapas, o estágio curricular.

O modelo de estágio pelo qual optei foi o estágio em farmácia comunitária com a duração de 810 horas. Este foi realizado na farmácia Santo Estevão em Ferrel (Peniche) e teve início no dia 7 de janeiro e fim a 15 de junho sob a orientação da diretora técnica Dra. Maria Manuel Ramos dos Santos Lima.

Durante este tempo foi possível pôr em prática conceitos teóricos adquiridos ao longo do curso e aprender muitos outros. Tudo isto só foi possível graças à prontidão de toda a equipa, que desde o início se disponibilizaram com toda a rapidez e empenho à partilha de conhecimento e informação. Foi, sem dúvida, das experiências mais enriquecedoras de todo o meu percurso académico. Desenvolvi capacidades de comunicação e de resolução de problemas que vieram, não só contribuir para o meu desenvolvimento pessoal como vão ter um papel muito positivo enquanto futura farmacêutica.

Esta farmácia desempenha junto da população um forte papel informativo e de auxílio, pode considerar-se filosofia da farmácia: “o utente é responsável pelas suas escolhas no que à sua saúde diz respeito e por isso é importante informá-lo sobre todas as possibilidades de terapêutica, farmacológica ou não, e respetivas consequências, para que possa decidir com consciência sobre a sua própria saúde”.

Neste relatório será feita uma análise **SWOT** (Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats) relativamente ao estágio realizado. Assim, inclui uma reflexão sobre os pontos fortes, que contribuíram para um desenvolvimento positivo do conhecimento, os pontos fracos, que podem não ter de alguma forma contribuído para um progresso, as oportunidades e as ameaças detetadas no decorrer do estágio. Este tipo de análise tem como objetivo aproveitar as oportunidades, eliminar ou reduzir os pontos fracos, proteger-nos das ameaças e aumentar ou realçar os pontos fortes com o objetivo de aumentar a produtividade e rentabilidades do estágio curricular.

## Contextualização da farmácia

### Farmácia Santo Estevão

<b>Localização</b>	Ferrel
<b>Horário de funcionamento</b>	9h-13h; 14h-20h (Segunda a Sexta) 9h-14h (Sábados e Feriados) Tem também serviço de disponibilidade através do 967487335
<b>Propriedade</b>	Dra. Maria Manuel Lima
<b>Direção técnica</b>	Dra. Maria Manuel Lima
<b>Farmacêuticos</b>	Dra. Maria Manuel lima
<b>Técnicos</b>	Mónica Santos Margarida Ferreira Digna Brilha

## Organização do estágio

Segundo o código deontológico da ordem dos farmacêuticos o ato farmacêutico engloba diversas atividades, de entre as quais se destaca, para o exercício da profissão farmacêutica na farmácia de oficina:

“a) Desenvolvimento e preparação da forma farmacêutica dos medicamentos; (...)

e) Preparação, controlo, seleção, aquisição, armazenamento e dispensa de medicamentos de uso humano e veterinário e de dispositivos médicos em farmácias abertas ao público, serviços farmacêuticos hospitalares e serviços farmacêuticos privativos de quaisquer outras entidades públicas e privadas; (...)

g) Interpretação e avaliação das prescrições médicas;

h) Informação e consulta sobre medicamentos de uso humano e veterinário e sobre dispositivos médicos, sujeitos e não sujeitos a prescrição médica, junto de profissionais de saúde e de doentes, de modo a promover a sua correta utilização;

i) Acompanhamento, vigilância e controlo da distribuição, dispensa e utilização de medicamentos de uso humano e veterinário e de dispositivos médicos;

k) Colheita de produtos biológicos, execução e interpretação de análises clínicas e determinação de níveis séricos; (...)"

Nos primeiros dois meses de estágio a atividade realizada centrou-se, sobretudo, na alínea e), ou seja, no armazenamento, aquisição e seleção de medicamentos e dispositivos médicos. Durante este tempo tive oportunidade de aprender o funcionamento do programa *Sifarma 2000*<sup>®</sup>, através da realização de trabalho de “*backoffice*”. Este início permitiu-me conhecer o local de armazenamento dos medicamentos, dispositivos médicos e produtos de dermocosmética. Para além disso, também tive oportunidade de ir realizando um *dossier* com as características mais importantes dos produtos de venda livre, organizados por indicação terapêutica. Isto permitiu-me conhecer melhor os produtos não sujeitos a receita médica facilitando e agilizando o processo de atendimento. Este documento foi posteriormente discutido com a diretora técnica.

Realizei também procedimentos específicos para o funcionamento do programa *Sifarma 2000*<sup>®</sup> em diversas situações e também em específico nas dispensas mensais ao lar de solidariedade social de Ferrel. Estes procedimentos seguem também no Anexo I.

Findado este período de adaptação, novas tarefas foram sendo incumbidas, nomeadamente o atendimento ao balcão, realização de testes bioquímicos como determinação de glicémia, colesterol e medições de tensão arterial bem como respetivo aconselhamento perante os valores obtidos.

A partir daí os meus dias foram divididos entre receção\envio de encomendas, gestão devoluções, atendimento ao balcão, reposições de *stocks* e execução de montras e lineares.

## Análise SWOT

Uma análise SWOT é uma técnica de planeamento de objetivos e delineação de estratégias. Visa aproveitar as oportunidades, eliminar ou reduzir os pontos fracos, identificar as ameaças para que seja possível contorná-las e, por último, realçar ou aumentar os pontos fortes. Tudo isto com a principal finalidade de aumentar o desempenho e aprendizagem durante o período de estágio. Segue abaixo um gráfico com a identificação dos principais pontos inseridos em cada uma das categorias da análise SWOT.

### Pontos Fortes

#### 1. Localização

Este é um parâmetro que inseri em dois pontos da análise SWOT. Considero um ponto forte pois Ferrel é uma zona turística, mas também é uma freguesia com uma população envelhecida, o que significa que tive oportunidade de contactar com distintas situações que me permitiram pôr em

prática diversos conhecimentos técnicos e científicos e aumentar o nível de aprendizagem, uma vez que cada situação é diferente uma da outra. Quanto mais se pratica, mais se aumenta o nível de conhecimento e, maior será a probabilidade de sermos bons profissionais.

1. Localização
2. Organização do estágio
3. Autoconstrução com o erro
4. Envolvência de toda a equipa
5. Diversidade de tarefas
6. Tipo de conhecimentos transmitidos
7. Ideologia adotada
8. Variedade de serviços

#### 2. Organização do estágio

Tal como descrito detalhadamente acima, o estágio foi segmentado por etapas. Assim, considero este um ponto forte, pois permitiu que o estágio fosse harmonioso, uma vez que antes de começar a fazer atendimento ao balcão passei por múltiplas tarefas que me permitiram conhecer melhor os locais de armazenamento dos medicamentos, suplementos, produtos de dermocosmética e dispositivos médicos seus usos e indicações. Também o trabalho de “backoffice” ajudou a que tivesse um maior entendimento do funcionamento do *Sifarma 2000*<sup>®</sup>, o representou uma enorme vantagem, pois aquando da chegada ao balcão foi mais fácil realizar os atendimentos, permitindo eliminar um dos fatores de “medo” no atendimento.

Para além disso, o facto de ter realizado as medições e aconselhamento na determinação da glicémia, colesterol total e tensão arterial, permitiu que fosse interagindo e conhecendo

alguns utentes da farmácia, mesmo antes de ir para o balcão. Senti que isso contribuiu positivamente para que os utentes acabassem por depositar um pouco mais de confiança do que a primeira vez que contactavam comigo, pois aí pareciam sempre mais desconfiados e resistentes à informação que transmitiam e recebiam, revelando constrangimento e falta de confiança.

Como tive oportunidade de estudar a composição detalhada de cada dos produtos de venda livre, no momento do aconselhamento ao balcão senti maior segurança e certeza no que dispensar ao utente e, para além disso, como não estive muito tempo a observar o atendimento das colegas, esse estudo permitiu que, para escolher o produto mais indicado à situação, me focasse nas informações recolhidas levando à criação de uma opinião própria e não incutida sobre os produtos de venda livre disponíveis para venda nesta farmácia. É perceptível que o espírito de opinião e procura de informação sobre os produtos disponíveis é um ponto que adquire grande importância nesta equipa.

Mais no fim do estágio fui entendendo alguns processos de negociação e a importância da venda de dados itens para a subsistência da farmácia, contudo sempre visando a necessidade do utente e o seu bem-estar. Ou seja, embora vender dada seleção de produtos sejam importantes para a farmácia, o primeiro foco é sempre o utente e o seu bem-estar, devendo considerar-se todos os fatores que a ele dizem respeito (sejam eles de origem socioeconómica, culturais, etiológicos e outros).

Em suma, o modo de organização do estágio permitiu que a sua realização fosse adequada ao ritmo do estagiário, pois cada um leva o seu tempo na aquisição de informação e competências técnica permitindo uma melhor consolidação de toda a informação.

### **3. Autoconstrução com o erro**

Este parâmetro representou um ponto forte e também uma oportunidade, isto porque o erro nunca foi visto pelas colegas e diretora técnica como um processo negativo, mas sim como uma oportunidade de progredir e melhorar. Os erros cometidos ao longo do estágio, foram sendo apontados à medida que iam ocorrendo, evitando a progressão do mesmo bem como me deixava mais alerta para a recorrência desses erros.

Assim, este parâmetro representou um ponto forte na medida que não me senti intimidada na realização de tarefas e uma oportunidade para que pudesse diminuir as fontes de erro. Enquanto estagiária, foi muito importante a identificação dos erros para que fosse possível evoluir e melhorar a minha prestação durante o estágio.

#### **4. Envolvência de toda a equipa**

Nesta farmácia, toda a equipa é envolvida nos processos de negociação e na passagem de informação com os restantes colegas. Por exemplo, se há alguma situação acerca de algum utente que seja importante todos saberem para ficarem alerta, essa informação passa por toda a equipa.

Nos processos de negociação, a opinião de cada uma foi tida em conta para a decisão da compra dos produtos. Com o intuito de rentabilizar o negócio da farmácia e apenas adquirir os produtos mais requeridos ao balcão. Além disso, os conhecimentos dos processos de negociação permitiram um maior entendimento dos produtos mais rentáveis para a farmácia, levando a que no momento da venda facilitasse a escolha no produto a dispensar ao utente.

Concluindo, ter toda a equipa informada é uma mais valia pois na falha de alguém todos sabiam como agir em qualquer situação.

Um dos casos práticos da envolvimento de toda a equipa e no qual tive a oportunidade de intervir encontra-se descrito a seguir:

O senhor F., utente regular da farmácia que tem um transtorno psiquiátrico, na mesma semana levou duas caixas de Haldol<sup>®</sup>, uma caixa deste antipsicótico deveria durar-lhe para pelo menos um mês. Quando se detetou esta irregularidade, procedeu-se á informação de toda a equipa para que todos ficassem mais atentos e não lhe dispensasse mais nenhuma caixa. Em seguida tentamos chegar junto da família para averiguar o que se havia passado, mas sem sucesso. A única solução foi na visita seguinte do utente á farmácia inquiri-lo sobre a posologia por ele realizada e detetar possíveis falhas. Neste caso prático entendemos a importância de toda a equipa estar informada para a realização de um bom seguimento do utente/doente e atendimento mais exclusivo, garantindo muitas vezes a saúde e bem-estar do utente.

#### **5. Diversidade de tarefas**

Como já referido anteriormente, foram várias as tarefas desempenhadas ao longo do estágio, que envolveram o percurso do medicamento, desde a sua entrada na farmácia até à saída no ato de venda, e também processos administrativos e de gestão necessários ao correto funcionamento da farmácia. Esta pluralidade de tarefas fez com que aprendesse, não só acerca dos medicamentos (sujeitos e não sujeitos a receita médica), suplementos, dispositivos médicos, produtos de beleza, como também a regularizar notas de crédito, fechar o receituário do mês, processos de negociação com fornecedores e gestão de stocks.

Considero este um ponto forte na medida em que, futuramente, terei algumas ferramentas no caso de me ser incumbida alguma função desse tipo no decorrer da minha atividade profissional.

## **6. Tipo de conhecimentos transmitidos**

O conhecimento científico de cada produto existente na farmácia foi um ponto de enorme importância pois só assim pude perceber sobre segurança e eficácia de cada produto. Neste estágio, fui sempre incentivada à procura de informação fidedigna sobre o que vendia. Este é um ponto forte na medida em que permite garantir a qualidade e eficácia dos medicamentos e outros produtos dispensados ao utente.

## **7. Ideologia**

Nesta farmácia, a informação transmitida ao utente assume um papel muito importante. A diretora técnica, desde o primeiro dia, solicitou que fosse transmitida toda a informação pertinente ao utente, para que este possa decidir conscientemente sobre a sua saúde.

Neste sentido, a ideologia praticada é um ponto forte pois leva a necessidade de formação contínua e permitiu que os conhecimentos adquiridos ao longo do mestrado integrado em ciências farmacêuticas tivessem um papel mais ativo no desempenho das funções em farmácia comunitária.

## **8. Variedade de serviços**

A variedade de serviços assumiu um ponto forte na medida em que desenvolveu mais capacidades profissionais. Futuramente, enquanto profissional, como já tive contacto com diversas tarefas será mais fácil integrar outra equipa. Para além disso, desenvolver várias tarefas em simultâneo requer um maior sentido de organização sendo necessário priorizar tarefas e realizá-las segundo uma ordem, permitindo o desenvolvimento de “*softkills*”.

## Oportunidades

### 1. Formações nas mais diversas áreas

Durante todo o tempo de estágio fui tendo a oportunidade de frequentar formações nas mais diferentes áreas nomeadamente: gemoterapia, suplementação da gama Bioactive, formações sobre

produtos homeopáticos da Boiron, formações na área da gestão e atendimento ao utente, oferecida pela rede Elofarma, na qual a farmácia está inserida, também foram ministradas diversas formações de dermocosmética, sobretudo respeitantes a novos produtos que iam saindo no mercado das diferentes marcas trabalhadas pela farmácia e formações da Krka na área da veterinária e doença venosa crónica.

Estas formações permitiram um acréscimo das “*softskills*” pois a informação recebida foi de carácter prático-científico e isto permite um maior e melhor conhecimento dos produtos, sobretudo os não sujeitos a receita médica bem como técnicas de venda e atendimento que não se lecionam durante o Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF).

Considero isto uma oportunidade na medida que permitiu uma melhoria de conhecimentos práticos que foram uma mais valia para as funções de atendimento ao balcão.

### 2. Progressão e crescimento

Na farmácia Santo Estevão todos têm a oportunidade de progredir e incrementar o seu valor. Tal como referido acima, foram várias as formações fornecidas pela farmácia. Ou seja, há uma constante preocupação pela formação dos funcionários onde é estimulado o crescimento e progressão pessoal. Esta é, sem dúvida, uma arma para melhorar as funções desempenhadas por cada elemento da equipa.

### 3. Decisões em equipa

Uma oportunidade de mostrar o nosso conhecimento é cooperar em decisões, pois cada elemento tem a sua própria opinião e a integração da informação de todos em conjunto pode resultar numa mais valia, tanto em negociações como em decisões no auxílio ao doente.

Assim, considere este ponto como uma oportunidade porque permitiu que utilizasse os conceitos adquiridos ao longo do curso bem como adquirir novos conhecimentos transmitidos pela experiência de longa data de toda a equipa.

1. Formações nas mais diversas áreas
2. Progressão e crescimento
3. Decisões em equipa
4. Entender o processo de negociação
5. Realização de manipulados
6. Possibilidade de realizar projetos

#### **4. Entender o processo de negociação**

Nos tempos modernos, uma farmácia é vista como um mero negócio e quem a gere tem uma enorme tarefa para estar atualizado com as novidades do mercado, mas também para garantir que o stock destes novos produtos é escoado para não haver prejuízo financeiro.

Embora este fosse um processo de maior dificuldade para mim, considero uma oportunidade importante que me foi fornecida para a minha formação profissional enquanto futura farmacêutica de oficina.

#### **5. Realização de manipulados.**

Nos dias que correm já poucas farmácias realizam manipulados e preparados magistrais, seja porque cada vez mais a indústria colmata as falhas nas diferentes necessidades terapêuticas seja pelo custo e tempo requeridos para um a realização de um manipulado. Assim, a possibilidade de realizar um manipulado foi sem dúvida um *update* no meu currículo. A informação do manipulado encontra-se descrita no Anexo 2.

#### **6. Possibilidade de realizar projetos**

Segundo o artigo 9º do código deontológico da ordem dos farmacêuticos: “O farmacêutico é um agente de saúde, cumprindo-lhe executar todas as tarefas que ao medicamento concernem, todas as que espeitam às análises clínicas ou análises de outra natureza de idêntico modo suscetíveis de contribuir para a salvaguarda da saúde pública e todas as ações de educação dirigidas á comunidade no âmbito da promoção para a saúde.”

