



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Raquel Santa Sequeira

**Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Gestão da Terapêutica com NOACs no doente hipocoagulado” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação do Dr. André Paiva e da Professora Doutora Margarida Castel-Branco, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas**

Setembro de 2020



UNIVERSIDADE D  
**COIMBRA**

## **Raquel Santa Sequeira**

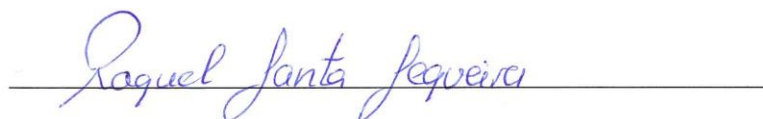
Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Gestão da Terapêutica com NOACs no doente hipocoagulado” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação do Dr. André Paiva e da Professora Doutora Margarida Castel-Branco, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro 2020

Eu, Raquel Santa Sequeira, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas com o nº 2008025165, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Gestão da terapêutica com NOACs no doente hipocoagulado” 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, 2 de setembro de 2020.



(Raquel Santa Sequeira)

# DEDICATÓRIA

À que foi minha avó paterna  
meu pilar basilar,  
fonte de sabedoria,  
minha eterna amiga...

# AGRADECIMENTOS

Agradeço,

À Senhora Professora Doutora Margarida Castel-Branco,  
a orientação prestada, pelo seu incentivo, disponibilidade e apoio constantes.

A todos os professores que me acompanharam ao longo de todo o meu percurso  
académico, pelos ensinamentos transmitidos.

À Dra. Ana Isabel Rebelo, na qualidade de diretora-técnica da Farmácia Estádio, pelo apoio,  
compreensão, disponibilidade e amabilidade com que me recebeu.

Ao Dr. André Paiva, a orientação prestada, apoio, compreensão, pelo seu incentivo e  
conhecimento partilhado.

A toda a equipe da Farmácia Estádio pela partilha do saber, disponibilidade e apoio.

A meus pais por sempre me terem incentivado e apoiado incondicionalmente ao longo de  
toda a minha vida e em todo o meu percurso académico, o meu eterno agradecimento.

A todos os que não nomeei, mas que de alguma forma contribuíram para o sucesso de todo  
o meu caminho académico, deixo os meus sinceros agradecimentos.

## ÍNDICE

<b>Parte I – Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária</b>	
Resumo.....	6
<i>Abstract</i> .....	7
1. Introdução.....	8
2. Análise SWOT.....	8
Forças.....	8
Fraquezas.....	15
Oportunidades.....	17
Ameaças.....	19
3. Conclusão.....	21
Referências.....	22
<b>Parte II – Monografia</b>	
<b>“Gestão da terapêutica com NOACs no doente hipocoagulado”</b>	
Resumo.....	24
<i>Abstract</i> .....	25
Lista de Abreviaturas.....	26
Lista de Figuras e Tabelas.....	27
Lista de Anexos.....	28
1. Fibrilhação Auricular e risco de Acidente Vascular Cerebral.....	29
2. Anticoagulação oral.....	33
2.1. Anticoagulantes orais antagonistas da vitamina K.....	34
2.2. Anticoagulantes orais não antagonistas da vitamina K.....	35
2.2.1 Vantagens dos NOACs.....	40
2.2.2 Limitações dos NOACs.....	42
2.2.3 Monitorização de NOACs.....	44
3. A adesão à terapêutica de NOACs.....	46
3.1. Consentimento Informado do Tratamento.....	46
3.2. Adesão – Uma realidade abaixo do ideal.....	49
3.3. Gestão da terapêutica com NOACs.....	50
3.4. Quais as responsabilidades do médico? Do farmacêutico? E do doente?.....	52
4. O farmacêutico: o profissional de saúde que ocupa um lugar privilegiado.....	54
5. Novas abordagens na gestão da terapêutica do doente hipocoagulado.....	55
Anexos.....	57
Referências.....	67

# **Parte I**

## **Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária**

Sob Orientação do Dr. André Paiva

## RESUMO

O Estágio Curricular, do curso Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, distingue-se de todo o percurso académico, como sendo a etapa final que estabelece o elo entre o conhecimento teórico, teórico-prático e laboratorial adquirido e o domínio efetivo da prática farmacêutica. É uma unidade curricular de carácter obrigatório, que constitui a vertente prática da formação profissional em contexto real.

A Farmácia Estádio e os profissionais de saúde que a integram ilustram a grandeza da qualidade e profissionalismo prestado ao serviço do utente. É pautada por elevados padrões de sentido humano e de excelente relação interpessoal, entre todos os seus elementos, mantendo a harmonia e o equilíbrio entre o sentido profissional, humano e afetivo.

Neste relatório de estágio, as diversas temáticas abordadas, foram classificadas utilizando a metodologia de uma análise SWOT, com vista a simplificar a identificação de elementos chave representativos de pontos fortes (Forças), indicar os pontos a melhorar (Fraquezas), incrementar novas perspetivas (Oportunidades) e auxiliar na identificação de possíveis riscos (Ameaças).

**Palavras-chave:** forças; fraquezas; oportunidades; ameaças.



## ABSTRACT

*The Curricular Internship, of the Integrated Master course in Pharmaceutical Sciences, is distinguished from the entire academic path, as being the final step that establishes the link between the theoretical, theoretical-practical and laboratory knowledge acquired and the effective mastery of pharmaceutical practice. It is a compulsory curricular unit, which constitutes the practical aspect of professional training in a real context.*

*The Estádio Pharmacy and the health professionals that integrate it illustrate the greatness of the quality and professionalism provided to the service of the user. It is guided by high standards of human sense and excellent interpersonal relationship, among all its elements, maintaining harmony and balance between the professional, human and affective sense.*

*In this internship report, the various topics covered were classified using the methodology of a SWOT analysis, with a view to simplify the identification of key elements representing strengths (Strengths), indicating points to improve (Weaknesses), increasing new perspectives (Opportunities) and assist in the identification of possible risks (Threats).*

**Keywords:** strengths; weaknesses; opportunities; threats.

## I. INTRODUÇÃO

A farmácia comunitária assume um papel fulcral, no desenvolvimento das competências do futuro farmacêutico, no seio de uma equipa integrada, dinâmica, multidisciplinar, mantendo constante o contato direto com o utente.