Sendo o farmacêutico um agente de saúde pública, durante o estágio tive a possibilidade de realizar ações de sensibilização junto da população. Como tal, iniciei este trabalho com dois projetos: uma apresentação sobre o sol e a proteção solar (anexo 4) para a escola básica e integrada da localidade e uma ação acerca da prevenção da hipertensão. Embora esta última ainda não tenha sido realizada, o seu planeamento encontra-se explicado no Anexo 3.

Neste estágio, além do serviço exercido dentro da farmácia comunitária, tive a possibilidade de realizar e planear projetos de promoção para a saúde fora da mesma, representando uma oportunidade de um novo desafio.

## Ameaças

### 1. Idade/falta de experiência

O facto de ser a mais nova da equipa, e de possuir um crachá identificativo com o nome “estagiária” levou a que, sobretudo no início do atendimento ao balcão, os utentes não demonstrassem confiança ao serem atendidos por mim, preferindo mesmo ser atendidos pelas colegas. Creio que esta falta de confiança se verificou, sobretudo, devido ao facto de os utentes já conhecerem as restantes colegas há mais tempo e como tal, sentirem maior à vontade para a partilha da sua vida pessoal.

Contudo, este ponto representou uma ameaça apenas no início, pois com o decorrer do estágio os utentes começaram a depositar maior confiança em mim e no meu trabalho.

A minha presença começou lentamente a deixar de ser estranha, e cada vez mais as pessoas vinham á procura de um conselho acabando por aceitar o meu.

1. Idade/falta de experiência.

## Pontos Fracos

### 1. Espaço físico

O espaço da farmácia é muito restrito, o que não permite a existência de muitas montras. Assim, este acabou por ser um obstáculo para a realização de mais ações pois, devido à elevada afluência, não foi possível dispensar muito espaço para as ações.

Neste sentido, o espaço físico disponível na zona de atendimento foi um ponto fraco pois não possibilitou grande mudança das montras bem como de lineares, nem permitiu que fossem feitas ações de sensibilização mais frequentemente.

### 2. Entender processos de negociação

Além de uma oportunidade, considerei um ponto fraco pois não tinha nenhuma noções de gestão nem de economia, o que dificultava o entender dos processos negociais. Assim, considero este um ponto a melhorar no decorrer do percurso académico pois é uma mais valia para aqueles, que passam pela farmácia comunitária.

### 3. Localização

A Farmácia Santo Estevão está localizada numa freguesia chamada Ferrel. Esta pertence ao distrito de Leiria e concelho de Peniche.

1. Espaço físico  
2. Entender os processos de negociação  
3. Localização

Esta pequena freguesia conta com apenas cerca de 2500 habitantes. E esta situada entre a Serra d'El-Rei e o Baleal, zona turística conhecida sobretudo pelo surf. Um pouco mais longe fica a pequena vila de Óbidos e a cidade de Caldas da Rainha.

Olhando para a localização desta farmácia de oficina, pode entender-se que mais do que uma farmácia que atende os utentes “frequentes”, que correspondem aos habitantes da freguesia também tem os forasteiros, pessoas que estão apenas de passagem.

O tipo de utentes é bastante variado e para cada um deles é muito importante adaptar o atendimento. De um modo exclusivo, deve adaptar-se uma postura de atendimento para satisfazer as necessidades de quem estamos a atender utilizando todo o conhecimento científico e técnico que possuímos.

Para além de um ponto forte, a localização constituiu também um ponto fraco ao longo do estágio. O facto de se localizar perto de uma zona turística fez com que a farmácia tivesse bastante afluência e diversas situações. Assim, a grande movimentação fez, com que muitas vezes não fosse possível fazer um raciocínio claro ao longo do atendimento, levando a decisões mais precipitadas.

# **PARTE II**

## **Monografia**

**Terapêutica anticoagulante: Novos anticoagulantes orais**

## Abreviaturas

**aPTT:** Tempo de Tromboplastina parcialmente ativado, *do inglês Activated Partial Thromboplastin Time*

**AVK:** Antagonistas da Vitamina K

**Clcr:** Clearance da creatinina

**DAC:** Doença arterial coronária

**DAP:** Doença Arterial Periférica

**EMA:** Agência Europeia do Medicamento, *do inglês European Medicines Agency*

**EP:** Embolismo Pulmonar

**FA:** Fibrilhação auricular

**FT:** Fator tecidual

**HBMM:** Heparinas de Baixa Massa Molecular

**INR:** Razão Internacional Normalizada, *do inglês International Normalized Ratio*

**ISI:** *International Sensitive Index*

**IV:** Intravenoso

**NACO's:** Novos Anticoagulantes Orais

**PRI:** Preparação de Referência Internacional

**RCM:** Resumo das Características do Medicamento

**SCA:** Síndrome Coronário Agudo

**TEV:** Tromboembolismo Venoso

**t-PA:** Ativador do Plasminogénio do tipo tecidual, *do inglês tissue plasminogen activator*

**TP:** Tempo de Protrombina

**TM:** Trombomodulina

**TVP:** Trombose Venosa Profunda

**TFPI:** Inibidor do fator tecidual, *do inglês Tissue factor pathway inhibitor*

**u-PA:** Ativador do Plasminogénio do tipo urocinase, *do inglês urokinase-type plasminogen activator*

## Resumo

O surgimento da varfarina, enquanto medicamento anticoagulante, veio solucionar em parte a profilaxia e o tratamento do tromboembolismo venoso. É uma terapia barata, porém tem desvantagens que são a necessidade de monitorização e o risco de hemorragia. A terapêutica anticoagulante foi facilitada pela descoberta e desenvolvimento dos novos anticoagulantes orais. Estes representam uma nova solução terapêutica, além de não necessitar de testes de monitorização, têm revelado menos efeitos hemorrágicos. Porém é fulcral, mais do que na terapêutica convencional com recurso à varfarina, uma elevada adesão à terapêutica, pois as consequências da não adesão são bem mais gravosas do que com a varfarina.

Esta nova terapia não é elegível para todos os indivíduos. Para a sua utilização devem considerar-se todos os fatores relacionados com o doente para se realizar uma escolha criteriosa e direcionada da terapêutica anticoagulante em doentes de risco.

O custo elevado, a curto prazo, continua a ser o grande motivo da não adesão. Mas quando se estuda os efeitos a longo prazo e se entendem as verdadeiras vantagens desta nova terapêutica em comparação com a varfarina, verifica-se que o benefício supera o custo.

Por fim, importa ressaltar que a limitação quanto à existência de antídotos também começa a ser ultrapassada, uma vez que o dabigatrano já tem antídoto aprovado. E o apixabano e o rivaroxabano têm antídoto desenvolvido e aprovado, até à data, apenas nos Estados Unidos. Isto permite aumentar a segurança no uso dos novos anticoagulantes orais.

Posto isto, importa conhecer as características de cada um dos anticoagulantes para se poder fazer um melhor ajuste da terapêutica.

### **Palavras-Chave:**

Coagulação sanguínea; antagonistas da vitamina K; varfarina; novos anticoagulantes orais; dabigatrano; rivaroxabano; apixabano; edoxabano; eficácia; segurança; antídotos.

## Abstract

The emergence of warfarin as an anticoagulant drug partially resolved the prophylaxis and treatment of venous thromboembolism. It is a cheap therapy, but has its disadvantages, the need for monitoring or the risk of bleeding, this therapy was facilitated by the introduction of new oral anticoagulants. These represent a new therapeutic solution, in addition to not requiring monitoring tests have revealed fewer bleeding effects. However, it is more important than in conventional therapy with warfarin that get a high adherence to therapy, because the consequences of non-compliance imply far more severe consequences than in warfarin.

This new anticoagulant therapy is not eligible for all patients. For the use of this therapy, all factors related to the patient should be considered in order to make a judicious and targeted choice of anticoagulant therapy in patients at risk.

The high cost, in the short term, remains the major reason for non-adherence. But, once studied the long-term effects and understands the true advantages of this new therapy compared to warfarin, it turns out that the benefit outweighs the cost.

Finally, it should be noted that the limitation of antidote also begins to be exceeded, since dabigatran already has an approved antidote. Apixaban and rivaroxaban have an antidote developed, but only approved for use in the United States. This fact increases safety in the use of new oral anticoagulants.

Having said this, it is important to know the characteristics of each anticoagulant in order to make a better adjustment of the therapeutic choice.

### **Key word:**

Coagulation; vitamin K antagonists; warfarin; new oral anticoagulants; dabigatran; rivaroxaban; apixaban; edoxaban; safety: efficiency; antidotes.

## Introdução

A ocorrência de distúrbios na coagulação sanguínea pode ter duas consequências: hemorragias ou formação de trombos. Considerando a temática desta monografia interessa-nos considerar apenas os distúrbios relativos à excessiva atividade coagulante que leva ao aparecimento de doenças tromboembólicas. Doentes com probabilidade de desenvolver doença tromboembólica necessitam de terapêutica que ajude a controlar a coagulação sanguínea. Este grupo de doentes precisa de uma solução para o controlo na coagulação sanguínea. Os anticoagulantes surgiram na sequência dessa necessidade.

A varfarina foi o primeiro anticoagulante a ser descoberto e sintetizado, quando em 1920 uma “epidemia” atingiu o gado de Northern nos Estados Unidos da América causando hemorragias fatais. Agricultores e químicos decidiram então trabalhar em conjunto para verificar a causa deste acontecimento e rapidamente descobriram que os campos de pasto eram ricos em trevo doce (*Melilous alba* e *M. officinalis*) que continha um “fator hemorrágico” [3,3'-metilenebis(4-hidroxicumarina) ou dicumarol] responsável pela redução da protrombina. Esta evidência permitiu, após vários estudos, perceber que a administração do dicumarol inibe a formação de quantidades normais de protrombina e a regeneração da vitamina K necessárias ao normal funcionamento da coagulação.<sup>1,2</sup> Esta coincidência foi o marco da terapêutica anticoagulante oral.<sup>1,3</sup>

Posteriormente surgiram outros anticoagulantes orais que ainda correntemente são designados por novos anticoagulantes orais (NACO's), o que permitiu melhorar a terapêutica dos doentes suscetíveis à trombose, diminuindo os riscos acarretados pela varfarina.<sup>4,5</sup>

Os novos anticoagulantes vieram tornar mais cómoda a terapêutica, por não necessitarem de medições constantes dos indicadores de coagulação sanguínea. Apresentam uma margem terapêutica mais alargada traduzindo-se num menor risco hemorrágico e mais rápido início de ação. Contudo o facto de quase nenhum ter antídoto representa um obstáculo a esta nova abordagem terapêutica.<sup>6,7</sup>

Os anticoagulantes orais existentes até ao momento dividem-se em dois grupos, os antagonistas da vitamina K (varfarina e acenocumarol) e os novos anticoagulantes orais (Apixabano, Dabigatrano, Rivaroxabano e Edoxabano).

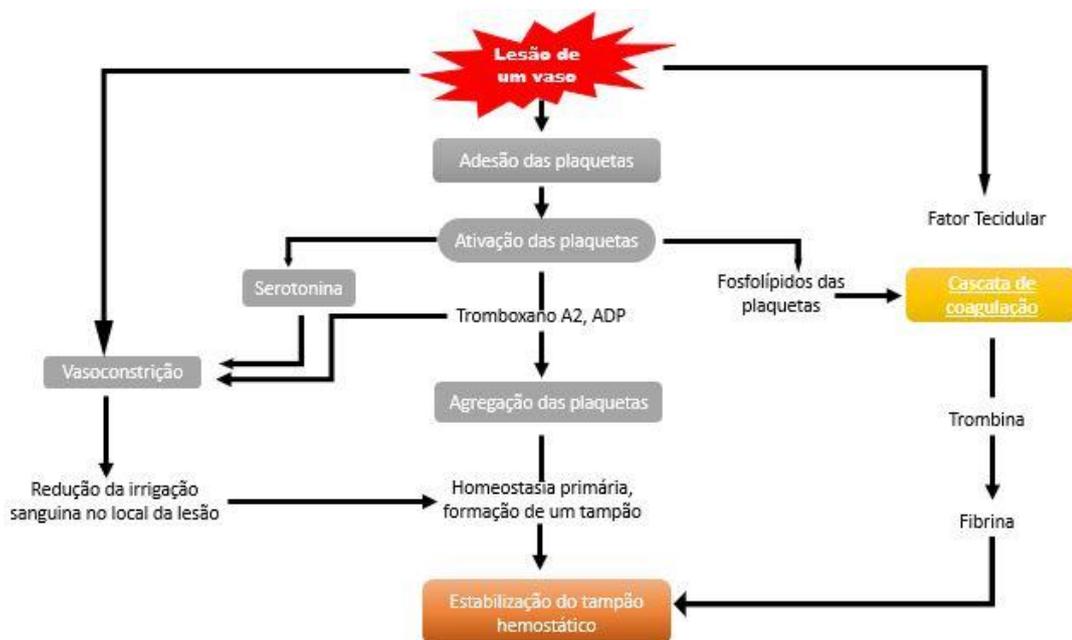
Num estudo realizado pelo Infarmed verificou-se que em 2015, dos anticoagulantes prescritos em Portugal, (≈51,3%) correspondiam aos novos anticoagulantes orais.<sup>8</sup> Estes valores demonstraram uma mudança de paradigma no que diz respeito à prescrição da terapêutica anticoagulante.<sup>9</sup>

Com a presente monografia pretende-se compreender alguns dos principais pontos referentes à terapêutica com os diferentes anticoagulantes orais, bem como conceitos essenciais subjacentes à sua utilização, vantagens e desvantagens e cuidados a prestar ao doente no sentido de permitir a melhor eficácia terapêutica, contribuindo assim para uma melhor apreciação dos seus reais efeitos.

## Hemostase

O sangue é um fluido vital, pelo papel que desempenha no organismo. Posto isto, importa perceber os mecanismos subjacentes, após a lesão de um vaso sanguíneo, para permitir que este importante constituinte permaneça no organismo e não haja extravasamento excessivo. Ao conjunto de eventos que acontece praticamente em simultâneo, após a lesão de um vaso sanguíneo chama-se hemostase.

A hemostase é um processo no qual a parede do vaso sanguíneo, as plaquetas em circulação e os fatores de coagulação são componentes determinantes para gerar uma resposta correta (Figura 1).<sup>10</sup> Um mecanismo rápido e eficiente para parar uma hemorragia é essencial. Porém também são necessários mecanismos que impeçam uma resposta exagerada na formação do coágulo. São diversos os fatores envolvidos na resposta à lesão de um vaso sanguíneo tal como demonstra a figura 1.<sup>11</sup> Todos eles contribuem para o controlo da hemorragia, organizando-se numa sequência de reações: resposta vascular, com a constrição do vaso lesado; hemostase primária, com a formação do trombo plaquetário; hemostase secundária, com a formação do coágulo de fibrina e inibidores da coagulação e fibrinólise para a limitação do coágulo e posterior degradação.



**Figura 1** - Representação esquemática do envolvimento dos vasos sanguíneos, plaquetas e coagulação sanguínea na hemostase após lesão de um vaso. Adaptado de referência <sup>11</sup>.