Com o presente relatório é meu intuito: descrever a organização e funcionalidade da farmácia; classificar o tipo de utente e salientar a importância da sua fidelização; ordenar as várias etapas inerentes ao ciclo do medicamento; apresentar os diversos serviços farmacêuticos atualmente disponíveis na farmácia e sugerindo novos; descrever algumas situações práticas e casos clínicos, que foram essenciais para pôr em prática os conhecimentos teóricos adquiridos.

## 2. ANÁLISE SWOT

### FORÇAS

- **Localização**

A Farmácia Estádio encontra-se estabelecida na Rua Dom João III, 11, na Solum, zona nobre da cidade de Coimbra. Incorporada no complexo exterior do Estádio da Universidade de Coimbra, no qual se insere o Centro Comercial “Alma Shopping” e estabelece particular proximidade com escolas, clínicas de saúde, serviços de diversas áreas e zona residencial.

Os utentes da farmácia têm ao seu dispor um estacionamento subterrâneo próprio, gratuito por 30 minutos e outros envolventes de fácil acesso. É de salientar a enorme visibilidade desta Farmácia, pela magnífica fachada envidraçada, moderna e contemporânea, suscitando a curiosidade e empatia dos transeuntes.

A localização e a visibilidade da Farmácia Estádio são um ponto forte e a sua proximidade com o meu local de trabalho, foi de extrema importância para a realização e sucesso do meu estágio.

- **Horário de Funcionamento**

O horário de funcionamento da Farmácia é ininterrupto das 8h30 às 21h00, de segunda a sexta; das 9h00 às 19h00 ao sábado, salvo exceção de prestação de serviço permanente.

A Farmácia Estádio assegura um horário de expediente alargado e ininterrupto, desempenhando um forte papel na prestação de serviços farmacêuticos ao utente. Este foi

também, um ponto forte do meu estágio, permitindo conciliar o horário de estágio com o horário laboral.

- **Caraterização do Utente**

O utente da Farmácia Estádio distingue-se por ser muito heterogéneo, abrangendo várias faixas etárias. O período de abertura e manhã é marcado por utentes de idade sénior, em que a ida à farmácia está englobada na sua rotina diária, nomeadamente, para controlo da Medição da Pressão Arterial. O período denominado “hora de almoço” e pós-laboral distingue-se pela maior frequência de estudantes e adultos em idade ativa e laboral.

Este tipo de utente pode se considerar como um ponto forte para a prática farmacêutica. Exige a adoção de uma atitude dinâmica e profissional, de uma equipa jovem de profissionais de saúde, com extraordinária capacidade de adaptação, de estabelecer uma comunicação clara e ajustada aos diferentes tipos de utente, de vários estratos socioeconómicos, diferentes graus de instrução e educação, necessidades e comportamentos, atualização e renovação constante de conhecimento em diversas áreas do âmbito farmacêutico.

- **Recursos Humanos**

A equipa da Farmácia Estádio, composta por 10 elementos, preza-se por ser uma equipa de espírito jovem, dinâmico, empreendedor, com um grandioso sentido de interajuda, alicerçado em princípios de partilha, de amizade e de um grande profissionalismo entre os elementos.

O ambiente proporcionado ao estagiário não poderia ser mais acolhedor e benéfico, sendo disponibilizado todas as condições para a aprendizagem dos conhecimentos e das competências práticas que lhe é exigido no dia-a-dia da farmácia, constituindo um ponto forte.

- **Iniciativa *Kaizen***

*Kaizen* (“*Kai*” significa *mudança* e “*Zen*” significa *sabedoria*) é um conceito de uma filosofia japonesa com valores bem definidos, aplicáveis em várias vertentes. Traduz-se como a utilização de mínimos recursos para obter o máximo de resultados. Pressupõe que a “*mudança*” deve ser feita de forma lenta e sábia, assegurando a continuidade e melhoria. Deve resultar da reflexão e partilha de vivências experienciadas por todos os elementos, com o intento de obter o máximo de resultados (1).

Nas reuniões semanais, da Farmácia Estádio, os resultados são analisados com transparência por todos, independentemente das suas funções ou grau hierárquico. Os

problemas identificados e expostos. Os pontos a melhorar e as metas a alcançar são estabelecidos. A todos é sugerido que, pelo menos, uma melhoria seja executada, assumindo e desempenhando um trabalho focado na concretização dos objetivos individuais, sendo essencial a atenção aos detalhes do dia-a-dia.

A iniciativa *Kaisen* fomenta o trabalho em equipa, uma nova mentalidade e estilo de trabalho moderno e pró-ativo, o cultivo da motivação e de uma moral positiva, a autodisciplina, a eficiência e a produtividade, traduzindo-se num ponto forte para a farmácia e para os farmacêuticos.

#### • **Aprovisionamento, gestão de *stock* e armazenamento**

A receção de encomendas classifica-se como sendo uma das fases mais críticas e de elevada relevância, no que concerne ao ciclo do medicamento. Logo que, o medicamento entra no espaço da farmácia, este passa a ser sua propriedade e responsabilidade, nomeadamente no que diz respeito a condições de conservação e armazenamento, garantindo que o produto mantém a sua qualidade e integridade.

Os medicamentos/produtos de saúde que têm de ser mantidos a uma temperatura inferior a 8°C, são prontamente acondicionados no armário de frio seco, garantindo a conservação das suas propriedades físicas-químicas, na prateleira com a designação “Em Receção”. Uma vez concluída a encomenda, devem transitar para a prateleira correspondente à sua forma farmacêutica ou classificação farmacoterapêutica (vacinas, injetáveis, ginecológico, xaropes, insulinas e outros). Os restantes medicamentos/produtos de saúde são dispostos em cima de uma banca, de acordo com a sua classificação ou forma farmacoterapêutica e confirmada a sua validade e integridade da embalagem.

Introduzidos todos os medicamentos e produtos de saúde no sistema informático, através da leitura do seu código de barras pelo *scanner*, identificadas, discriminadas e resolvidas todas as especificidades decorrentes do processo receção de encomendas, verifica-se a conformidade do processo e procede-se com a sua finalização. No decorrer do processo de receção de encomendas é de salientar especificidades, como por exemplo:

***Produto novo*** - é imprescindível o preenchimento da ficha de produto, no sistema informático *Sifarma2000*<sup>®</sup>, com indicação do nível mínimo de *stock*, a margem e o preço de venda ao público, salvo em produtos previamente etiquetados ou com preço;

***Inconformidades*** - A quantidade de produtos rececionados e o valor da fatura deve corresponder ao faturado. Se porventura, não está em conformidade, deve ser justificada a

inconformidade selecionando a opção “*Qtd recebida < qtd encomendada*”; e referenciar, por exemplo, 30/46, que significa que dos 46 produtos encomendados só foram recebidos 30 produtos;

***Psicotrópicos, estupefacientes e benzodiazepinas*** - exige procedimentos específicos na sua receção, dispensa e cuidados particulares no armazenamento. A sua receção implica o envio da via original da fatura para a contabilidade e o arquivo do duplicado que lhe corresponde, datado e rubricado por quem os rececionou. A listagem da requisição destes medicamentos é enviada pelos fornecedores aquando da sua encomenda. O documento de requisição possui duas cópias, sendo que, uma deve ser enviada ao fornecedor datada, carimbada e assinada como prova de que a encomenda foi entregue e a outra deve ficar arquivada na farmácia. Mensalmente, as requisições destes medicamentos são conferidas e apresentadas as listagens impressas, com a periodicidade legal, ao INFARMED – *Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.*;

***Propriedades de Utente*** - consiste num determinado produto, previamente pago, antes do seu levantamento e dispensa. A escolha de efetuar ou não o pré-pagamento é sempre do utente. Geralmente, esta situação ocorre quando o produto pretendido não se encontra disponível para dispensa, sendo necessário efetuar a sua encomenda. Na sua faturação saem duas vias de fatura: uma para o utente; e a outra é arquivada provisoriamente, num tabuleiro só para o devido efeito, até ser efetuado o seu levantamento. O produto rececionado é colocado na prateleira de “*Propriedades do Utente*”, com a via de fatura anexa, até ao seu levantamento. O utente é contactado via telefónica ou mensagem, no sentido de informar e relembrar que o seu produto se encontra disponível.

A gestão correta de *stock* evita erros, problemas de faturação e agiliza processos, assumindo um enorme impacto na sustentabilidade da farmácia. Otimiza a produtividade do farmacêutico impulsionando-o a prestar um serviço de excelência na procura assídua pela satisfação das expectativas e necessidades do utente.

Os medicamentos/produtos de saúde são arrumados de acordo com a regra “*First Expired First Out*” (FEFO), para uma gestão eficiente de validades e de *stock*. Esta metodologia permite otimizar recursos, incrementar a produtividade, agilizar o processo, fazer uma correta gestão de *stocks* e colocar rapidamente o medicamento disponível ao utente. Os psicotrópicos e estupefacientes encontram-se armazenados num armário específico para o efeito.

O método, a dinâmica e organização implementados pelos profissionais da Farmácia Estádio, são uma mais-valia e um ponto forte para a gestão e bom funcionamento da farmácia. Incrementa a cooperação e a comunicação entre elementos, auxilia o estagiário a adquirir, desenvolver e a aplicar o conhecimento de trabalho prático.

#### • **Controle de Qualidade**

A Farmácia Estádio é certificada pela *Associação Portuguesa de Certificação (APCER)*, relativamente ao cumprimento da Norma NP EN ISO 9001 e Boas Práticas de Farmácia.

A documentação do registo dos gráficos de temperatura e humidade relativa garante e demonstra às entidades fiscalizadoras, que os medicamentos são armazenados e manuseados em conformidade, com os requisitos que lhe são aplicáveis. A sua elevada importância reflete-se diretamente na saúde pública, na garantia de que as matérias-primas, os produtos e os medicamentos da farmácia mantêm as suas características físicas-químicas inalteradas.

O registo dos valores de temperatura e humidade são efetuados através de termohigrómetros que estão estrategicamente posicionados. A calibração destes dispositivos deve ser efetuada anualmente na respetiva gama de trabalho.

Durante o estágio, tive a possibilidade de assistir ao descarregamento informático e proceder à análise desses registos, que se traduziram em dados em formato tabela e gráfico, para uma melhor interpretação dos resultados, em concordância com os valores dos parâmetros legalmente exigidos (Frigorífico – [2°C; 8°C] e % humidade relativa não aplicável; Armazém, sala de receção de encomendas e laboratório – [ $<25^{\circ}\text{C}$  e % humidade relativa  $< 60\%$ ]).

O controlo de qualidade regular praticado na Farmácia Estádio deu-me a possibilidade de assimilar a importância desta boa prática que constitui um ponto forte no meu estágio e que assume a sua grandeza em todas as etapas do ciclo do medicamento.

#### • **VALORMED**

A VALORMED nasceu da consciencialização para a especificidade do medicamento enquanto resíduo, é uma sociedade sem fins lucrativos, criada em 1999, com a responsabilidade de proceder à gestão dos resíduos de embalagens vazias e medicamentos fora de uso e a sua intervenção compreende todo o território nacional.

Os produtos são colocados no respetivo contentor de VALORMED, que se encontra na sala de atendimento ao público. Quando o contentor fica cheio é selado e preenchida a ficha de 3 vias: a via branca identifica o contentor, a via verde é para arquivar na farmácia e a via

azul para o arquivo do armazenista que procedeu a recolha do contentor. Esta ficha numerada permite a identificação do nome e número da farmácia, rubrica do farmacêutico que procedeu à entrega e do armazenista que aceitou a recolha e o peso do contentor (2).

O farmacêutico desempenha e assume um papel fundamental na consciencialização, educação e responsabilidade ambiental do utente, deste modo, sempre que oportuno adotei uma postura pró-ativa no sentido de sensibilizar o utente para as boas práticas ambientais, estabelecendo um ponto forte do meu estágio.

#### • **Serviços Farmacêuticos prestados ao utente**

Os serviços farmacêuticos constituem no seu todo um ponto forte e uma mais-valia para a farmácia. Permite diferenciar e enaltecer a Farmácia Estádio e os seus profissionais de saúde das demais, pelo excelente serviço prestado no acompanhamento e atendimento dos seus utentes, na variedade de oferta de serviços disponíveis e acessíveis ao utente. Enquanto estagiária permiti-me conhecer diversos serviços farmacêuticos de enorme relevância como fator diferenciador, de excelência e confiança, conhecer o historial terapêutico do utente e estreitar os laços de confiança que se fortalecem no contato regular e de proximidade, num ambiente privado e mais confortável.