## Hemostase primária

Imediatamente após a lesão de um vaso ocorre a constrição do mesmo, sendo este espasmo vascular produzido por reflexos do sistema nervoso e agentes químicos. A endotelina é um potente vasoconstritor libertado pelo endotélio e a bradicinina contribui para o aumento da permeabilidade vascular e contração da musculatura lisa. A serotonina induz localmente uma vasoconstrição, mas quando libertada em grandes quantidades apresenta um efeito vasodilatador ao nível da circulação sistémica, promovendo uma diminuição da pressão arterial.<sup>12</sup>

A hemóstase primária compreende três reações: adesão, ativação e agregação de plaquetas. As plaquetas circulam livremente no sangue e estão constantemente em renovação sendo as primeiras células a migrar após lesão de um vaso, são um dos primeiros mediadores da hemostase.<sup>10,11</sup>

Quando ocorre uma lesão num vaso sanguíneo o endotélio é destruído e o tecido conjuntivo fica exposto. Poucos segundos após a lesão tem início a formação do trombo plaquetário, de inequívoca importância na restrição da perda de sangue através dos capilares, pequenas arteríolas e vénulas lesadas. Uma vez encontrado este local, as plaquetas emitem numerosos pseudópodes que lhes permite aumentar a área de superfície e formar uma rede complexa com a fibrina para estabelecimento do coágulo.<sup>11</sup>

Através da ativação primária por vários agonistas da coagulação há a indução de um sinal intracelular que leva à libertação do conteúdo dos grânulos alfa das plaquetas que vão intervir na formação de um agregado plaquetar estável.<sup>11,12</sup>

A adesão ao colagénio dos tecidos é facilitada pela glicoproteína Ia (GpIa) presente na superfície das plaquetas.<sup>11,12</sup> As glicoproteínas IIb e IIIa são essenciais para a fixação das plaquetas. Juntamente com o fator de von Willebrand e o fibrinogénio vão promover a adesão plaquetária ao subendotélio vascular e a agregação das plaquetas, acontecimentos necessários à imobilização das plaquetas no local da lesão.<sup>11</sup> Após a adesão das plaquetas à parede do vaso lesado, a membrana plasmática invagina para o interior da plaqueta formando um sistema canicular que permite uma superfície mais reativa. Nesta os fatores de coagulação serão seletivamente absorvidos e o conteúdo dos grânulos é libertado.<sup>11</sup>

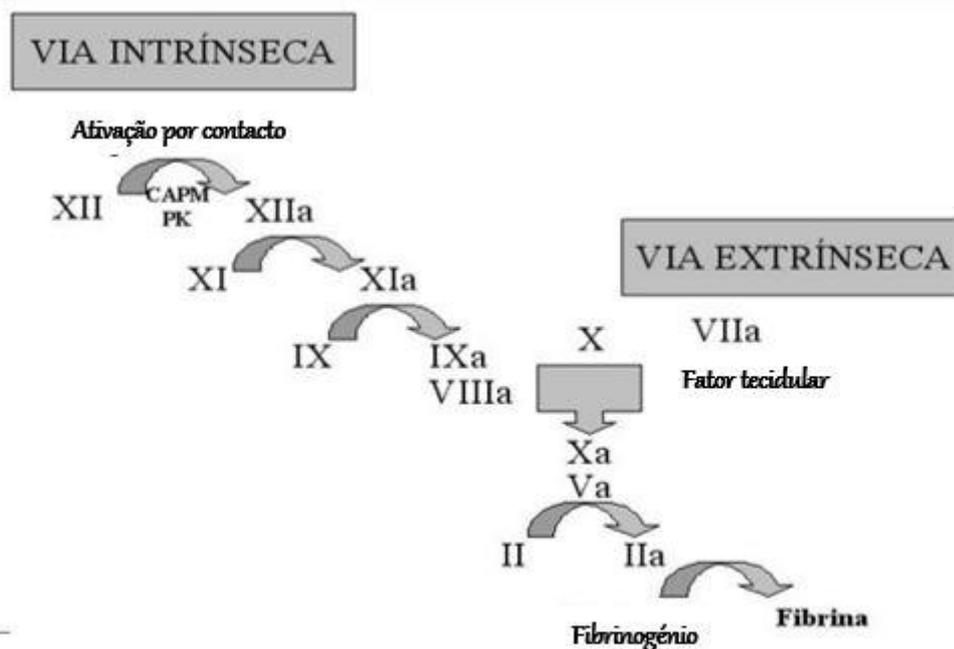
**Tabela 1** - Fatores de coagulação e respetivas funções (Adaptado de referência<sup>12</sup>).

Fator	Principais Funções
Fibrinogénio (I)	Formação do coágulo.
Pró-trombina (II)	Precursor da trombina; ativa os fatores I, V, VIII XIe XIII e a Proteína C e plaquetas.
Fator tecidual (III)	Presente em várias células, epiteliais e gliais; pode ser expresso por monócitos e macrófagos; co-fator de VIIa.
ão Cálcio (IV)	Cofator de algumas reações, facilitando a ligação dos fosfolípidos a fatores de coagulação.
Pró-acelerina (V)	Cofator do complexo X-protrombinase
Pró-convertina (VII)	Liga-se ao fator tecidual formando o complexo VIIa/FT/Ca <sup>2+</sup> ; é dependente da vitamina K.
Fator anti-hemofílico (VIII)	Cofator da formação do complexo IXa/VIIIa/fosfolípidos/Ca <sup>2+</sup> .
Fator Christmas (IX)	Ativa o fator X: forma o complexo IXa/VIIIa/fosfolípidos/Ca <sup>2+</sup> .
Fator Stuart-Prower (X)	Complexa o fator protrombinase com o fator V que ativa a pró-trombina.
Precursor da tromboplastina (XI)	Ativa o fator IX.
Fator de Hageman (XII)	Ativa a pré-caliceína, o fator XI e VII.
Fator estabilizador da Fibrina (XIII)	Catalisa a formação de ligações peptídicas entre as moléculas de fibrina, transformando-a em fibrina insolúvel.
pré-caliceína (XIV)	Ziminogéneo da serina protease.
Fator Fitzgerald- HMWK (XV)	Cofator

## A coagulação sanguínea: Fatores de coagulação e formação de fibrina

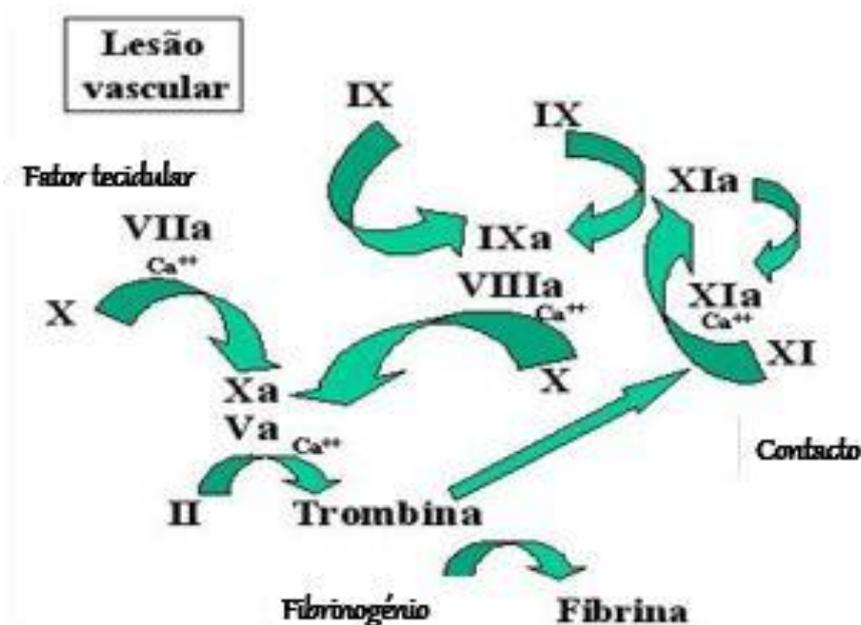
A coagulação sanguínea é a formação da fibrina no local da lesão endotelial que permite a manutenção da integridade vascular. A formação da fibrina envolve interações complexas entre os fatores de coagulação e os seus cofatores. Fatores esses que se encontram descritos na Tabela I. Os fatores são proteínas que circulam na forma inativa na corrente sanguínea e apenas são ativadas se necessário, ou seja na presença de um estímulo.<sup>3</sup> Alguns deles, para que possam exercer a sua função na cascata de coagulação, têm de sofrer uma mudança pós-tradução (gama carboxilação dos resíduos de ácido glutâmico) dependente da vitamina K.<sup>12</sup> É neste passo do processo que o primeiro anticoagulante oral (varfarina, antagonista da vitamina K) descoberto atua.

A cascata da coagulação é uma sequência de reações cujo objetivo final é a formação de fibrina insolúvel que confere consistência ao coágulo. A cascata tem tradicionalmente sido dividida em duas vias distintas, a via intrínseca e a extrínseca que culminam na formação do fator X ativo (Xa), que juntamente com o fator V levam à formação de trombina que por proteólise converte o fibrinogénio em fibrina.<sup>10,12</sup> Esta visão clássica da coagulação sanguínea (Figura 2) está espelhada nos testes de coagulação *in vitro* e é particularmente útil para a sua compreensão, no entanto, não é assim que acontece *in vivo*.



**Figura 2** - Esquema da cascata de coagulação proposto na década de 1960, com a divisão do sistema de coagulação em duas vias. CAPM;cinogénio de alto pesomoléculo, PK: Pré-calicreína.(Adaptado de referência<sup>10</sup>).

Muito genericamente, a formação da trombina *in vivo* depende de três complexos enzimáticos pró-coagulantes, que envolvem fatores da coagulação, fosfolípidos membranares, essencialmente da membrana das plaquetas, e iões cálcio. O processo da coagulação inicia-se com a exposição do sangue a componentes que normalmente não estão no interior do vaso sanguíneo –fase de iniciação- que leva à formação de pequenas quantidades de trombina que ativa cofatores da coagulação (fator V e fator VIII) que por sua vez levam a uma ativação mais robusta do fator X e conseqüentemente de formação de trombina –fase de amplificação- (Figura3).



**Figura 3** - Visão atualizada da coagulação sanguínea. Diferentes reações que ocorrem em superfícies de membrana. (Adaptado de referência<sup>10</sup>).

### Regulação da coagulação sanguínea

Nas reações de coagulação, brevemente descritas anteriormente, tem de haver um equilíbrio perfeito entre os componentes que estimulam e os que inibem o processo, quer para não haver hemorragias, quer para não haver formação de trombos. As proteases responsáveis pela ativação de fatores de coagulação são reguladas por proteínas inibitórias (que funcionam como anticoagulantes naturais) sendo as de maior relevância fisiológica, o inibidor do fator tecidual (TFPI), a proteína C, a proteína S e por fim a antitrombina.<sup>10</sup>

O inibidor do fator tecidual (TFPI) liga-se e inibe o complexo fator VIIa\FT que converge na formação de fator Xa, (fase de iniciação ou via extrínseca).

Outro processo de inibição da coagulação é o da proteína C (serina protease dependente da vitamina K), que é ativada após ligação da trombina à trombomodulina (TM-recetor endotelial). Esta proteína inibe a coagulação, inativando os fatores Va e VIIIa por clivagem. Este processo é potenciado pela proteína S que funciona como cofator não enzimático nesta reação de inativação.<sup>10,11</sup>

A antitrombina, produzida no fígado, é o inibidor primário da trombina, embora exerça efeito inibitório sobre outras enzimas da coagulação (fatores IXa, Xa e XIa). Por exemplo, acelera a clivagem do complexo fator VIIa/FT á semelhança de TFPI. A ação inibitória da AT é potenciada pela heparina produzida intrinsecamente nos basófilos e células endoteliais.<sup>3,10</sup>

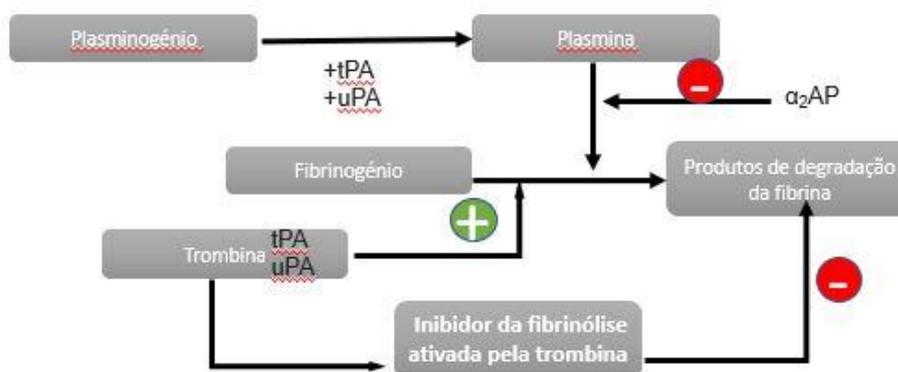
### Fibrinólise

A fibrinólise é o processo enzimático da degradação da fibrina mediado pela plasmina e catalizado pelo ativador do plasminogénio do tipo tecidual(t-PA) ou pelo ativador do plasminogénio do tipo urocinase(u-PA), ambos responsáveis pela ativação da plasmina a partir do plasminogénio (Figura 4).<sup>10,12</sup>

A plasmina é uma serina protease ativa que degrada não só a fibrina como o fibrinogénio, fator V e VII.<sup>10</sup>

Numa situação fisiológica esta reação de formação de plasmina é altamente específica para a fibrina, pois a sua função é a remoção do excesso de fibrina, o que significa que é uma reação localizada e restrita ao local da formação da fibrina, local da lesão vascular.<sup>10,12</sup>

A inibição do sistema fibrinolítico dá-se por inibidores específicos do ativador do plasminogénio como exemplo o inibidor da fibrinólise ativado pela trombina como representado na Figura 4.<sup>10</sup>



**Figura 4** - Esquema geral da fibrinólise e sua regulação. (Adaptado de referência <sup>12</sup>).

## Testes para avaliar a função hemostática

Nas terapêuticas anticoagulantes convencionais é importante a monitorização do processo da coagulação para se garantir que o doente não está nem hiper nem hipo coagulado. Torna-se fulcral haver um estreito controlo dos parâmetros de coagulação.<sup>13</sup>

Os testes de *screening* normalmente utilizado para controlo da terapêutica anticoagulante oral são a razão internacional normalizada e o tempo de tromboplastina parcialmente ativada.<sup>11,13</sup>

### Tempo de Protrombina e Razão Internacional Normalizada

O tempo de protrombina (TP), avalia os fatores VII, X e V, protrombina e fibrinogénio. Este teste foi utilizado durante mais de 40 anos como o principal para monitorização dos efeitos anticoagulantes da varfarina.

Para se determinar o TP é necessário adicionar ao plasma, tromboplastina e cálcio para que se inicie a coagulação. O resultado deste teste são os segundos necessários para que ocorra a formação da fibrina.<sup>11,13</sup>

A qualidade da tromboplastina influencia o valor final deste teste. Isto impede uma avaliação homogénea entre os diferentes lotes de tromboplastina utilizados, o que não permite fazer comparações de valores.

Como solução a esta limitação, expressa-se este tempo, segundo uma razão, designada de razão internacional normalizada (INR), que permite a normalização desta medida.<sup>14,15</sup>

Foi introduzido pela Organização Mundial de saúde, no início dos anos 80 e permitiu uma normalização dos valores do TP.

O INR é calculado segundo a seguinte expressão:

$$INR = \left( \frac{TP_{do\ paciente}}{TP_{normal\ médio}} \right)^{ISI}$$

O ISI (International Sensitive Index) foi desenvolvido para que se considerasse a qualidade da tromboplastina. Este índice resulta da relação da tromboplastina comercial usada com a Preparação Internacional de Referência (PRI) que permite aferir as tromboplastinas de diferentes tipos e origens.

Para este efeito, um extrato muito ativo do cérebro humano foi designado como a primeiro PRI e um fator de correção, o ISI foi desenvolvido para correlacionar a sensibilidade das preparações comerciais de tromboplastina à preparação de referência internacional. Por definição, o índice de sensibilidade internacional da primeira preparação de referência internacional é de 1.0. Um reagente com índice de sensibilidade internacional baixo vai aumentar a precisão analítica do tempo de protrombina permitindo um melhor ajuste da terapêutica anticoagulante.<sup>13,16</sup>

Na determinação da razão normalizada internacional há fatores a considerar por poderem interferir nos resultados: fatores de origem pré-analítica, como por exemplo a colheita e armazenamento das amostras ou aspetos relacionados com os pacientes; fatores analíticos como o tipo de tromboplastina ou a instrumentação e fatores pós analíticos, relativos ao cálculo do INR.<sup>13,14</sup>

### **Tempo de Tromboplastina parcialmente ativada**

O tempo de tromboplastina parcialmente ativado (aPTT), avalia os factores XII, XI, IX, VIII, X, V, II, I. Este teste efetua-se por adição de um fator de contacto, como por exemplo o caulino, fosfolípidos e cálcio ao plasma. Um aPTT normal é de aproximadamente 30 a 40 segundos que corresponde ao tempo médio necessário entre a adição do cálcio e a coagulação sanguínea.

A razão internacional normalizada é o teste mais amplamente usado para o controle da função hemostática em doentes sujeitos a terapia com um antagonista da vitamina K. Contudo, para perceber o efeito anticoagulante dos NACO's, utiliza-se essencialmente o tempo de tromboplastina parcialmente ativada.

## Terapêutica Anticoagulante

Os estados de hipercoagulação decorrem de várias situações patológicas e resultam do predomínio dos mecanismos procoagulantes sobre os anticoagulantes. Estas situações propiciam a formação de trombos que podem causar obstrução parcial ou total da circulação sanguínea. A consequência deste evento é o comprometimento no fornecimento de sangue aos órgãos e tecidos. Daqui surge a necessidade do uso de anticoagulantes na prática clínica.<sup>17</sup>

O primeiro anticoagulante a ser descoberto, em 1916, foi a heparina. Esta é mal absorvida ao nível do intestino devido à elevada carga negativa da molécula bem como à elevada carga do tecido epitelial, por isso é administrada por via intravenosa ou subcutânea.

A heparina liga-se e aumenta a habilidade da antitrombina de inibir várias proteases da coagulação, particularmente a trombina e os fatores X e IX ativados. Considerando que o âmbito da presente monografia é o estudo dos anticoagulantes orais, este não será um tema explorado.<sup>18</sup>

Anos mais tarde foram descobertos os antagonistas da vitamina K, de entre os quais se destacam a varfarina e o acenocumarol. Segundo um estudo realizado pelo infarmed entre 2000 e 2013 a varfarina era o anticoagulante mais utilizado em Portugal, contudo num estudo publicado no ano corrente verifica-se uma mudança de paradigma na utilização desta classe terapêutica. Mesmo antes da introdução dos novos anticoagulantes orais no mercado farmacêutico português, o acenocumarol não apresentava grande expressão, razão pela qual não será muito explorado neste trabalho.<sup>9,19,20</sup>

Os novos anticoagulantes orais surgiram como uma alternativa aos antagonistas da vitamina K (AVK), tentando combater as suas desvantagens, nomeadamente, elevado risco hemorrágico, lento início de ação, estreita margem terapêutica, metabolismo variável e dependente do citocromo P 450 e elevado número de interações.