Os serviços farmacêuticos, atualmente disponíveis na Farmácia Estádio, em que participei ativamente no dia-a-dia, que constituem um ponto forte no estágio são a medição da Pressão Arterial, da glicémia, do colesterol total, salientando, contudo:

***Preparação Individualizada de Medicação*** - No decorrer do estágio foi possível preparar a medicação para o mês de um utente sénior polimedicado, sem cuidadores. A medicação era distribuída por caixas semanais com separação por refeição;

**Preparação de manipulados** - A Farmácia Estádio dispõe de um laboratório, com instalações, equipamentos e matérias-primas, que respeitam as boas práticas legalmente exigidas para a preparação de medicamentos manipulados, sendo frequentemente solicitada a preparação deste tipo de medicamentos, pelos utentes e também por outras farmácias, representando, deste modo, um ponto forte.

A Farmácia Estádio também dispõe de outros serviços farmacêuticos prestados ao utente, que foram igualmente pontos fortes no estágio, os quais foi possível tomar conhecimento e assistir, tais como: administração de vacinas; consulta de nutrição; consulta de podologia e preparação de manipulados.

- **Atendimento do Utente**

O atendimento ao utente e a dispensa do medicamento deve ser marcado por um elevado nível de responsabilidade, competência e zelo, assegurado pela preparação académica especializada e específica, que atende ao rigor e verdade científica, obedecendo a uma conduta de sigilo profissional, de acordo com os princípios deontológicos e éticos. Para além disso, deve também, demonstrar e desempenhar uma preparação e sentido humano, o saber escutar, respeitar as dores físicas e pessoais, adotar uma atitude sem preconceito, atender às necessidades individuais colocando em primeiro lugar, o bem-estar físico, emocional, psíquico e mental do utente.

Na Farmácia Estádio, iniciei a aprendizagem de atendimento do utente ao balcão, com a visualização de todos os processos e procedimentos, e só posteriormente passei a executar, sempre sob orientação e auxílio de um colega farmacêutico. Deste modo, familiarizei-me com os habituais utentes da farmácia, obti um conhecimento prévio do sistema *Sifarma2000*<sup>®</sup>, adotei métodos de trabalho já desenvolvidos e enraizados na equipa farmacêutica, tomei contato direto com o receituário, engrandecendo o meu conhecimento e desenvolvendo a minha autoconfiança como futura farmacêutica. Posto isto, considero o atendimento ao utente na Farmácia Estádio, um ponto forte do estágio.

- **Dispensa de medicamentos**

A prescrição de medicamentos é efetuada através de sistemas eletrónicos, por Denominação Comum Internacional, com o objetivo de: facilitar a escolha farmacológica; aumentar a segurança no processo de prescrição e dispensa evitando erros; facilitar a comunicação entre profissionais de saúde; agilizar o processo de prescrição e de conferência de receituário; eliminar a receita em formato de papel; adotar procedimentos uniformes de prescrição, validação, dispensa e informação prestada ao utente.

A dispensa de medicamentos é o ato farmacêutico com maior visibilidade em farmácia comunitária. O farmacêutico tem o dever de prestar o melhor aconselhamento farmacêutico ao utente, facultando a informação necessária e adequada, respeitando acima de tudo os princípios éticos da profissão. Os medicamentos só podem ser cedidos após a validação da conformidade da receita médica pelo farmacêutico.

A dispensa de medicamentos, nomeadamente de medicamentos sujeitos a receita médica, constituiu um ponto forte no estágio, que me possibilitou ter contato com um grande volume de medicamentos, de receituário e com a grande maioria dos subsistemas de participação.



Também, me permitiu adquirir e desenvolver as competências práticas necessárias ao desempenho do processo de validação de receitas médicas, verificando a conformidade com a situação clínica em causa. No estágio, aquando da dispensa de medicamentos fui várias vezes confrontada com a realidade de dificuldades associadas a fatores de ordem financeira de utentes. Procurei sempre auxiliar e aconselhar o utente no acesso a uma medicação eficaz, segura, tendo também em conta as suas necessidades primordiais e a opção de escolha de ter acesso a uma medicação de baixo custo.

## FRAQUEZAS

- **Devoluções**

Os motivos de devolução de um produto podem ser diversos como, por exemplo: aproximação e expiração do prazo de validade; produto ou embalagem danificada; recolha do produto de acordo com uma determinada circular; quantidades recebidas não correspondentes às quantidades pedidas; embalagem incompleta; produto enviado por engano; produto pedido por engano, entre outros. Os produtos que apresentem condições que obrigam à sua devolução, devem ser prontamente retirados do linear, do *stock* e a devolução efetuada no sistema informático *Sifarma2000*<sup>®</sup>, com o preenchimento da Nota de Devolução.

A devolução é um processo sujeito a análise e aprovação do fornecedor. No caso de deferimento do pedido de devolução, o fornecedor envia à farmácia uma nota de crédito ou é realizada a troca do produto por outro do mesmo valor ou ainda é realizada a troca pelo mesmo nas devidas condições. Se porventura, o pedido de devolução não for aceite, o produto é reenviado para a farmácia e destina-se a “quebra” para a farmácia. A listagem dos produtos destinados a quebra é enviada às finanças e estes guardados, durante um período de um mês, para a eventualidade de a autoridade tributária inspecionar e verificar a baixa desses produtos. Cessado esse período os medicamentos são colocados no contentor do VALORMED para serem reencaminhados para o tratamento de resíduos de saúde.

A devolução é um processo intrínseco ao ciclo do medicamento, porém pode-se classificar como um ponto fraco, visto que: põe em causa a otimização da prática farmacêutica, invertendo o sentido do fluxo de dispensa do produto; diminui a produtividade da equipa; incute fragilidade na sustentabilidade e dificulta a rentabilidade da farmácia, exigindo uma boa gestão de *stocks* e do escoamento dos produtos; aumenta os procedimentos burocráticos adjacentes e encarece os recursos de toda uma logística.

- **Preparação de manipulados**

Um medicamento manipulado pode ser uma fórmula magistral ou um preparado oficial, preparado e dispensado sob a supervisão e controlo do Dr. André Paiva, com o apoio da restante equipa (3). Todas as preparações de medicamentos que se realizam na farmácia são da sua responsabilidade, devendo assegurar a qualidade da preparação e o cumprimento das boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados (4).

O farmacêutico tem o dever de verificar a segurança do medicamento, quanto às doses da substância ativa e quanto à existência de interações entre os elementos, que coloquem em causa a segurança do doente e a ação do medicamento. Em situações particulares, há a necessidade de proceder ao descondicionamento de especialidades farmacêuticas, com vista a incorporá-las em medicamentos manipulados. Mas, este é um ato de exceção que só é permitido quando o medicamento manipulado se destina a aplicação cutânea, a adequação de uma dose destinada a uso pediátrico ou a grupos de doentes, em que as condições de administração ou de farmacocinética se encontram alteradas e se não existir no mercado dosagem e forma farmacêutica pretendida.

Este seria um ponto a melhorar, se houvesse a possibilidade de os estagiários terem uma participação mais ativa, na preparação de medicamentos manipulados.

- **Consulta farmacoterapêutica**

A consulta farmacoterapêutica é efetuada pelo farmacêutico, em estreita comunicação com o doente polimedicado, hipertenso, diabético, entre outras patologias crónicas. De modo, a garantir e a oferecer o máximo de privacidade e de conforto durante a consulta, com a existência de um espaço ou sala específica para o devido efeito.

Este serviço ainda não foi implementado na Farmácia Estádio, o que constitui um ponto fraco para o estágio e para a farmácia. E tem como objetivos: ajudar a organizar a medicação; vigiar a adesão à terapêutica; realçar a importância e dar a conhecer ao doente a sua doença; prevenir complicações e identificar situações que requerem consulta médica; incutir hábitos de vida saudável; escutar e esclarecer dúvidas; reforçar as orientações que recebe do médico; prestar um melhor serviço de saúde pública e fidelizar o utente.

## OPORTUNIDADES

- **Serviços farmacêuticos disponíveis na Farmácia**

A Farmácia Estádio presta ao utente vários serviços de cuidados de saúde de excelência, tais como: a prestação de primeiros socorros, administração de vacinas, campanhas de sensibilização e de educação para a saúde, medição da pressão arterial, glicémia, colesterol, consultas de nutrição e de podologia.

Na minha opinião, seria enriquecedor e uma oportunidade para complementar e melhorar, ter ao dispor sessões de fisioterapia e/ou de massagens de relaxamento. Esta é uma área cada vez mais procurada pela população, quer pelo ritmo do quotidiano a que se está sujeito nos dias de hoje, quer por necessidade de cuidados de saúde. Tornar-se-ia uma mais-valia para a farmácia e seus farmacêuticos, ilustrando um serviço de saúde de excelência para os seus utentes.

- **Instituições**

A Farmácia Estádio, estabelece parceria com várias instituições de carácter social, algumas delas com regime de internamento e de ambulatório. Aos medicamentos e produtos de saúde, que são requisitados pelos profissionais de saúde, está garantida a sua dispensa e entrega rápida.

As requisições dos medicamentos são recebidas, diariamente, por via de correio eletrónico, com: a identificação do médico prescritor; a identificação do utente a que se destina o medicamento; com nome, dosagem e unidades de medicamento requisitado, a data da requisição e a identificação da instituição a que corresponde.

Este é um serviço de excelência, ao serviço da comunidade mais carenciada e é sem dúvida uma oportunidade de destaque, um elemento diferenciador e de referência, que enaltece a Farmácia Estádio, relativamente a outras farmácias. Para mim, enquanto estagiária, constituiu igualmente uma forte oportunidade de aprendizagem, incutindo um espírito próativo da atividade farmacêutica, com o conhecimento de realidades vividas nas diversas instituições.

- **Formações externas**

No decorrer do estágio, tive a oportunidade de frequentar a formação externa: “Farmácia e o Aconselhamento à Mulher em Atendimento – Menopausa”, dirigida pelo formador e médico ginecologista e obstetra do Hospital de Évora, o Dr. Vítor Caeiro. A informação adquirida nesta formação foi inteiramente útil, específica e direcionada sobre o tema,

proporcionando uma reciclagem de conhecimentos sobre: as manifestações clínicas, os sintomas mais frequentes, exames complementares de diagnóstico e informações sobre a terapêutica hormonal e a terapêutica não-hormonal.

A formação externa representa uma oportunidade e uma mais-valia, no desenvolvimento e aquisição contínua de competências para o farmacêutico.

- **Serviço Permanente**

Este alargado período de funcionamento interrompido das farmácias é de interesse público, visto garantir a acessibilidade ao medicamento, assegurando a sua dispensa 24horas/dia.

Participar no serviço permanente foi a oportunidade de ter a perceção do ambiente noturno com menor afluência de utentes, e também uma mais-valia para conhecer e praticar no sistema Sifarma2000®.

Este é o sistema informático utilizado por cerca de 90% das farmácias nacionais (5). O domínio desta ferramenta de gestão (controlo de vendas, encomendas, faturação, inventário) e de atendimento (consulta de contraindicações e reações adversas, alertas para potenciais interações de um medicamento específico, consulta de ficha de utente) pelo farmacêutico é determinante, para garantir um serviço de qualidade, no atendimento prestado aquando da dispensa do medicamento.

- **Venda cruzada**

A venda cruzada consiste em sugerir ao utente a adição de outro produto que seja complementar ao produto inicial. O farmacêutico com postura confiante, abordagem dinâmica e credível atende ao perfil do utente, sugere o produto personalizado e direcionado para aquele utente, de acordo com as suas necessidades.

Este método aumenta a média de venda/utente e permite o movimento de existências com menor rotatividade de *stock*. O farmacêutico tem de conhecer bem os produtos existentes na farmácia que são complementares, oferecer informação útil que evidencie o benefício da otimização do bem-estar e da aceleração do processo de cura, com a ação sinérgica dos produtos.

Com uma experiência positiva, o utente sente-se mais valorizado e satisfeito, é um potencial utente fidelizado, um excelente agente publicitário do bom serviço prestado e do nobre atendimento, em particular, desta farmácia.