Os NACO's além de revelarem uma razão eficácia/segurança superior aos antagonistas da vitamina K têm uma farmacocinética e farmacodinâmica mais previsíveis e vantajosas, uma janela terapêutica mais alargada, menor número de interações com fármacos e alimentos e menor risco hemorrágico. Quando comparados com os AVK têm na ótica do utilizador uma grande mais valia. O facto de não necessitarem de monitorização contínua do processo de coagulação sanguínea nem necessitar de ajuste de doses é a maior das vantagens. Porém têm uma desvantagem, que é, à exceção do dabigatrano, não possuírem antídoto aprovado.<sup>7,21-24</sup>

Estes novos anticoagulantes inibem seletivamente um dos fatores de coagulação. Até ao momento existem duas classes, os inibidores diretos do fator Xa- o apixabano, o rivaroxabano e o edoxabano- e inibidores diretos da trombina- o dabigatran.<sup>7,25</sup>

## Mecanismos de ação

### Antagonistas da vitamina K

A vitamina K é lipossolúvel e necessária à síntese de diferentes fatores de coagulação (II, VII, IX e X), assim como de proteínas com função anticoagulante, as proteínas C e S. Funciona como coenzima na carboxilação de resíduos de ácido glutâmico, numa reação catalizada por uma carboxilase (gama-glutamil-carboxilase), que permite que as proteínas dependentes de vitamina K se tornem biologicamente ativas.

Durante a reação de carboxilação a vitamina K (forma reduzida, hidroquinona) é oxidada (epóxido), sendo a sua redução dependente de um epóxido redutase tal como esquematizado na Figura 5.<sup>5,26</sup>

Os antagonistas da vitamina K inibem a epóxido redutase, comprometendo a regeneração da vitamina K e consequentemente a ativação dos fatores de coagulação dependentes da vitamina K.<sup>24</sup>

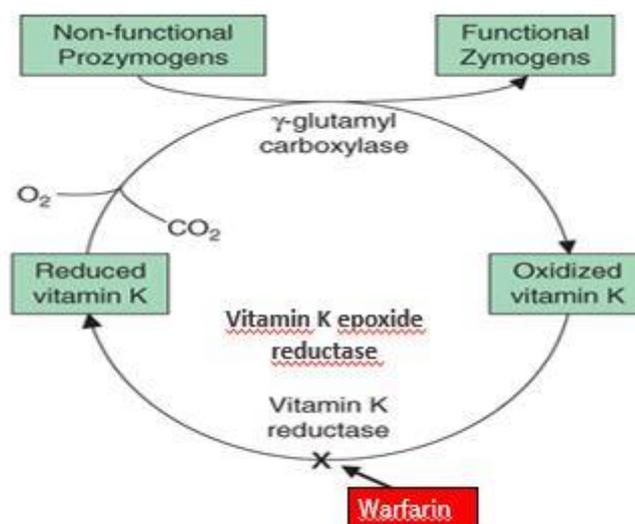


Figura 5 - Ciclo da vitamina K. (Adaptado de referência <sup>27</sup>).

## **Novos anticoagulantes orais**

Contrariamente aos antagonistas da vitamina K que atuam por inibição de vários fatores de coagulação, os novos anticoagulantes orais inibem apenas um fator de coagulação.<sup>5,24,26</sup>

### Inibidor direto da trombina

O dabigatrano é o único inibidor direto da trombina administrado oralmente. Inibe diretamente a trombina por ligação ao local ativo, inativando quer a trombina livre quer a trombina ligada à fibrina. É administrado sobre a forma de pró-farmaco, o dabigatrano etexilato. Este é rapidamente convertido por hidrólise, catalizada por esterases presentes no plasma e no fígado, na sua forma ativa, o dabigatrano. A absorção desta molécula é facilitada por meio ácido, razão pela qual a formulação do comprimido contém ácido tartárico. Quando ativo, o dabigatrano é um inibidor potente e direto da trombina sendo reversível e competitivo.<sup>33</sup>

Como a trombina converte o fibrinogénio em fibrina, contribuindo para a estabilização do coágulo. Facilmente se entende que o dabigatrano ao ligar-se de forma seletiva ao domínio ativo da trombina vai inibir a formação da fibrina, interrompendo a cascata de coagulação. Desta forma, desempenha o seu efeito anticoagulante, prevenindo a formação de trombos.<sup>7,23,28</sup>

### Inibidores diretos do fator Xa

De um modo semelhante ao dabigatrano, o apixabano, o edoxabano e o rivaroxabano inibem o fator Xa. Os três fármacos são inibidores reversíveis diretos, potentes, altamente seletivos deste fator responsável pela ativação da protrombina. Estes compostos e ligam-se ao fator Xa, bloqueando a cascata de coagulação e *in vitro* podem ser avaliados tanto pela via intrínseca como extrínseca, ou seja, através do tempo de tromboplastina parcialmente ativada ou pelo INR, respetivamente. Nenhum deles tem efeitos comprovados na inibição da agregação plaquetar.<sup>7,23,29-32</sup>

## Indicações terapêuticas dos anticoagulantes

São três as indicações principais aprovadas pela Agência Europeia do Medicamento (EMA):

- 1- Prevenção do tromboembolismo venoso (TEV) em doentes adultos submetidos a artroplastia eletiva da anca ou joelho.
- 2- Tratamento e prevenção da Trombose Venosa Profunda (TVP) e Embolismo Pulmonar em adulto.
- 3- Prevenção do acidente vascular cerebral e embolismo sistémico em doentes com fibrilhação auricular não valvular com um ou mais fatores de risco tais como AVC ou acidente isquémico transitório prévio.<sup>7,23,25,28-31,33</sup>

No caso da varfarina, dependendo da indicação terapêutica a que se destina estão estabelecidos diferentes valores de referência para a razão internacional normalizada.

Para os novos anticoagulantes, a dose diária de cada fármaco administrada vai depender da(s) indicação(ões) a que se destinam. Por exemplo, o Rivaroxabano 2,5 mg é indicado em coadministração com antiagregantes (ácido acetilsalicílico, clopidogrel, ticlopidina) na prevenção do evento aterotrombótico em adultos, após Síndrome Coronário Agudo (SCA) com os biomarcadores cardíacos de lesão elevados. Em coadministração apenas com ácido acetilsalicílico é usado para a prevenção do evento aterotrombótico em adultos com Doença Arterial Coronária (DAC) ou Doença Arterial Periférica (DAP) sintomática com alto risco de eventos isquémicos.<sup>24</sup>

## Aspetos farmacocinéticos relevantes

### Antagonistas da vitamina K

Para melhor se compreender os regimes posológicos e importância da adesão à terapêutica, bem como outros aspetos da prática clínica na utilização desta terapêutica anticoagulante é necessário conhecer a farmacocinética de cada fármaco. Abaixo apresenta-se uma tabela com os aspetos farmacocinéticos mais relevantes de cada um dos antagonistas da vitamina K.

**Tabela 2** Tabela representativa das propriedades farmacocinéticas consideradas mais relevantes dos AVK's. Esta tabela foi construída recorrendo à informação científica contida nos resumos das características dos medicamentos abaixo mencionados.<sup>5,24,26</sup>

	<b>Varfine® (varfarina)</b>	<b>Sintrom® (acenocumarol)</b>
<b><math>t_{1/2}</math>(h)</b>	37	8-11
<b>Tempo para a <math>C_{máx}</math></b>	2-8h após administração de uma dose.	1-3h após administração de uma dose.
<b>Ligação a proteínas plasmáticas%</b>	≈99% principalmente à albumina	97,7% principalmente à albumina
<b>Tipo de excreção</b>	Urinária e Fecal	60% sofre excreção renal, dos quais 0,12 a 0,18% são excretados inalterados 29% nas fezes
<b>Biodisponibilidade</b>	≈100% da dose administrada em mistura racémica (isómeros R- e S-) independentemente da via de administração	60% da dose administrada (em mistura racémica dos enantiómeros R (+) e S (-))
<b>Local de metabolização</b>	Fígado (ambos os isómeros)	(6- e 7- hidroxilação dos dois enantiómeros); Citocromo P1A2 e P2C19

## Novos anticoagulantes orais

Os novos anticoagulantes orais têm características farmacocinéticas distintas. É por isso necessário conhecê-las para melhor se ajustar um regime terapêutico, individualizado ao utente. Abaixo segue a tabela com as características mais importantes para a compreensão de alguns aspetos explorados mais adiante.

**Tabela 3** Tabela representativa das propriedades farmacocinéticas consideradas mais relevantes dos NACO's. Para os valores apresentados foram considerados indivíduos normais, sem risco acrescido (p.e.: nos doentes insuficientes hepáticos ou renais, os valores desta tabela poderão diferir).<sup>24,28-32,34,35</sup>  
Nota 1: A absorção é maximizada se tomado conjuntamente com uma refeição.<sup>24</sup>

	<b>Apixabano</b>	<b>Rivaroxabano</b>	<b>Edoxabano</b>	<b>Dabigatrano</b>
<b>t<sub>1/2</sub>(h)</b>	12	5-9 em jovens 11-13 em idosos	10-14	11
<b>C<sub>máx</sub></b>	3-4 horas após ingestão	2-4 horas após ingestão	1-2 horas após ingestão	0,2-2 horas após ingestão
<b>Excreção renal%</b>	27	33	50	85
<b>Ligação às proteínas plasmáticas%</b>	87	92-95	55 in vitro	34-35
<b>V<sub>d</sub>(L)</b>	21	50	107	60-70 (distribuição tecidual moderada)
<b>Biodisponibilidade</b>	50%	66% <sup>1</sup>	7.2%	6%
<b>Tipo de terapia</b>	<i>Bi-diário</i>	<i>Bi-diário</i>	<i>Dose única diária</i>	<i>Bi-diário</i>
<b>Local de metabolização</b>	CYP3A4	CYP3A4	CYP3A4	CYP3A4

## **Contraindicações mais relevantes dos novos anticoagulantes orais**

O objetivo da terapêutica anticoagulante é evitar a formação de trombos sem que exista risco hemorrágico.

Dado o seu mecanismo de ação e indicações terapêuticas é perceptível que todos os novos anticoagulantes são contraindicados em hemorragias ativas com significância clínica ou em indivíduos com risco hemorrágico acrescido como por exemplo úlceras duodenais, ou doença hepática associada a coagulopatia.<sup>28-31</sup> De igual forma não há indicação para o uso concomitante de dois anticoagulantes orais de nova geração, por aumentar o risco hemorrágico.<sup>28-31</sup>

A terapêutica com rivaroxabano está também contraindicada em doentes com doença arterial coronária ou doença arterial periférica, que estejam medicados com ácido acetilsalicílico e tenham sofrido um acidente vascular cerebral hemorrágico ou lacunar prévio, ou qualquer outro acidente vascular.<sup>30</sup>

O rivaroxabano e edoxabano estão também desaconselhados na gravidez e aleitamento.<sup>30,31</sup>

Por último, dado que grande parte da excreção dos novos anticoagulantes ocorre por via renal, como referido na tabela 3, é de elevada importância o estudo da função renal. É por isso importante, perante os sinais clínicos, compreender quais são os doentes candidatos à terapêutica com os novos anticoagulantes e qual a posologia adequada a cada um deles. Em doentes com insuficiência renal, há um risco acrescido de acumulação de fármaco o que se vai traduzir no aumento do risco hemorrágico nestes doentes. Desta forma, mediante a avaliação dos parâmetros renais, poderá adaptar-se a utilização do anticoagulante. Contudo os estudos realizados com os novos anticoagulantes em doentes com insuficiência renal não são conclusivos devido à população utilizada nestes estudos não ter significância estatística.<sup>22</sup>

No que respeita à função renal, pode afirmar-se que, sendo o dabigatrano o que sofre maior excreção renal não deverá ser usado por doentes com clearance da creatinina (CICr) inferior a 30 mililitros por minuto. Para todos os outros exclui-se a utilização quando a CICr é inferior a 15 mililitros por minuto. É por isso de extrema importância a monitorização dos parâmetros indicadores da função renal durante o tratamento com estes anticoagulantes.

Nos Estados Unidos apenas o apixabano pode ser usado em doentes com insuficiência renal.

Para além dos valores da CICr devem considerar-se outros fatores, tais como a idade, (indivíduos com idade superior a 65 anos em que exista aumento das concentrações de fármaco e área sobre a curva em cerca de 32 por cento não deve considerar-se o uso dos novos anticoagulantes; indivíduos mais velhos têm maior taxa de insuficiência renal, isto significa que podem ter maior acumulação do fármaco, ~~assim~~ e dada a farmacocinética o aumento da concentração do fármaco leva ao aumento da área sob a curva do perfil farmacocinético do mesmo, não sendo portanto, aconselhável a utilização destes NACO's nestes indivíduos), medicação concomitante, peso, função hepática e fatores socioeconómicos. Isto permite uma decisão mais consciente e informada na escolha do tipo de terapêutica anticoagulante.<sup>3,23,30</sup>

Por último estão também contraindicados com o uso de indutores da CYP3A4 ou da glicoproteína-p (gp-P), pois estes diminuem a concentração do anticoagulante (Tabela 3). Se forem usados inibidores dos mesmos aumenta a concentração do anticoagulante. Esta temática será explorada mais detalhadamente aquando das interações farmacológicas.<sup>24,30</sup>

## **Efeitos adversos mais relevantes dos novos anticoagulantes orais**

As hemorragias (epistaxis, hemorragias cutâneas, ou do trato gastrointestinal, hematomas, hemorragias oculares, hemorragias do trato urogenital e hemorragias após procedimentos médicos) são o efeito adverso mais frequente e comum aos quatro novos anticoagulantes Este é o efeito secundário mais relevante por se associar a taxas de mortalidade mais elevadas.

Ainda assim, há efeitos adversos em cada um dos novos anticoagulantes que devem ser mencionados, por terem taxas de ocorrência frequentes, ou seja, que têm uma frequência entre uma em cada cem pessoas e uma em cada dez. Isto significa que os doentes sujeitos às terapêuticas anticoagulantes com estes novos anticoagulantes orais deverão estar alertas para o aparecimento de algum destes efeitos colaterais. É nesses efeitos adversos que nos vamos concentrar nos próximos parágrafos.

Assim, no dabigatrano destaca-se a diminuição da concentração de hemoglobina e alterações nos testes da função hepática.<sup>28</sup>

No apixabano as náuseas têm sido referidas, para além das hemorragias e hematomas, como um efeito adverso frequente.<sup>29</sup>

O edoxabano e o rivaroxabano parecem ser os que têm mais efeitos secundários descritos como frequentes. O rivaroxabano registou também anemia, tonturas, cefaleias, hipotensão, dores gastrointestinais, dispepsia, vômitos, obstipação e aumento das transaminases. O Edoxabano leva a trombocitopenia, cefaleias, dor abdominal, náuseas, bilirrubina e gama-glutamyltransferase aumentadas, alterações das provas hepáticas e prurido como efeitos adversos mais frequentes no uso deste fármaco.

Grande parte destes efeitos secundários estão relacionados com o mecanismo de ação e com a farmacocinética de cada fármaco.

## **Interações mais relevantes no contexto clínico dos novos anticoagulantes orais**

Os antagonistas da vitamina K têm um elevado número de interações quer com alimentos, quer com outros fármacos, o que constitui uma barreira ao uso desta terapêutica.

Tal como dito anteriormente uma das vantagens dos novos anticoagulantes orais é o reduzido número de interações, melhorando o seu uso relativamente à terapêutica anticoagulante clássica com a varfarina e acenocumarol, contudo estas também existem e têm alguma significância clínica, por isso é necessário conhecê-las para um uso seguro da nova terapêutica anticoagulante.<sup>24</sup>

Todos os novos anticoagulantes sofrem efluxo pela glicoproteína-P após absorção no intestino. Esta glicoproteína é uma bomba de efluxo dependente de ATP que promove a saída de compostos do interior da célula, transportando-os através da membrana e permitindo a sua eliminação e pode ainda estar envolvida na clearance renal. Isto pode levar a uma inibição competitiva do novo anticoagulante o que se traduz em aumentos plasmáticos da concentração de novo anticoagulante oral.<sup>21,24</sup>

O uso de edoxabano conjuntamente com inibidores da glicoproteína-P, por exemplo ciclosporina, droderona, eritromicina, ou cetaconazol, leva ao acréscimo das concentrações do anticoagulante. Se tal ocorrer é necessário o ajuste de dose deste para que o mesmo não se acumule. O contrário também ocorre, indutores da glicoproteína- P utilizados em simultâneo com o edoxabano levam à diminuição da sua concentração. O mesmo efeito verifica-se nos outros novos anticoagulantes.<sup>21,24,32</sup>

A eliminação hepática do rivaroxabano e apixabano é feita pela CYP3A4, por isso quaisquer inibidores ou indutores desta enzima do citocromo P terão influência na concentração plasmática destes dois anticoagulantes. Esta enzima é responsável por inativar

toxinas e xenobióticos tornando mais fácil a sua eliminação e está presente sobretudo no fígado e intestinos. Os seus indutores vão aumentar a velocidade de metabolização de todos os compostos que sejam metabolizados por esta enzima (são exemplos: rifampicina, fenitoina, carbamazepina, fenobarbital). Também os inibidores (são exemplos: cetoconazol, itraconazol, ritonavir, claritromicina) desta enzima levam à acumulação de anticoagulante, contribuindo para o aumento do risco hemorrágico.<sup>21,24</sup>

A utilização de antiagregantes plaquetares e anti-inflamatórios não esteróis em conjunto com os novos anticoagulantes pode também contribuir para o aumento do risco hemorrágico.<sup>21,22,24,32</sup>

Em suma, ainda que apresentem interações, os novos anticoagulantes têm menos interações que os antagonistas da vitamina K e as que existem são mais facilmente monitorizadas.