Como estagiária, esta foi uma oportunidade de enriquecer a técnica de venda, de adquirir um maior conhecimento dos diversos produtos complementares em dadas situações, como por exemplo:

- a) Doente com receituário de um anti-inflamatório em comprimidos para tratamento da dor de garganta - poderá beneficiar da aceleração do processo de cura, se complementar com um anti-inflamatório em pastilhas que tem uma ação tópica e um colutório com ação antibacteriana para gargarejo, desde que o farmacêutico verifique ser benéfico para aquele doente, em particular;
- b) Utente procura um creme de dia hidratante de rosto - o farmacêutico pode sugerir o gel/leite de limpeza, o tónico e o creme de noite hidratante, para limpeza e cuidado diário e correto da pele; e ainda, de acordo com as necessidades e tipo de pele, aconselhar um esfoliante e máscara hidratante, uma vez por semana.

## AMEAÇAS

- **Espaço físico**

O espaço físico, da Farmácia Estádio, apesar de ser um espaço amplo e moderno, com pouco ruído visual, iluminação adequada, ambiente agradavelmente limpo e acolhedor, com estantaria igualmente moderna, a sua tonalidade escura não proporciona um real destaque visual do produto.

Este fato, pode ser uma ameaça, constituindo uma barreira para o tipo de utente autónomo que entra na farmácia e procura identificar de imediato o produto pretendido, o que pode levar à sua desistência.

Exige que o utente procure o atendimento em dois passos distintos: solicitar ajuda para identificar a localização do produto; e posteriormente no aconselhamento e/ou pagamento. Torna o processo de atendimento mais moroso, gere um utente menos satisfeito, e é por sequência uma ameaça na produtividade e desempenho da equipa farmacêutica, incluindo para o estagiário que perde uma oportunidade de enriquecer o seu conhecimento.

- **Ruturas de produtos e foco nas marcas de elite**

Na Farmácia Estádio, o utente tem à sua disposição várias marcas de produtos de dermocosmética. Todavia, é notório uma forte aposta nas marcas mais acessíveis a um utente com maior poder de compra e nestas a presença de gamas completas é uma constante.

Nas restantes, verifica-se algumas ruturas de produto numa mesma gama, tornando-se difícil o aconselhamento correto, nomeadamente nos cuidados básicos de rosto como: limpeza, esfoliação, tonificação e hidratação dia e noite.

Esta foi uma dificuldade sentida durante o estágio, constituindo uma ameaça na prática de aconselhamento dermocosmético.

- **Noções de gestão/organização e venda**

Na minha opinião, seria importante para o estagiário possuir um maior conhecimento, no âmbito da gestão/organização e conhecimento de venda, fundamentais para a boa gestão financeira da farmácia, produtividade e eficiência como profissional de saúde. Neste sentido, sugiro que seja incorporado mais temáticas deste âmbito no curso.

A aquisição deste conhecimento singular, prepara o futuro farmacêutico para a realidade de uma farmácia comunitária, enriquece e complementa as capacidades e as competências do farmacêutico na sua carreira profissional.

### **3. CONCLUSÃO**

A excelência e magnanimidade desta Farmácia, dos seus profissionais e a sua proximidade com o meu local de trabalho foram ímpares na escolha da farmácia a estagiar. A orientação do Dr. André Paiva, a compreensão da Dra. Ana Isabel Rebelo e todo o apoio, motivação e partilha do saber que recebi de toda a equipa foi crucial, para completar a minha aprendizagem, testar e aplicar o conhecimento adquirido e obter um novo saber.

Mesmo com todas as vicissitudes de vida pessoal, trabalho e saídas, que exigiu um enorme esforço físico, mental e psíquico, mas que com a colaboração, compreensão e boa vontade de todos, começando pelo orientador de estágio, diretora de farmácia, colegas de farmácia e incluindo colegas de estágio, que nunca se opuseram à disponibilidade concedida, consegui todo este trabalho.

Concluo que todo o esforço não foi em vão. Como futura farmacêutica estou preparada para crescer, abraçar novos desafios e conhecer novos caminhos.

## Referências

- (1) JULIANA MACHADO CRUZ - **Kaizen - melhoria contínua**. Infoescola. [Acedido em agosto 2020] Disponível em: [https://www.infoescola.com/administracao\\_/kaizen/](https://www.infoescola.com/administracao_/kaizen/)
- (2) VALORMED - [Acedido em agosto 2020] Disponível em: <http://www.valormed.pt/intro/home>
- (3) DIÁRIO DA REPÚBLICA: Portaria n.º 594/2004 de 2 de junho - **Aprova as boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados em farmácia de oficina e hospitalar**. Diário da República n.º 129/2004, Série I-B de 2004-06-02 [Acedido em agosto 2020] Disponível em: <https://data.dre.pt/eli/port/594/2004/06/02/p/dre/pt/html>
- (4) DIÁRIO DA REPÚBLICA: Decreto-Lei n.º95/2004 de 22 de abril - **Regula a prescrição e a preparação de medicamentos manipulados**. Diário da República n.º 95/2004, Série I-A de 2004-04-22 [Acedido em agosto 2020] Disponível em: <https://data.dre.pt/eli/declei/95/2004/04/22/p/dre/pt/html>
- (5) GLINTT - **Sifarma2000**. [Acedido em agosto 2020] Disponível em: <https://www.glintt.com/pt/o-que-fazemos/ofertas/SoftwareSolutions/Paginas/Sifarma.aspx>



## **Parte II**

# **Gestão da Terapêutica com NOACs no Doente Hipocoagulado**

Sob orientação da Professora Doutora Margarida Castel-Branco

## RESUMO

A fibrilhação auricular é a arritmia cardíaca mais prevalente. Em Portugal, estima-se que 14% dos doentes com FA tenham já sofrido um episódio de Acidente Vascular Cerebral, constituindo deste modo a FA uma importante causa de morbidade e de mortalidade. A incidência da FA a partir dos 50 anos duplica em cada década e é superior no sexo masculino em todos os grupos etários. O resultado estimado para a prevalência de FA é de 2,5% em Portugal. O risco de um doente com FA desenvolver um AVC é três a cinco vezes superior e com maior gravidade comparativamente aos doentes sem esta condição.

Presentemente, a anticoagulação oral é recomendada para todos os doentes com FA. As limitações da varfarina têm motivado o desenvolvimento de alternativas terapêuticas, com um perfil de eficácia e segurança pelo menos idênticos ao da varfarina, mas sem necessidade de controlo laboratorial de rotina. Os NOACs (*Non-antagonist vitamin K Oral AntiCoagulants*) são uma alternativa adequada à varfarina para a prevenção do AVC atribuível à FA. Atualmente, existem quatro novos anticoagulantes orais: um inibidor direto da trombina (fator IIa) – dabigatrano; e três inibidores diretos do fator Xa – rivaroxabano, apixabano e edoxabano. Ao invés da varfarina, os NOACs não necessitam de monitorização regular da coagulação, o que melhora significativamente a qualidade de vida do doente.

O Cartão de Alerta do Doente é de enorme relevância do ponto de vista farmacoterapêutico, quer para o doente, que desta forma assume a sua responsabilidade no conhecimento da terapêutica e dos riscos a que pode estar sujeito, quer para o farmacêutico, que através desta via pode educar, consciencializar e sensibilizar o doente para a importância e benefício da terapêutica anticoagulante na melhoria do seu estado de saúde e promover a adesão à terapêutica do doente hipocoagulado.

A implementação de um serviço de gestão da terapêutica do doente hipocoagulado com NOACs na farmácia comunitária é da maior importância na prestação de cuidados de saúde para este doente.

Sugere-se que a prestação de serviços centrados no doente, como a monitorização e a gestão da terapêutica, seja uma mais-valia para a saúde do doente, para o Sistema Nacional de Saúde e o caminho para preservar e dignificar o futuro da classe farmacêutica que jamais se pode limitar ao medicamento e à sua dispensa. O caso do doente hipocoagulado com NOACs é um bom exemplo.

**Palavras-chave:** fibrilhação auricular; acidente vascular cerebral; hipocoagulação oral; NOACs; gestão da terapêutica.

## ABSTRACT

*The atrial fibrillation is the most common sustained cardiac arrhythmia. In Portugal, it is estimated that 14% of the patients with AF have already suffered a stroke, being AF this way an important cause of morbidity and mortality. The occurrence of AF after 50 years old doubles in each decade and it is higher in the masculine gender in all age groups. The estimated result of the prevalence of AF in Portugal is 2.5%. The risk of a patient with AF developing a stroke is three to five times higher and graver comparing with the patients who do not have this condition.*

*Currently oral anticoagulation is recommended for every patient with AF. The limitations of warfarin have motivated the development of therapeutic alternatives, with an efficacy and safety profile identical to warfarin, however without the need of a routine laboratory control. NOACs (Nonantagonist vitamin K Oral AntiCoagulants) are a suitable alternative to warfarin for stroke prevention attributed to AF. Nowadays there are four new oral anticoagulants: one direct inhibitor of thrombin (IIa factor) – dabigatran; and three inhibitors of Xa factor – rivaroxaban, apixaban and edoxaban. Instead of warfarin, NOACs don't need regular monitoring of coagulation, which improves patient's quality of life significantly.*

*“Cartão de Alerta do Doente” (Patient's Alert Card) is of tremendous relevance from the pharmaco-therapeutic view, both for the patient, who assumes this way his responsibility about the therapeutic knowledge and the risks he may be exposed to, and for the pharmacist, who, through this, can educate, raise awareness and sensitize the patient for the importance and benefit of the anticoagulant therapeutic for the improvement of his health condition and promote and increase the hypocoagulated patient's adherence to the therapeutic.*

*The implementation of a management service of the hypocoagulated patient's therapeutics with NOACs in the community pharmacy is of prime importance in health care services for this patient.*

*It is suggested that health care services centered on the patient, as the monitoring and management of the therapeutics, is a huge asset for the patient's health, for the National Health Care System and the way to preserve and dignify pharmaceuticals' future, which can never be restricted to the medicine and its dispensing.*

**Keywords:** atrial fibrillation; stroke; hypocoagulated patient; NOACs; therapeutic management.

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

- AAS** – Ácido Acetilsalicílico
- AHA** – *American Heart Association*
- AIM** – Autorização de Introdução no Mercado
- ANNEXA-A** – *Andexanet Alfa, a Novel Antidote to the Anticoagulation Effects of FXA Inhibitors Apixaban*
- ANNEXA-R** – *Andexanet Alfa, a Novel Antidote to the Anticoagulation Effects of FXA Inhibitors Rivaroxaban*
- ANNEXA-4** – *Andexanet Alfa, a Novel Antidote to the Anticoagulation Effects of FXA Inhibitors IV*
- AVC** – Acidente Vascular Cerebral
- CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub> - VASc** – *Congestive heart failure; Hypertension; Age>75 (2); Diabetes; Stroke (2); Vascular disease; Age 65-74; Sex category (female)*
- CLCr** – *Clearance da Creatinina*
- CSP** – Cuidados de Saúde Primários
- DM** – *Diabetes mellitus*
- DC** – Doença Coronária
- DV** – Doença Vascular
- EACTS** – *European Association for Cardio-Thoracic Surgery*
- EAM** – Enfarte Agudo do Miocárdio
- ECG** – Eletrocardiograma
- EMA** – *European Medicines Agency*
- ES** – Embolia Sistémica
- ESC** – *European Society of Cardiology*
- FA** – Fibrilhação Auricular
- FAMA** – *Federal Study of Adherence to Medications in the Elderly*
- FATA** – Prevalência de Fibrilhação Auricular e Terapêutica Antitrombótica
- Gp-P** – Glicoproteína P
- HTA** – Hipertensão Arterial
- ICC** – Insuficiência Cardíaca Congestiva
- ICSR** – *Individual Case Safety Reports*
- INR** – *International Normalized Ratio*
- NOACs** – *Non-antagonist vitamin K Oral AntiCoagulants*
- OMS** – Organização Mundial da Saúde
- RAM** – Reações Adversas Medicamentosas
- RCM** – Resumo das Características do Medicamento
- SNS** – Serviço Nacional de Saúde
- UE** – União Europeia
- VKA** – *Vitamin K Antagonist*

## LISTA DE TABELAS E FIGURAS

**Tabela 1** – Data de emissão da autorização de introdução no mercado de NOACs

**Figura 1** – Distribuição da amostra de acordo com *score* CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc – avaliação do risco trombótico. *Estudo FATA*.