## Antídotos

Como já foi referido anteriormente uma das grandes limitações dos novos anticoagulantes é a falta de antídotos rápidos e eficazes que possam ser utilizados em caso de hemorragia.

Ao contrário da varfarina cujo antídoto é um complexo com fator IV e protrombina que rapidamente revertem o efeito anticoagulante desta ou, se não for necessária uma reversão tão rápida pode utilizar-se plasma fresco congelado. A vitamina K seria também uma boa solução, mas levaria mais de 24 horas a restabelecer o INR para valores normais, e por isso há necessidade de utilizar um complexo concentrado de protrombina (fatores II, VII, IX, X), 50 unidades dos fatores IX por Kg/peso corporal ou (se não houver concentrado disponível) plasma fresco congelado, para que haja um restabelecimento mais rápido da razão internacional normalizada.<sup>24</sup>

No que diz respeito aos antídotos dos novos anticoagulantes, apenas o dabigatrano contém antídoto desenvolvido e aprovado. Em 2015 a agência europeia do medicamento aprovou o idarucizumab (Praxbind<sup>®</sup>), que é um fragmento de anticorpo monoclonal humanizado que consegue reverter o efeito anticoagulante do dabigatrano etexilato minutos após a sua administração. Esta molécula é produzida por tecnologia de DNA recombinante em células do ovário de Hamsters Chineses. Este medicamento é de uso exclusivo hospitalar, apresentando-se sob a forma de solução injetável ou para perfusão.<sup>7,36,37</sup>

Geralmente é administrado numa única dose, porém pode ponderar-se a administração de segunda dose em caso de recorrência hemorrágica com relevância clínica em que os tempos de coagulação se encontrem prolongados ou caso se verifique hemorragia potencialmente fatal ou se for necessária uma segunda intervenção de urgência.<sup>37</sup>

Este fármaco liga-se com elevada afinidade ao dabigatrano, uma afinidade cerca de 300 vezes mais potente do que a da ligação do dabigatrano à trombina. Daqui resulta um complexo, idarucizumab-dabigatrano que tem elevada velocidade de ligação, mas lenta na quebra da mesma, isto significa que se forma um complexo muito estável, neutralizando os efeitos anticoagulantes do dabigatrano.<sup>37</sup>

Existe outro antídoto o andexanet alfa (Ondexxya) direcionado para o rivaroxabano e apixabano que até ao momento só se encontra aprovado nos Estados Unidos, tendo esta aprovação ocorrido em maio do ano passado. À semelhança do anterior, é uma proteína recombinante que atua ligando-se fortemente aos inibidores diretos do fator Xa orais,

apixabano e rivaroxabano no sangue. Como resultado, neutraliza o efeito anticoagulante desses inibidores.<sup>38,39</sup>

A agência europeia do medicamento através do comité dos medicamentos para uso humano está a estudar a introdução deste medicamento no mercado europeu tendo já emitido dois pareceres, um em fevereiro e outro em março deste ano, sobre este medicamento recomendando a aprovação condicional deste antídoto.<sup>38,40</sup>

O edoxabano é, dos novos anticoagulantes orais, o que ainda não tem antídoto específico desenvolvido, provavelmente por ser o que foi mais recentemente introduzido no mercado.<sup>7</sup>

## **Novos anticoagulantes orais versus antagonistas da vitamina K**

A anticoagulação oral foi revolucionada pelo aparecimento destes novos anticoagulantes que são administrados em doses fixas orais, sem necessitarem de monitorização dos indicadores da coagulação. Estes novos anticoagulantes revelaram uma diminuição das hemorragias intracranianas comparativamente à varfarina.<sup>24</sup>

Os novos anticoagulantes foram desenhados para superar as limitações da varfarina, e para serem no mínimo tão eficazes quanto esta.

### **Importância da adesão à terapêutica**

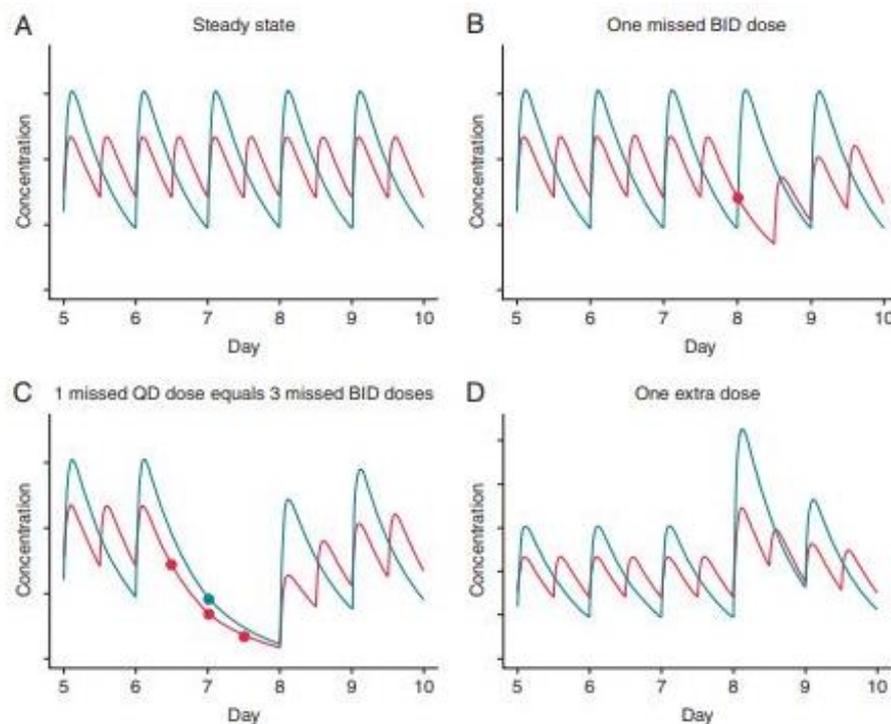
A eficiência terapêutica da varfarina depende do controlo apertado da razão internacional normalizada. Contudo alguns estudos demonstram que apenas uma minoria dos pacientes, sob terapêutica com AVK apresentam um INR entre 2 e 3 demonstrando falta de controlo na terapêutica anticoagulante.<sup>41</sup>

A utilização dos novos anticoagulantes orais tem revelado melhorias no que toca à adesão terapêutica, sobretudo pela comodidade no tratamento. Porém serão precisos mais estudos observacionais para melhor verificar essa adesão, uma vez que não há testes específicos para a medição dos novos anticoagulantes orais.<sup>6</sup>

A varfarina tem um mecanismo de ação lento no que diz respeito ao aparecimento (início) e ao desaparecimento do efeito anticoagulante, contrariamente a estes novos fármacos cujo tempo de meia vida é de cerca de 10 a 14 horas tal como referido na tabela 3.<sup>5,25,26</sup>

O efeito anticoagulante decai rapidamente no caso de esquecimento da toma, ao contrário do que acontece com a varfarina.<sup>22</sup>

A simulação das consequências da não adesão quer em uma quer em duas tomas diárias estão representadas nos gráficos abaixo. A linha azul é a representação farmacocinética da toma de um NACO em dose única diária. A linha vermelha considera um NACO administrado bidariamente. O gráfico A representa o perfil farmacocinético em tomas contínuas e sem falhas. Os outros gráficos mostram diferentes tipo de não adesão á terapêutica e suas consequências.



**Figura 6-** Administração de dose única diária versus administração bidiária: diferença entre dose administrada e o impacto biológico previsível. Diferentes níveis de não aderência em cada regime posológico levam a níveis de exposição ao “risco” diferentes. Estes gráficos ilustram o perfil farmacocinético de uma dose X administrada uma vez ao dia e a dose X/2 administrada duas vezes ao dia, para um fármaco com tempo de meia vida de 12 horas e com um  $T_{máx}$  de 3 horas. (A) a relação pico-vaie é muito mais pequena para administração bidiária do que administração em dose única diária. (B) A concentração após uma única falha numa posologia bidiária (ponto vermelho) é semelhante ao expectável da concentração de dose única diária, isto sugere que uma única falha num regime posológico bidiário pode não ser do ponto de vista terapêutico crítico. (C) Farmacologicamente a falha numa única dose diária num regime de dose única diária (ponto azul) equivale à falha em 3 doses consecutivas num regime bidiário (ponto vermelho). (D) Toma de uma dose extra resulta num pico muito maior para a dose única diária do que em regimes posológicos bidiários. (Gráficos retirados da referência <sup>42</sup>)

No gráfico A está representada a farmacocinética de um novo anticoagulante com  $t_{1/2}$  de 12h em administração bidiária, e observa-se que o  $T_{máx}$  ocorre 3 horas após a toma. A linha vermelha representa a concentração de fármaco em regime bi-diário e a linha azul a concentração do fármaco em regime de dose única diária. No gráfico B está simulada a falha numa toma, representada pelo ponto vermelho. Nota-se que desde esse ponto a concentração de fármaco decresce ao longo do tempo, o que significa que o doente deixa de estar anticoagulado eficazmente representando um risco acrescido para a ocorrência de tromboembolismo.

A falha de uma única dose em regime bidiário leva a concentração do fármaco para valores sub-terapêuticos no organismo, aumentando o risco tromboembólico, contudo não é terapêuticamente tão crítico. Pelo contrário se considerarmos a falha na toma de um NACO com apenas uma administração diária, as consequências já são mais gravosas. Esta falha equivale a um esquecimento de 3 tomas consecutivas, gráfico C, num novo anticoagulante oral com

administração bidiária, levando a um aumento exponencial no risco de tromboembolismo venoso.<sup>42</sup>

Também a duplicação de dose nos novos anticoagulantes representa um risco, pois eleva a concentração do fármaco para valores sobreterapêuticos, sobretudo em regimes de uma dose diária. Isto traduz-se num grande aumento de risco hemorrágico, ver gráfico D em que a linha vermelha é regime bidiário e a azul o regime único diário.<sup>21,42</sup>

O grande problema da não adesão é o facto de os doentes partirem do pressuposto que se encontram hipocoagulados quando na realidade não o estão.<sup>21,22,42</sup>

São várias as propostas para aumentar a adesão à terapêutica, como por exemplo diminuir a frequência de tomas, porém como já vimos é menos grave o esquecimento de uma toma em regime bidiário do que em regime de dose única diária o que significa que ao diminuir a frequência das tomas torna-se necessário uma maior vigilância da adesão. Outras soluções são: sistemas de alerta para toma do medicamento ou contagem de comprimidos no blister, seguimento estruturado do paciente, monitorização eletrónica recorrendo a registos de seguimento. Estas propostas poderão aumentar a adesão à terapêutica. Porém o fator mais importante é a educação do doente: informar sobre a toma, consequência no esquecimento ou duplicação de doses. Este é o passo chave para uma boa adesão e consequentemente um correto controlo do sistema de coagulação.<sup>21,42</sup>

Deve considerar-se cada doente individualmente e ajustar a cada um as melhores técnicas de adesão à terapêutica.<sup>42</sup>

### **Transição terapêutica**

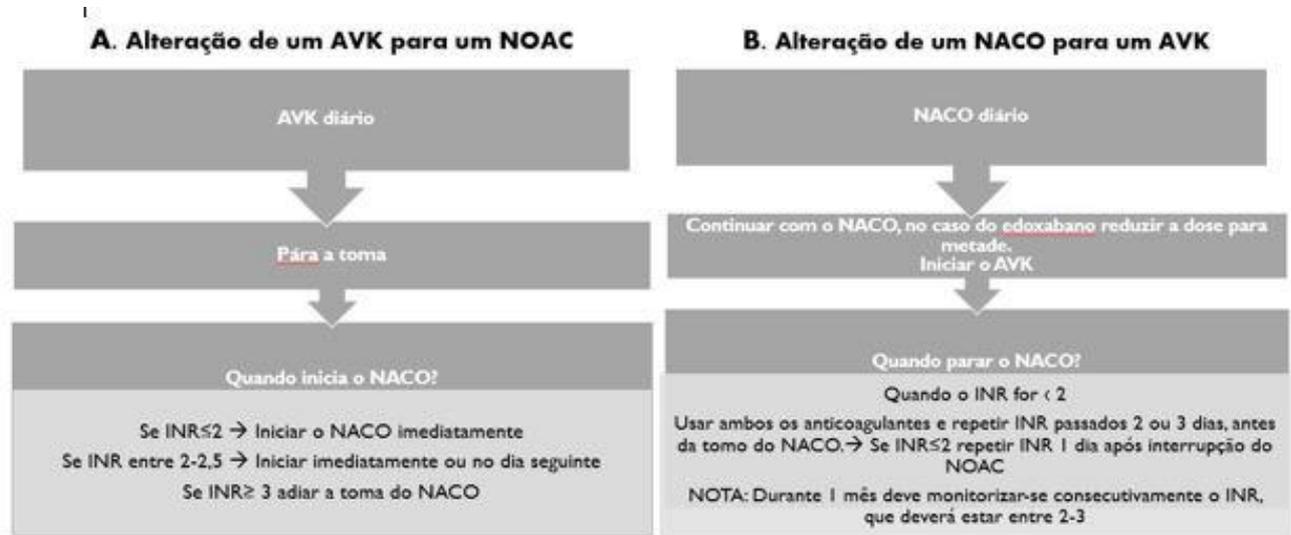
Dado o lento início de ação da varfarina e acenocumarol, quando é iniciada a terapêutica anticoagulante com um destes dois fármacos o efeito terapêutico não é imediato, ou seja, quando é necessário um efeito anticoagulante imediato poderá ser necessário inicialmente a coadministração de heparina (que tem um início de ação rápido).<sup>24</sup>

Pela mesma razão a troca de um novo anticoagulante oral para um antagonista da vitamina K requer inicialmente a sobreposição das duas terapêuticas. Como se pode verificar no esquema abaixo (Figura 7).

Pelo contrário com os novos anticoagulantes, cujo início de ação é rápido, cerca de três horas após a administração atingem a sua concentração máxima, quando se altera de um antagonista da vitamina K para um NACO, não devem sobrepôr-se as terapias, mas deve parar-se, de modo a que o efeito anticoagulante da varfarina deixe de exercer efeito

anticoagulante conforme a figura 7.

Como podemos verificar é de crucial importância o conhecimento das propriedades farmacocinéticas de cada um dos anticoagulantes para que se faça uma correta troca entre anticoagulantes.



**Figura7** - A-Representação esquemática da troca de um novo anticoagulante oral para um antagonista da vitamina K. B-Representação esquemática da troca de um antagonista da vitamina K para um novo anticoagulante oral. Adaptado de referências 21,22

## Ensaio clínico

Para avaliar a segurança e eficácia de qualquer medicamento novo e depois de um processo já longo de pesquisa, este é sujeito a ensaios clínicos em humanos. Relativamente aos novos anticoagulantes orais e dado que já existia um anticoagulante oral, o que se pretendia era que fossem pelo menos tão eficazes quanto a varfarina e sem os inconvenientes desta, daí que tenham sido realizados ensaios clínicos para cada um dos novos anticoagulantes em comparação com a varfarina.

Uma das principais indicações de utilização dos anticoagulantes é a fibrilhação auricular.

A fibrilhação auricular é um dos distúrbios cardíacos responsável por uma elevada taxa de acidente vascular cerebral, resultando num aumento de morbilidade e mortalidade.<sup>43</sup> Trata-se de uma arritmia, isto é, uma descoordenação no ritmo cardíaco que leva à formação de coágulos que quando libertados podem levar a eventos tromboembólicos, nomeadamente acidentes vasculares cerebrais e enfartes.<sup>6,44</sup>

Na prevenção de AVC em doentes com FA e na prevenção do tromboembolismo venoso, os antagonistas da vitamina K têm vindo a ser substituídos pelos novos anticoagulantes orais. Embora os antagonistas da vitamina K reduzam o risco destes acontecimentos, aumentam o risco hemorrágico, como já referido anteriormente, e os NACO's parecem ser uma alternativa mais segura, relativamente ao risco hemorrágico, sem demonstrarem diminuição de eficácia. Mas esta eficiência terapêutica e segurança acrescida necessitou de ser demonstrada e um dos primeiros resultados publicados foi o da comparação entre o dabigatrano e a varfarina em 2009.<sup>45</sup>

Este estudo designado de “Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy” (RE-LY) foi desenhado para comparar as duas doses de dabigatrano existentes no mercado, 110 mg e 150 mg em administração bi-diária, com o uso de varfarina. As doses de dabigatrano foram administradas de forma oculta, enquanto a varfarina foi administrada de forma aberta, em doentes com FA e risco aumentado de acidente vascular cerebral.

Foi um estudo multicêntrico, em que os doentes, num total de 18113, foram recrutados de 951 centros clínicos de 44 países e seguidos por um período de 2 anos. Em termos de conclusão geral a análise dos resultados demonstrou que, em termos de eficácia relativamente ao acidente vascular cerebral ou embolia sistémica ambas as doses de dabigatrano não foram inferiores à dose de varfarina usada de forma a garantir um INR entre 2 e 3. Além disso, 150 mg de dabigatrano foi superior à varfarina em relação ao acidente vascular cerebral ou embolia

sistémica, e a dose de 110 mg foi superior à varfarina relativamente à ocorrência de hemorragia.

Posteriormente e quase em simultâneo foram publicados os resultados do estudo “Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation” (ARISTOTLE) e do estudo “Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation” (ROCKET AF).<sup>46,47</sup> No estudo -ARISTOTLE- os autores compararam o uso do apixabano com a varfarina em doentes com fibrilação atrial e com pelo menos um fator de risco para acidente vascular cerebral. Este estudo aleatório, duplamente cego e multicêntrico teve como objetivo verificar se o apixabano não era inferior à varfarina na prevenção de AVC.<sup>48</sup>

Os 18201 pacientes que entraram no estudo tiveram um tempo médio de acompanhamento de 1,8 anos e foram divididos em dois grupos, um recebeu apixabano 5 mg duas vezes ao dia, e o outro grupo recebeu varfarina em dose necessária para manter o INR entre 2 e 3. No primeiro grupo os doentes com dois ou mais dos seguintes critérios - idade superior a 80 anos, peso corporal de mais de 60 quilos, níveis de creatinina sérica superior ou igual 1,1 mg/dL –receberam uma dose de 2,5 mg de apixabano.<sup>49,50</sup>

Em termos de eficácia terapêutica este estudo avaliou a ocorrência de AVC ou embolismo sistémico e comparativamente à varfarina, o apixabano demonstrou uma diminuição destes eventos, revelando eficácia não inferior à varfarina.<sup>49</sup>

Relativamente à segurança, hemorragia *major*, definida como hemorragia evidente acompanhada de um decréscimo dos níveis de hemoglobina de pelo menos 2 g por dl, verificou-se uma melhoria no perfil hemorrágico no grupo do apixabano comparativamente ao da varfarina. Assim, com os resultados deste estudo pode afirmar-se que o apixabano revelou, menor ocorrência de hemorragias *major* contribuindo para um aumento da segurança na utilização do fármaco.<sup>48,49</sup>

Em suma, em pacientes com fibrilação auricular com pelo menos um fator adicional para a ocorrência de AVC, o uso de apixabano, em comparação com o uso da varfarina diminuiu significativamente o risco tromboembólico em 21%, a hemorragia *major* em 31% e a morte em 11%, demonstrando melhorias aquando do uso desta nova terapêutica anticoagulante.<sup>49</sup>

No estudo ROCKET AF, os autores compararam o uso do rivaroxabano com o uso da varfarina na prevenção do acidente vascular cerebral e embolismo sistémico em doentes com fibrilação atrial não valvular que apresentavam risco moderado a alto de AVC. Este estudo, comparou o uso de rivaroxabano 20 mg uma vez ao dia ou 15 mg em pacientes com uma

clearance de creatinina entre 30 e 49 mL por minuto, com a varfarina ajustada para valores de INR de 2-3.<sup>48,51</sup>

À semelhança dos ensaios anteriores a eficácia do rivaroxabano foi superior à da varfarina, pois registaram-se menos eventos embólicos e AVC. Quanto à segurança as taxas de hemorragia major foram bastante semelhantes entre o rivaroxabano e a varfarina, 3,6% e 3,4% respetivamente.<sup>51</sup>

Quanto ao perfil de segurança, que respeita à hemorragia *major*, o rivaroxabano não revelou melhoria em relação à varfarina.

Avaliando os resultados obtidos, de uma maneira global há melhoria no tempo de vida, bem como na qualidade, pois há diminuição dos eventos tromboembólicos.<sup>48,51</sup>

Por fim o estudo designado de “Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation” -ENGAGE- comparou o uso de duas doses distintas 60 mg ou 30 mg de edoxabano ou em dose única diária ou dose dupla diária com uma dose de varfarina necessária para manter os valores de INR entre 2-3.<sup>52</sup>

Participaram neste estudo 1146 pacientes com fibrilhação auricular, com um tempo médio de acompanhamento de 2,8 anos. De realçar que a dose de 60 mg duas vezes ao dia foi descontinuada pelo comité logo de início por evidenciar um aumento no risco hemorrágico. Ambas as administrações bi-diárias demonstraram aumento do risco hemorrágico em comparação com a varfarina.<sup>52,53</sup>

Relativamente ao objetivo primário, ocorrência de AVC ou embolismo sistémico o edoxabano apresentou eficácia não inferior varfarina.<sup>52</sup>

A taxa anual de hemorragia *major* foi de 3,43% com a varfarina e 2,75% no edoxabano. Mais uma vez se constata melhorias no que diz respeito ao perfil hemorrágico.<sup>52</sup>

Olhando para os estudos apresentados até agora podemos ver que nenhum dos novos anticoagulantes orais demonstrou inferioridade de eficácia comparativamente à varfarina e a maior parte deles revelou melhorias no perfil hemorrágico, para doentes com fibrilhação auricular.

E relativamente ao tratamento prolongado, como por exemplo do tromboembolismo venoso, como se comportarão estes novos anticoagulantes orais? O tromboembolismo venoso engloba a trombose venosa profunda e a embolia pulmonar, dois eventos embólicos que em mais de 90% dos casos são assintomáticos e podem culminar na morte do doente. A sua prevenção\tratamento é fulcral para diminuir a morbilidade e mortalidade aumentando a esperança e qualidade de vida do doente.<sup>54</sup>

Para responder a esta pergunta foi realizado o ensaio AMPLIFY-EXT - Apixaban for Extended Treatment of Venous Thromboembolism, que comparou o uso do apixabano 5 mg e 2,5 mg duas vezes ao dia com um placebo em doentes tratados para o tromboembolismo. Este estudo revelou uma redução do risco de tromboembolismo venoso recorrente sem aumentar as taxas de hemorragia *major*. Neste estudo o outcome primário de eficácia foi a presença de sintomatologia de TEV ou a morte. De realçar que todos os pacientes que deixaram de ser seguidos, por se considerar que encontravam em risco, foram considerados como tendo um evento tromboembólico. No aumento de eventos tromboembólicos o apixabano administrado na dose de 2,5 mg revelou uma taxa de mais baixa para a ocorrência destes eventos na dose de 5 mg. Em contraste com o placebo que teve uma elevada taxa deste outcome. Isto releva que o apixabano tanto em 2,5 mg como em 5 mg é eficaz no tratamento do tromboembolismo venoso.

## Conclusões e perspetivas futuras

O desafio no desenvolvimento de um inibidor da coagulação assenta na necessidade de uma boa afinidade de ligação com as enzimas da coagulação, adequada para não originar hemorragia nem hepatotoxicidade.<sup>25</sup>

É de enorme importância considerar todos os fatores inerentes ao indivíduo na escolha de uma terapêutica anticoagulante.

A varfarina é um fármaco amplamente estudado e utilizado. Por isso o conhecimento de longa data da varfarina em comparação com o dos novos anticoagulantes orais não deve ser menosprezado. Devido ao mecanismo de ação e farmacocinética da varfarina torna-se difícil a manutenção posológica, levando à necessidade de monitorização contínua.<sup>21,22</sup>

Comparativamente aos antagonistas da vitamina K, os novos anticoagulantes orais apresentam vantagens, entre as quais: facilidade na administração do fármaco por via oral e em doses fixas; melhor e mais previsível padrão farmacodinâmico e farmacocinético; melhor perfil de segurança.

Apesar de estudos com o edoxabano demonstrarem hemorragias intracranianas como um efeito adverso frequente, de um modo geral e comparativamente aos antagonistas da vitamina K, os novos anticoagulantes orais demonstraram diminuir este efeito secundário.

Embora os novos anticoagulantes orais tenham menor risco de hemorragia, quando esta ocorre é difícil a sua reversão, por falta de antídotos específicos.

Com base num estudo realizado por Calvin *et al.* em 2015, a indicação para utilização dos novos anticoagulantes orais em doentes com insuficiência renal é inconclusiva. A população estudada não teve significância estatística, contrariamente à varfarina e ao acenocumarol que têm bastantes estudos em diferentes populações.<sup>5,29,3</sup>

Em doentes com comprometimento renal pode haver necessidade de ajuste da dose ou até de alteração de fármaco, dependendo dos valores de clearance de creatinina do doente, na medida em que não deve haver acumulação de fármaco por poder aumentar o risco hemorrágico.<sup>24</sup>

Embora a administração dos novos anticoagulantes orais seja mais conveniente a falha na toma pode revelar-se mais problemática do que a dos antagonistas da vitamina K devido às suas propriedades farmacocinéticas.

A profilaxia de eventos tromboembólicos com os NACO's pode representar um investimento elevado a curto prazo. Contudo a longo prazo representam um saldo positivo por aumentarem a esperança média de vida e diminuírem a utilização de recursos e

hospitalizações. O apixabano parece ser o de maior custo-efetivo (tem menor rácio preço/ano de vida com qualidade) na prevenção do AVC na fibrilação auricular (considerando um limite pré-fixado à disponibilidade de pagar de 30000€/ Ano). É então o mais benéfico quer do ponto de vista económico quer do ponto de vista dos resultados terapêuticos.<sup>6</sup> O custo incremental dos NACO's embora seja negativo, o que sugere que, embora o investimento a curto prazo seja superior às terapêuticas convencionais, a longo prazo este investimento acaba por compensar porque aumenta a qualidade de vida dos doentes e reduz os gastos destes na saúde.

Um desafio futuro é desenvolver antídotos rápidos e fiáveis para os novos anticoagulantes orais para poderem ser utilizados em caso de hemorragia. Isto irá contribuir para o aumento do perfil de segurança dos NACO's. O desenvolvimento de maneiras mais específicas, sensíveis e fiáveis para o controlo do efeito anticoagulante destes novos fármacos é outro dos desafios futuros. Mais estudos a longo prazo deverão ser desenvolvidos para que melhor se compreenda os efeitos decorrentes da utilização destes novos anticoagulantes.

Os novos anticoagulantes já são uma opção terapêutica entre a comunidade médica. Exemplo disso é a norma portuguesa “Profilaxia do tromboembolismo venoso em ortopedia” onde já estão incluídos os NOAC's (dabigatrano, rivaroxabano) para a profilaxia do tromboembolismo venoso após cirurgias ortopédicas.<sup>43</sup>

No futuro é essencial melhorar o controlo da adesão à terapêutica nesta classe farmacológica. Para isso é essencial uma correta educação do doente.

Durante o estágio em farmácia comunitária observei que cada vez mais se prescrevem os novos anticoagulantes. Contudo a população geriátrica demonstra relutância na troca da terapêutica convencional para os novos anticoagulantes. Embora grande parte dos doentes compreendam a vantagem desta nova terapêutica, ainda assim revelam uma grande resistência sobretudo devido a fatores económicos.

Falta de antídotos, testes laboratoriais fiáveis, evidência de segurança na prática clínica, custos elevados são as maiores limitações dos NACO's. Por isso é importante que se realizem mais estudos em contexto de utilização real para entender como vencer estas limitações.<sup>6</sup>

## Bibliografia

1. HABER, F., HALDANE, J. B. S., KEILIN, D., KREBS, H., NEUBERG, C., WARBURG, O. and WILLSTA, R. **Hemorrhagic Sweet Clover Disease, Dicumarol, and Warfarin: the Work of Paul Link**. J. Biol.Chem., 280 (2005).
2. PIRMOHAMED, M. **Warfarin: almost 60 years old and still causing problems**. Br. J. Clin. Pharmacol., 62 (2006) 509–511.
3. DUARTE, A. I. **A evolução da terapêutica com anticoagulantes orais : papel da farmacogenómica na avaliação da segurança**. (2016).
4. GUEDES, M. and REGO, C. **Estudo HIPOGAIA: monitorizac oral com dicumarínicos no concelho de Gaia**. 35 (2016).
5. INFARMED. **Resumo das características do medicamento: Lixiana**. Disponível em: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150619132091/anx\\_132091\\_pt.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150619132091/anx_132091_pt.pdf) [consultado em: 15/04/19]
6. FERREIRA, J. and MIRCO, A. **Revisão sistemática das análises custo-efetividade dos novos anticoagulantes orais na prevenção do acidente vascular cerebral na fibrilhação auricular**. Rev. Port. Cardiol., 34 (2015) 179–191.
7. FERNANDES, M., MANUEL, M. and MARTINEZ, J. **Anticoagulantes orais diretos**. Bol. do cim, (2018) 6–8.
8. CALDEIRA, D., FERREIRA, J. J. and PINTO, F. J. **A era dos novos anticoagulantes orais em Portugal**. Rev. Port. Cardiol., 36 (2017) 577–578.
9. INFARMED. **Estudo “Anticoagulantes 2000-2013”**. disponível em [http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Relatorio\\_Anticoagulantes\\_05012015.pdf/c8c00f82-0541-4bcf-9eb2-80db9f569f99/](http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Relatorio_Anticoagulantes_05012015.pdf/c8c00f82-0541-4bcf-9eb2-80db9f569f99/), (2014). [consultado em: 15/04/19]
10. FRANCO, R. F. **FISIOLOGIA DA COAGULAÇÃO , ANTICOAGULAÇÃO E FIBRINOLISE**. Med. Ribeirão Preto, 34, (2001) 229–237.
11. HOFFBRAND, A., VITOR, MOSS, P. **"Hoffbrand's ESSENCIAL HEAMATOLOGY"** 7<sup>th</sup> edition, WILEY Blackwell, ISBN 978-1-118-40867-4

12. PALTA S, SAROA R, P. A. **Overview of the coagulation system.** *Indian J Anaesth*, 58 (2014).
13. RILEY, R. S., ROWE, D. and FISHER, L. M. **Clinical Utilization of the International Normalized Ratio ( INR ).** 114 (2000) 101–114.
14. BARREIRA, R., JOÃO RIBEIRO, MARGARIDA FARINHA, ROSA MARTINS, IOLANDA RODRIGUES, ZITA MENDES, F. C. **MONITORIZAÇÃO DA TERAPÊUTICA COM ANTICOAGULANTES ORAIS** Consulta de Anticoagulação vs Médico Assistente. *Acta Med Port*, 17 (2004) 413–416.
15. SOFIA, D. and PERES, L. **Anticoagulantes Oraís Velho versus Novo Anticoagulantes Oraís Velho versus Novo.** (2015).
16. SOUSA, S. R. **Determinação de RNI.** (1998).
17. CRUZ E., C. M. **Clínica de anticoagulação, situação actual e perspectivas futuras.** *Revista Portuguesa de Cardiologia n°31.* *evista Port. Cardiol. n°31.*, (2012).
18. KATZUNG, G. **-Basic and Clinical Pharmacology.** 9th edition, New York, Lange Medical Books/MacGraw Hill. (2004).
19. INFARMED. **Estudo: “Anticoagulantes oraís”.** disponível em: <http://www.infarmed.pt/documents/15786/2713015/Anticoagulantes+Orais+-+Utiliza%C3%A7%C3%A3o+e+Despesa/01c3bd05-9002-43e8-ac54-eecl2791ff9o> [consultado em: 15/04/19]
20. COSTA, B. **Anticoagulação em ambulatório: velhos e novos anticoagulantes oraís.** *Inst. Super. Ciências Da Saúde Egas Moniz Lisboa.*, (2016).
21. FIGUEIREDO, I. V., LAVRADOR, M., FREITAS, A. M., MADUREIRA, B., MENDES, C., GONÇALVES, E. V., MACHADO, F., FORTUNA, J., FEIO, J., CATARINO, H., CAETANO, M., MARQUES, N. V., ALMEIDA, P. T. DE, LUZ, C. and OLIVEIRA, R. **Atualizações em Coagulação: Os Anticoagulantes Oraís Não Antagonistas da Vitamina K.** *Rev Port Farm.*, (2018) 160–170.
22. HEIDBUCHEL, H. et al. **Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation.** *Europace*, 17 (2015) 1467–1507.

23. MARQUES DA SILVA, P. M. **Velhos e novos anticoagulantes orais. Perspetiva farmacológica.** Rev. Port. Cardiol., 31 (2012) 6–16.
24. YEH, C. H., HOGG, K. and WEITZ, J. I. **Overview of the New Oral Anticoagulants Opportunities and Challenges.** (2015) 1056–1065
25. FARMAC, A. **Estado da arte na terapêutica anticoagulante : Novas abordagens Estado da arte na terapêutica anticoagulante : Novas abordagens.** 2 (2013) 67–78.
26. INFARMED. **Resumo das características do medicamento: Xarelto.** Disponível em: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xarelto-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xarelto-epar-product-information_pt.pdf). [consultado em: 15/04/19]
27. Kasper, DL. et al.- **Harrison Medicina Interna**, 16ª. Edição. McGrawHill, 2006.
28. INFARMED. **Resumo das Características do Medicamento: Varfine.** Disponível em: [http://app7.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=9007&tipo\\_doc=rcm](http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=9007&tipo_doc=rcm) [consultado em: 15/04/19]
29. INFARMED. **Resumo das características do medicamento: Sintrom.** Disponível em: <http://app7.infarmed.pt/infomed/dow> [consultado em: 15/04/19]
30. INFARMED. **Resumo das características do medicamento: Eliquis.** Disponível em: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/eliquis-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/eliquis-epar-product-information_pt.pdf) [consultado em: 15/04/19]
31. INFARMED. **Resumo das características do medicamento Pradaxa.** Disponível em: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pradaxa-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pradaxa-epar-product-information_pt.pdf) [consultado em: 15/04/19]
32. RAMOS, S. **INOVAÇÃO NA TERAPÊUTICA ANTICOAGULANTE.** (2012) 194–207.
33. CHAN, N. C. and WEITZ, J. I. **Antithrombotic Agentes New Directions in Antithrombotic Therapy.** Am. Hear. Assoc., (2019) 426–436.

34. WITKOWSKI ADAM, BARULSKI MARCIN, FILIPIAK KRZYSZTOF, GIERLOTKA MAREK, LEGUTKO JACEK, LESIAK MACIEJ, STEPINSKA JANINA, W. W. **Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in the treatment of coronary and peripheral atherosclerosis.**
35. DALE, B. J., CHAN, N. C. and EIKELBOOM, J. W. **Laboratory measurement of the direct oral anticoagulants.** Br. J. Haematol., 172 (2016) 315–336.
36. WOWERN, F. VON, BRIZZI, M. and HOLST, J. **Reversal of the Anticoagulation Effects of Dabigatran Etxilate by Idarucizumab in Three Patients Needing Urgent Surgical Intervention and One Case of Intravenous Thrombolysis in Ischaemic Stroke of Case Reports in.** Eur. J. Case Reports Intern. Med. Reversal, (2017).
37. INFARMED. **Resumo das Características do Medicamento: Praxbind.** disponível em: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/praxbind-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/praxbind-epar-product-information_pt.pdf) [consultado em: 15/04/19]
38. EUROPEAN MEDICINES AGENCY. **First antidote for reversal of anticoagulation with factor Xa inhibitors apixaban and rivaroxaban.** (2019).
39. CROWTHER, M. and CUKER, A. **How can we reverse bleeding in patients on direct oral anticoagulants ?** Kardiol. Pol. Pol., (2019) 3–11
40. EUROPEAN MEDICINES AGENCY. **Ondexxya - andexanet alfa. Summary of opinion (initial authorisation).** (2019).
41. MCALISTER, F. A., WIEBE, N. and HEMMELGARN, B. R. **Time in therapeutic range and stability over time for warfarin users in clinical practice : a retrospective cohort study using linked routinely collected health data in Alberta , Canada.** (2018)
42. VRIJENS, B. and HEIDBUCHEL, H. **Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants : considerations on once- vs . twice-daily regimens and their potential impact on medication adherence.** (2015) 514–523
43. DGS. **-Norma 026/2012 ‘Profilaxia do tromboembolismo venoso em ortopedia’.** (2012).

44. DIENER, H. C., PH, D., EASTON, J. D., HANKEY, G. J. and HART, R. G. **Novel oral anticoagulants in secondary prevention of stroke.** Best Pract. Res. Clin. Haematol., 26 (2013) 131–139.
45. STUART J. CONNOLLY, M.D., MICHAEL D. EZEKOWITZ, M.B., CH.B., D.PHIL., SALIM YUSUF, F.R.C.P.C., D. P. et al. **Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation.** N. Engl. J. Med., 361 (2009) 1139–1151.
46. LOPES, R. D., ALEXANDER, J. H., AL-KHATIB, S. M., ANSELL, J., DIAZ, R., EASTON, J. D., GERSH, B. J., GRANGER, C. B., HANNA, M., HOROWITZ, J., HYLEK, E. M., MCMURRAY, J. J. V., VERHEUGT, F. W. A. and WALLENTIN, L. **Apixaban for Reduction In Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) trial: Design and rationale.** Am. Heart J., 159 (2010) 331–339.
47. EXECUTIVE, T., COMMITTEE, S., AF, R. and INVESTIGATORS, S. **Rivaroxaban-Once daily, oral, direct factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation: Rationale and Design of the ROCKET AF study.** Am. Heart J., 159 (2010) 340–347.e1.
48. ROCHA, H. **Novos Anticoagulantes Oraís.** Universidade Fernando Pessoa (2015).
49. CHRISTOPHER B. et al. **Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation.** 365 (2011) 981–992.
50. WALLENTIN, L. et al. **Efficacy and Safety of Apixaban Compared With Warfarin at Different Levels of Predicted International Normalized Ratio Control for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation.** (2013) 2166–2176
51. HACKE, W., et al. **Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation.** N. Engl. J. Med., 365 (2011) 883–891.
52. ROBERT P. et al. **Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation.** new engl J. Med. Orig., (2013) 2093–2103
53. BECATTINI, C., VEDOVATI, M. C. and AGNELLI, G. **Old and new oral anticoagulants for venous thromboembolism and atrial fi brillation: A review of the literature.** Thromb. Res., 129 (2012) 392–400.
54. RIZZATTI, E. G. and FRANCO, R. F. **Tratamento do tromboembolismo venoso.** Medicina (B. Aires), 34 (2001) 269–275.

## Anexos

### **Anexo I- Procedimentos do Sifarma 2000®**

#### **A- Como consultar\imprimir TODAS as vendas suspensas?**

Selecionar o índice utentes e pressionar a opção “Listar vendas suspensas”  
Colocar as datas de início e de fim;

**Nota:** no caso do lar colocar distância de um ano até á data atual.  
Selecionar opção só de clientes, situação de venda suspensa: parcialmente regularizada + por regularizar e ordenar:por utente;

Selecionar os utentes que se pretende, carregando nos” ...” e fazer *INSERT* de todos os que se pretende;

Carregar em “ecrã “e de seguida imprimir.

**Nota:** No caso do lar, na listagem obtida todos os medicamentos de especialidade devem ser riscados (Ex: Memantina, Exelon). Para estes deverá ir-se á pasta “Lar Ferrel “e abrir o documento word “Listagem da especialidade do lar “e alterar colocando os medicamentos riscados da lista anterior, separados por utente.

#### **B- Como regularizar receitas de medicamentos que estão na forma de venda suspensa?**

- 1º No menu atendimento colocar o nome do utente;
- 2º Selecionar a opção”C\Comparticipação”, inserir nº da receita e código de opção;
- 3º Procurar o medicamento que se pretende regularizar, deixando-o em pré seleção;
- 4º Carregar em “Opções“e de seguida em “Chamar venda suspensa“;
- 5º Carregar em cima da linha pretendida e de seguida fazer *INSERT*;
- 6º Quando todos os medicamentos estiveram regularizados ou o atendimento estive finalizado carregar em ESC;
- 7º Selecionar “Terminar atendimento “;
- 8º Caso exista outros produtos além dos para regularização, fazer a verificação, passando os códigos de barras no leitor;
- 9º Selecionar método de pagamento (crédito / numerário / multibanco / cheque), por fim imprimir a fatura.

**Nota:** Particularidades desta operação no caso do lar:

Depois do 1º passo é necessário verificar todos os medicamentos que se encontram em modo de venda suspensa, para isso seleciona-se o menu sem participação procedendo-se ao 4º passo.

Dos medicamentos listados em ecrã procurar as receitas de cada um deles. E proceder aos passos 2 a 8.

No passo 9 deve colocar-se a conta a crédito para o respetivo utente do lar. A fatura deve ser impressa, carimbada e assinada. No fim guardar a(s) fatura(s) no dossiê do lar no utente a que diz respeito.

Não esquecer de riscar em cada receita os medicamentos que foram regularizados.

### **C- Como retirar extratos (contas que estão a crédito) para o lar no fim do mês?**

1º Carregar no menu pequeno” Utente”;

2º Selecionar “Extratos de conta corrente”;

3º Colocar as datas limite desde 2001 até ao dia atual;

4º No tipo de extrato selecionar a opção “Normal”, significa que só se esta a retirar os extratos com as receitas já regularizadas;

5º Procurar na base de dados os utentes do lar, que se encontram-se nos “ativos” e correspondem aos utentes entre o número 100 e 199. Fazer *INSERT* em todos eles;

6º Ordenar por “Nome de cliente”;

7º Retirar o  da opção “excluir já impressos”;

8º No estado dos movimentos selecionar “Por liquidar”;

9º No estado do cliente selecionar “Ativo”;

10º Carregar em ecrã e de seguida imprimir.

### **D- Como fazer a regularização (o pagamento) das vendas a crédito?**

1º Carregar no menu Gestão de utentes, escrever e escolher o utente em questão;

2º Carregar em “Regularizar” e de seguida em “Recibo”;

3º Selecionar as faturas de interesse utilizando o *INSERT*;

4º Confirmar o total a regularizar com o extrato obtido anteriormente;

5º Confirmar e emitir talão;

6º Carregar no modo de pagamento e fazer *ENTER* e confirmar;

7º NÃO imprimir faturas associadas, pois já as temos;

8º Carimbar e assinar o talão.

Atenção: Ordenar as faturas por data e agrafá-las ao extrato.

Confirmar o somatório: ir ao menu atendimento pequeno, carregar em somatórios de venda e inserir valores de interesse. Verificar se o valor obtido corresponde ao valor no ecrã.

### **E- Como fechar uma ficha de utente?**

- 1º Entrar na ficha do utente através do menu Gestão de utentes;
- 2º Aceder aos “dados biográficos” e carregar em alterar;
- 3º Na situação (canto superior direito) selecionar a opção “Anulado”;
- 4º Gravar as alterações.

### **F- Como retirar listagem de produtos?**

- 1º Carregar no menu Produtos pequeno;
- 2º Listagem do histórico de vendas;
- 3º Selecionar o detentor de AIM (ex: %scholl, vai listar todos os produtos que já existiram na farmácia da marca School e respetivas vendas).

Nota: Como se sabe o detentor de AIM? Primeiro entra-se na ficha do produto e carregar em “Inf. Sifarma” e verificar quem é o detentor de AIM no canto inferior direito.

- 4º Fazer *INSERT* e de seguida carregar em confirmar;
- 5º Carregar em Ecrã;

### **G- Como fazer a entrega do Valormed?**

- 1º Selecionar o menu “Atendimento”;
- 2º Selecionar S\comparticipação ;
- 3º No lugar de inserir o produto escrever %valormed e selecionar “contentor de recolha”;
- 4º Passar o código do número de série do contentor;
- 5º Colocar o fornecedor Plural;
- 6º Carregar *ESC* e terminar o atendimento;
- 7º No local do nome colocar um ponto final;
- 8º Imprimir, assinar o papel que foi impresso e colar no contentor de recolha. O outro papel que não tem a local da assinatura é para deitar fora.

### **H- Como fazer uma declaração do valor gasto na farmácia?**

- 1º Carregar no menu atendimento pequeno;
- 2º Selecionar consultar vendas;
- 3º Colocar o nome do utente no local do utente pagador e alterar as datas de modo a que correspondam a um ano de intervalo até á data em que se esta a realizar a declaração;
- 4º Somar todos os valores que corresponderem a medicamentos;
- 5º Abrir declaração de gasto mensal e preencher com os dados do utente
- 6º Imprimir no papel timbrado;
- 7º Dar á DT para assinar;
- 8º Tirar uma fotocópia e arquivá-la no dossiê que diz declarações;
- 9º Colocar o original debaixo do balcão da doutora.

### **I- Como abrir a ficha de um novo fornecedor?**

- 1º Na barra de menu carregar em “Encomendas”;
- 2º Carregar em ficha de fornecedor;
- 3º Selecionar a opção “Novo fornecedor”;
- 4º Criar, escolhendo o fornecedor que se pretende criar;
- 5º Confirmar a morada e contribuinte do fornecedor;
- 6º Concluir.

### **J- Como dar entrada de produtos da Farmácia Melo?**

- 1º Criar a fatura acedendo ao menu “Gestão de encomendas”, criar uma fatura manual, com o fornecedor “Farmácia Melo” e os respetivos produtos que se pretendem rececionar;
- 2º Aprovar a fatura e enviar para papel;
- 3º Aceder ao menu “Receção de encomendas”;
- 4º Rececionar a fatura criada no primeiro passo;

Nota: Qual o preço de faturação dos produtos?

Por exemplo se o produto custa 10,50€ com 6% de IVA:

$$10,50 \cdot 1,06 = x$$

$x - 15\%$  = Preço de faturação, os 15% correspondem ao desconto que a Farmácia Melo dá á nossa farmácia.

$$Preço_{faturação} = \left( \frac{P_{custo}}{1, (IVA)} \right) - 15\%$$

### **K- Como colocar o nome de uma pessoa pré-existente no sistema para levantamento de psicotrópicos?**

No nome do adquirente carregar em “...” (o utente aviado NÃO é o mesmo do dispensado) e procurar o nome na base de dados.

Nota: No caso do Lar o nome que se deverá pôr está em [REDACTED] nos pré-registos, pois é ela que levanta os medicamentos dos utentes

No utente a morada é: Associação de Solidariedade social de Ferrel Código-Postal: 2025-140

No adquirente colocar a morada: [REDACTED]

### **L-Como tirar listagens de prazos de validade?**

- 1º Aceder a “Produtos” na barra de menu;
- 2º Listagem de prazos de validade e listagem de controlo;
- 3º Colocar as datas de validade que se pretende;
- 4º Carregar em ecrã e imprimir;
- 5º Atribuir um nome á lista e guardar para que se possa corrigir á posteriori.

### **M- Como ver o prazo de validade nos produtos da Isdin?**

Exemplo: 7 | | 6 5

7 é o último número do ano de fabrico para obter a validade acrescenta-se 3 anos. Neste caso a validade é de 2010

| | 6 São os dias do ano ou seja  $| | 6 \setminus 30 =$  mês do ano

5 é um número interno sem qualquer interesse



## Ficha da preparação do manipulado e cálculo dos honorários para o PVP

<b>A.I.I.1.</b>	<i>Solução Alcoólica de Ácido Bórico à Saturação</i>		
<b>Embalagem</b>			
1. Embalar a solução em frasco de vidro âmbar, tipo III (FPVI).			
Material de embalagem	Nº do lote	Origem	
Frasco de vidro âmbar com Cork - 20ml	—	Brites	
Capacidade do recipiente: <u>50 ml</u>		Operador: <u><i>BD</i></u>	
<b>Rotulagem</b>			
1. Proceder à elaboração do rótulo de acordo com o modelo descrito em seguida.			
2. Anexar a esta ficha de preparação uma cópia, rubricada e datada, do rótulo da embalagem dispensada.			
<b>Modelo de rótulo</b>			
Identificação da Farmácia Identificação do Director Técnico Endereço e telefone da Farmácia	Identificação do Médico prescriptor Identificação do Doente		
<b>SOLUÇÃO ALCOÓLICA DE ÁCIDO BÓRICO À SATURAÇÃO (FGP A.I.I.1.)</b>			
100 ml de solução contém 4 g de ácido bórico (Quantidade dispensada) Contém álcool a 70% (V/V) Medicamento para aplicação auricular Uso externo Não ingerir	(Data da preparação) (Prazo de utilização) Conservar à temperatura ambiente no frasco bem fechado (Nº do lote) Manter fora do alcance das crianças		
Operador: <u><i>BD</i></u>			
<b>Verificação</b>			
Ensaio	Especificação	Resultado	Rubrica do Operador
<b>1. CARACTERÍSTICAS ORGANOLÉPTICAS</b> 1.1. Aspecto—  Verifica conformidade com a especificação	Solução límpida e transparente	Conforme <input checked="" type="checkbox"/> Não Conforme <input type="checkbox"/>	<i>BD</i>
		Rubrica do Director Técnico <u><i>B</i></u>	Data <u>09/04/19</u>

Solução Alcoólica de Ácido Bórico à Saturação

A.II.1

Emble	Especificação	Resultado		Rubrica do Operador
		Confirma	Não Confirma	
1.2. Car Verificar conformidade com a especificação	Solução Isotónica	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
2. CONFORMIDADE COM A DEFINIÇÃO DA MONOGRAFIA "PREPARAÇÕES PARA USO AURICULAR" DA F.P.V.2	Texto: "Preparações para Uso Auricular" (F.G.P. Farm. 1, Cap. 1, 1.3 Formas Farmacéuticas)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
3. QUANTIDADE Antes do enchimento verificar, em percentagem graduada, o volume da preparação	50 ml (a 5%) (quantidade a preparar)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
		Aprovado <input checked="" type="checkbox"/>	Rejeitado <input type="checkbox"/>	
		Supervisor:	09/04/19	

Nome e morada do doente

████████████████████

██████████

Nome do prescriptor

████████████████████

Anotações

tratamento de oite exteim

Rubrica do Director Técnico	Data
	09/04/19



A.II.1.

Solução Alcoólica de Ácido Bórico à Saturação

Cálculo do preço de venda

MATÉRIAS-PRIMAS:							
matérias-primas	embalagem existente em armazém		preço de aquisição de uma dada quantidade unitária (uTVA)		quantidade a usar	factor multiplicativo	preço da matéria-prima utilizada na preparação
	quantidade adquirida	preço de aquisição (uTVA)	quantidade unitária	preço			
Ácido bórico	100g	3,56€	1g	0,0356	2,5g	2,5	= 0,895€
Alcool a 70% (V/V)	250 mL	3,04€	1 mL	0,0122	50 mL	50	= 1,109€
					x	x	=
					x	x	=
					x	x	=
					x	x	=
subtotal A							4,354€
HONORÁRIOS DE MANIPULAÇÃO:							
	forma farmacéutica	quantidade	FC	factor multiplicativo	valor		
valor referente à quantidade base	Solução	50 mL	5,03	3	= 15,09€		
valor adicional				x	x	=	
subtotal B							15,09€
MATERIAL DE EMBALAGEM:							
materiais de embalagem	preço de aquisição (uTVA)	quantidade	Factor multiplicativo	valor			
Franco com o gálio	0,83 €	x 3	x1,2	= 0,996€			
		x	x1,2	=			
		x	x1,2	=			
		x	x1,2	=			
subtotal C							0,996€
PREÇO DO MEDICAMENTO MANIPULADO: 1,3 x (A + B + C)					4 x 22,67		
					+ IVA		1,36
					D		24,03€
dispositivos auxiliares de administração	preço unitário	quantidade	valor				
			subtotal E				
					PREÇO FINAL: D + E		24,03€
Operador 			Supervisor 				

Rubrica do Director Técnico  Data 09/04/19

**Folheto Informativo**



**Solução Alcoólica de Ácido Bórico à Saturação  
(FGP A.II.1.)**

Este folheto fornece-lhe informação útil sobre o medicamento. Leia-o cuidadosamente e se tiver alguma dúvida não hesite em consultar o seu farmacêutico.

**Composição:**

100 ml de solução contém 4 g de ácido bórico.  
Contém álcool a 70% (V/V).

**Use(s) Terapêutico(s):**

A Solução Alcoólica de Ácido Bórico à Saturação (FGP A.II.1.) está indicada para o tratamento tópico de otites externas, podendo também usar-se, em certos casos, nas otites médias crónicas e no ouvido já operado.

**Modo de administração e posologia habitual:**

Antes da aplicação, aquecer a solução entre as mãos durante alguns minutos. Inclinar a cabeça do doente para o lado contrário ao do ouvido afectado e aplicar 3 a 6 gotas da solução directamente no canal do ouvido, mantendo a posição durante cerca de 5 minutos. O tratamento deve ser repetido cada duas ou três horas, durante 7 a 10 dias.

**Precauções e contra-indicações:**

A Solução Alcoólica de Ácido Bórico à Saturação (FGP A.II.1.) não deve ser aplicada em indivíduos com hipersensibilidade conhecida ao ácido bórico, nem quando existem feridas abertas na pele que reveste o canal auditivo externo ou quando o tímpano se encontra perfurado. A sua utilização está contra-indicada em crianças com menos de 3 anos.

**Síntomas de intoxicação e respectivo tratamento:**

A Solução Alcoólica de Ácido Bórico à Saturação (FGP A.II.1.) é, estritamente, de uso externo e destina-se, em exclusivo, a aplicação no canal auditivo externo, devendo observar-se com rigor as precauções e contra-indicações estabelecidas.

A toxicidade associada à aplicação de ácido bórico no ouvido, nos doses indicadas, não é comum. Pelo contrário, a aplicação de preparações com ácido bórico em zonas extensas da pele, em especial se estiver lesada, ou nas mucosas é altamente desaconselhada, principalmente em crianças, já que pode originar toxicidade devida à absorção do ácido bórico. De igual modo, a ingestão de soluções de ácido bórico está totalmente vedada, em qualquer situação, já que pode desencadear uma intoxicação grave.

Nos casos de ingestão acidental de soluções de ácido bórico ou de absorção de ácido bórico através da pele ou das mucosas poderão surgir sintomas graves de toxicidade, que, inicialmente, incluem náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal forte, erupções cutâneas e sinais de estimulação do sistema nervoso central seguidos de depressão.

Caso a toxicidade seja devida à ingestão deve estimular-se, de imediato, o vômito. No caso de absorção de ácido bórico através da pele ou das mucosas deve remover-se por lavagem qualquer vestígio da solução. Em qualquer das situações o doente intoxicado deverá ser rapidamente encaminhado para o hospital mais próximo, fazendo-se acompanhar pela embalagem da solução.

**Prazo de utilização:**

2 meses após a data de preparação.

**Condições de conservação:**

Conservar a solução à temperatura ambiente no frasco bem fechado.

CONSERVAR À TEMP. AMBIENTE EM FRASCO. FECHA DO

  
FARMÁCIA  
**Santo Estêvão**

Rua do Brejo, n.º 68  
2520-140 Ferrel  
Tel 262 758 029  
Fax 262 758 030  
Email: fsestevao@sapo.pt

PROPRIEDADE E DIRECÇÃO TÉCNICA: Dr. Maria Manuel Ramos dos Santos Lima  
**PARA: VÍTOR MONTEIRO**

N.º 01/19      Preço 24,03€

50 ml de solução Alcoolica a 70% (v/v) de ac. Bórico SATURADO  
Cada 100ml contém 4g de ácido Bórico  
Medicamento de uso externo para aplicação AURICULAR  
NÃO INGERIR! MANTER FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS!  
Preparado a 3/4/19      VALIDADE 9/5/19

Figura 3 - Rótulo do manipulado.

### **Anexo 3- Promoção para a saúde: Campanha de prevenção da Hipertensão**

Esta campanha ainda não se realizou até á data, no entanto já está toda programada para se realizar ainda este ano, numa data conveniente á farmácia.

Abaixo segue-se o respetivo cartaz. Nesse dia serão distribuídos sacos com uma garrafa de água, uma peça de fruta, tudo obtido por parcerias com comerciantes e produtores locais, e duas receitas saudáveis selecionadas pela nutricionista da farmácia, a Dr.<sup>a</sup> Laura Holgado. Nessa manhã um funcionário irá ficar destacado para a fazer apenas as medições da pressão arterial e dar aos utentes conselhos úteis face aos valores de tensão obtidos.

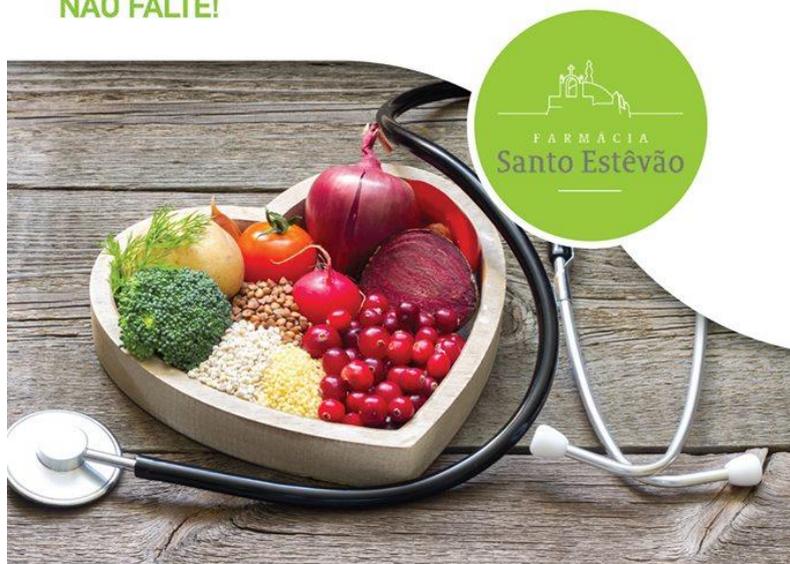
Não só se trata de uma campanha para a prevenção da hipertensão como também uma campanha de promoção para a saúde em hábitos de vida saudável.

PROMOÇÃO PARA A SAÚDE:

## **CAMPANHA DE PREVENÇÃO À HIPERTENSÃO.**

Dia            das 10h ás 13h  
venha medir a sua Pressão Arterial!

**É por si e para si!  
NÃO FALTE!**



#### **Anexo 4- Promoção para a saúde: Apresentação da proteção solar às crianças da EBI de Ferrel.**

A escola básica integrada de Ferrel conta com cerca de 107 alunos entre o primeiro e o quarto ano de escolaridade, divididos em turmas.



*Figura 4 - Fotografia do primeiro grupo a quem fiz a apresentação.*

Nesta atividade os 107 alunos da escola foram divididos em 3 grupos e para cada um deles foi feita uma apresentação em formato *power point* sobre o sol e os cuidados a ter. A apresentação com apenas 5 a 10 minutos de duração terminou com um vídeo a demonstrar os efeitos do fotoenvelhecimento vistos á luz de uma câmara UV. Importa referir que antes da apresentação do vídeo, foi explicado aos alunos aquilo a que iriam assistir, uma vez que

poderiam não ter maturidade suficiente para entender o vídeo que iriam visualizar.



*Figura 5 - Fotografia do início da apresentação a um dos grupos.*

Abaixo seguem os diapositivos apresentados. Para cada um deles fui explicando alguns pontos de interesse, tentando sempre utilizar um método interativo entre os alunos.

**O SOL**  
A PROTEÇÃO SOLAR

Junho de 2019  
Realizado por:  
Beatriz Duarte, Estagiária do MCF pela FFUC

Qual é a função do sol?

Sistema solar

- Onde está o sol?
- Onde está a terra?
- O que é o sol?

O sol não traz só coisas boas se não tivermos cuidado ele pode ser um perigo para nós.

**Porquê?**

Os raios solares que atingem a terra são de 3 tipo:

- UVA
- UVB
- IV

Quando devemos aplicar protetor?

Qual a melhor hora para estar na praia?

- HORAS PERIGOSAS** (Das 12:00 às 16:00)
- PERIGO INTERMÉDIO** (Das 11:00 às 12:00 e das 16:00 às 17:00)
- HORAS APROPRIADAS** (Antes das 11:00 ou depois das 17:00)

O que se passa com este menino?

Como evitamos uma queimadura provocada pelo sol?

QUAL A DIFERENÇA NESTAS IMAGENS?  
SÃO A MESMA PESSOA!

Espero que tenham um ótimo verão!  
E não se esqueçam, do que aprenderam hoje!

Figura 6 - Diapositivos apresentados aos alunos durante esta intervenção.

Após a breve apresentação, seguiu-se um jogo interativo tipo “trivial” em que 4 dos alunos foram escolhidos para serem os “peões” do jogo e á vez iam lançando um dado. Uma pessoa da plateia era escolhida para retirar um papel com uma pergunta relativa ao tema e uma outra escolhida para responder. Se a resposta estivesse certa, o “peão” em jogo poderia lançar o dado e avançar as “casas” correspondentes ao número que saíra no dado. Abaixo segue a fotografia do jogo montado bem como o dado e as perguntas criadas para este jogo. O objetivo final era atingir o fim do percurso primeiro e sobretudo, aprender sobre sol e proteção solar de um modo mais divertido.



*Figura 7 - Fotografia do jogo e dado utilizados para o jogo no final da apresentação.*

### **Perguntas do jogo**

1. De quanto em quanto tempo devemos aplicar protetor?  
R: De duas em duas horas.
2. O sol envelhece a nossa pele. Verdadeiro ou falso?  
R: Verdadeiro
3. Se estiveres debaixo do chapéu não precisas de pôr protetor. Verdadeiro ou falso?  
R: Falso
4. Quem tem a pele mais escura não precisa de protetor. É verdadeiro ou falso?  
R: Falso, as peles mais escuras também sofrem os efeitos nocivos do sol e por isso precisam de proteção
5. De que horas a que horas não devemos estar expostos ao sol?  
R: Das 11 horas às 16 horas
6. O protetor solar deve aplicar-se antes de sair de casa. Sim ou não?  
R: Sim
7. Qual é a maior estrela que está mais perto de nós?  
R: O sol

8. Dizer 3 coisas que nos ajudem a proteger do sol.

R: Protetor solar, uma camisola, um chapéu e óculos de sol.

9. A que horas o sol está no ponto mais alto do céu?

R: Entre o meio dia e a uma da tarde o sol atinge o ponto mais alto no céu.

10. Os óculos de sol não protegem do sol. Verdadeiro ou falso?

R: Falso os óculos de sol protegem os nossos olhos da radiação solar.

11. Ficamos mais tristes quando há sol. Verdadeiro ou Falso?

R: Falso. O sol faz-nos ficar mais alegres.

12. O que acontece se ficarmos muito tempo ao sol sem nos protegermos?

R: Apanhamos um escaldão.

13. Como podemos evitar ter um escaldão?

R: Colocando protetor solar, não apanhando sol nas horas perigosas, entre as 13 horas e as 16h, usando uma t-shirt e chapéu.

14. Se ficarmos muito tempo ao sol sem proteção que cor fica a nossa pele?

R: Após algum tempo ao sol sem proteção a nossa pele fica queimada e por isso ficamos vermelhos.

15. A pele tem uma substância que permite que fiquemos bronzeados. Como se chama?

R: A pele tem uma substância que em contacto com o sol se multiplica e origina o que se chama de bronzeado. A essa substância chamamos melanina

16. Uma pessoa de pele mais clara tem de usar um protetor com maior fator de proteção. Sim ou não?

R: Sim

17. Se apanharmos um escaldão o que devemos fazer?

R: Quando apanhamos um escaldão não devemos estar diretamente ao sol até este estar curado, devemos passar o corpo por água fria e aplicar um creme que ajude a regenerar a nossa pele, um creme para queimaduras por exemplo.

18. Qual o maior órgão do corpo humano?

R: O maior órgão do corpo humano é a pele.

19. Diz uma função do sol.

R: As funções do sol são: Aquecer-nos, ajuda os nossos ossos a crescer por fixar vitamina D e cálcio e regula os nossos ritmos circadianos.

20. Quais as zonas mais sensíveis no nosso corpo que muitas vezes nos esquecemos de pôr protetor?

R: Orelhas lábios, nariz e nas dobras dos cotovelos e joelhos.

21. Uma camisola pode ajudar-nos a proteger do sol. Verdadeiro ou falso?

R: Verdadeiro, uma camisola é um bom filtro físico para evitar que os raios solares atinjam a nossa pele.

22. Quando a nossa pele está bronzeada já não precisamos de continuar a pôr protetor. Verdadeiro ou falso?

R: Falso, embora bronzeada a nossa pele continua a receber toda a radiação solar incluído os UVB que tanto mal nos fazem, e por isso é sempre necessário proteger a pele contra esses raios nocivos.

23. Quando vamos ao banho no mar não precisamos de pôr protetor. Verdadeiro ou falso?

R: Falso quando estamos em contato com a água o protetor tem tendência a sair.

24. A melhor hora para apanhar sol, em Portugal, no verão, é entre as 12 horas e as 16 horas. Verdade ou mentira?

R: Falso, essas correspondem às horas mais perigosas do sol e por isso devemos evitar estar expostos ao sol.

25. Os raios Ultravioleta, UV, são os mais perigosos. Sim ou não?

R: Sim, sobretudo os UVB que são responsáveis pelos efeitos nocivos do sol

26. “Nevoeiro sol matreiro”. As nuvens protegem eficazmente do sol?

R: Não, as nuvens tapam o sol e os seus raios dispersam mais atravessam as nuvens e chegam á nossa pele.

27. Os raios solares que dão calor chamam-se infravermelhos. Verdadeiro ou falso?

R: Verdadeiro.

28. Sem sol poderia haver plantas, animais e seres humanos?

R: Não, os seres vivos dependem do sol.

29. A terra é o terceiro planeta mais próximo do sol. Certo ou errado?

R: Certo, o sol está entre o sol, mercúrio e vénus.

30. Completa a frase:

Sombra aumentado hora \_\_\_\_\_.

R: Apropriada

31. Num dia de nevoeiro não é necessário usar protetor porque não há sol.

Certo ou errado?

R: Errado, quando o céu tem nevoeiro há mais dispersão dos raios solares e por isso queimamo-nos mais.

De um modo geral, os alunos foram muito participativos, sobretudo no jogo, e aprenderam a importância da proteção solar.

Para mim foi uma das atividades mais divertidas e desafiantes do estágio, pois para a preparação desta ação tive de informar-me e pesquisar sobre o nível de conhecimento das crianças destas idades para poder fazer uma adaptação correta da linguagem utilizada. Para isso recorri a livros infantis, manuais escolares e procurei informar-me junto dos professores. Fazendo uma retrospectiva desta ação de promoção para a saúde, considero que consegui concluir com sucesso o que idealizava relativamente a esta atividade.