**Figura 2** – Fatores de risco de *score* CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc no AVC e ES

**Figura 3** – Ajuste da dose dos NOACs para diferentes valores de CLCr

**Figura 4** – RAMs (%) atribuídas aos diferentes NOACs

## LISTA DE ANEXOS

**Anexo I** – Cartão Alerta do Doente, Xarelto®

**Anexo II** – *Switching* entre VKA vs. NOACs e vice-versa

**Anexo III** – Número de casos de RAM associadas a NOACs e varfarina

**Anexo IV** – Número de casos de RAM associadas ao dabigatrano, rivaroxabano e apixabano

**Anexo V** – Características de NOACs vs. varfarina

**Anexo VI** – Comparação de NOACs vs. varfarina

**Anexo VII** – Perfil farmacológico teórico no regime s.i.d. vs. b.i.d. de um fármaco com T<sub>1/2</sub> de 12h e T<sub>máx.</sub> De 3h

**Anexo VIII** – Protótipo de Cartão de Doente para Monitorização Manual da Frequência da Dose

**Anexo IX** – Gestão da terapêutica com NOACs

## **I. Fibrilhação Auricular e risco de Acidente Vascular Cerebral**

A fibrilhação auricular (FA) é uma arritmia supraventricular caracterizada pelo funcionamento descoordenado da aurícula, resultando na degradação da respetiva função mecânica e no conseqüente aumento do risco de eventos tromboembólicos, como o acidente vascular cerebral (AVC) (1-3). A FA não valvular – casos em que não existe doença reumática da válvula mitral, prótese valvular cardíaca ou reparação de válvula – é a arritmia cardíaca sustentada mais comum e está associada ao sexo masculino, a várias comorbilidades como a hipertensão arterial (HTA), insuficiência cardíaca congestiva (ICC), doença valvular (DV) e doença coronária (DC), aumentando em prevalência à medida que a idade avança (4,5).

Em 2016, o número de indivíduos com FA, na União Europeia (UE), foi estimado em 7,6 milhões, percentagem que aumentará em 89%, para 14,4 milhões em 2060, refere Antonio Di Carlo, autor do estudo e um dos membros do Conselho Nacional Italiano de Investigação (6). Prevê-se que um em cada quatro adultos aos 40 anos desenvolva FA e estima-se que 33,5 milhões de indivíduos a nível mundial apresentem esta patologia (3,7).

Em Portugal, estima-se que 14% dos doentes com FA tenham já sofrido um episódio de AVC, constituindo deste modo a FA uma importante causa de morbilidade e de mortalidade, quer *per si* quer pelo risco de desenvolvimento de um AVC (8). Tendo em consideração que a FA é uma doença que se pode manter assintomática, deve ter-se em conta que os resultados dos estudos sobre incidência e prevalência desta doença podem estar subestimados. Devido à ausência de estudos que estimem a incidência da FA em Portugal, de acordo com os principais estudos europeus e americanos, sendo esta uma doença diretamente associada à idade, pode-se afirmar que a incidência da FA, a partir dos 50 anos duplica em cada década e é superior no sexo masculino em todos os grupos etários (7). Contanto que, os homens têm probabilidades 1,5 vezes maiores do que as mulheres de desenvolver a doença, embora alguns autores reportem que a diferença é atenuada nos grupos etários mais elevados (8).

No decorrer deste trabalho selecionei três estudos [Ano 2003 (9); Ano 2010 (10); Ano 2015 (7)], que se podem interligar essencialmente por duas variáveis: o tipo de amostra quanto à faixa etária e FA já conhecida ou não. Isto é, o primeiro estudo abordado tem uma amostra ampla, abrangendo todas as faixas etárias, incluindo crianças e FA conhecida; o segundo estudo difere do primeiro, que claramente delimita a amostra quanto às faixas etárias ( $\geq 40$  anos), mas consiste em diagnosticar FA durante o estudo; por último, o terceiro estudo abordado, tem de igual modo ao primeiro, amostra com FA conhecida e assemelha-se ao

segundo pelo tipo de amostra relativamente à seleção das faixas etárias analisadas ( $\geq 30$  anos). Sendo a FA uma patologia fortemente associada à idade madura, o resultado obtido da prevalência de FA no primeiro estudo, pode ter sido influenciado pela dispersão da faixa etária da amostra. O terceiro estudo, tem um tamanho amostral significativo, que engloba apenas indivíduos de idade adulta, mas tem apenas como base casos de FA conhecida.

Em 2003, para estimar a prevalência de FA na população portuguesa, recorreu-se ao estudo Rede dos Médicos Sentinela (9), tendo-se obtido o valor de 0,53%, nos Cuidados de Saúde Primários (CSP). Note-se que neste estudo a população estudada incluiu todos os indivíduos de todas as idades, nomeadamente crianças; e a prevalência de FA foi estimada com base em dados de FA já diagnosticada, FA conhecida (9).

Em 2010, foi publicado o estudo FAMA (*Federal Study of Adherence to Medications in the Elderly*)(10), caracterizado por ser um estudo transversal de uma amostra representativa da população portuguesa, com tamanho de amostra de 32 972 indivíduos de idade igual ou superior a 40 anos, estratificado por sexo, idade e região do país, para indivíduos residentes em Portugal, que consistiu em diagnosticar a FA e assim estimar a sua prevalência. Neste estudo, a prevalência de FA foi determinada a partir da análise de todos os eletrocardiogramas (ECG) registados por um painel de especialistas, tendo-se obtido no final do estudo o resultado estimado para a prevalência de FA de 2,5%, o que, extrapolando o resultado, corresponde a cerca de 121 825 pessoas em Portugal (10).

O estudo FATA (*Prevalência de Fibrilhação Auricular e Terapêutica Antitrombótica*)(7) de 2015, caracteriza-se por ser um estudo transversal, observacional e analítico, que inclui todos os indivíduos com idade igual ou superior a 30 anos, com uma amostra recolhida nos CSP de um concelho do Norte do país. À semelhança do estudo feito em 2003, também neste estudo a prevalência de FA foi estimada com base em dados de FA já diagnosticada, FA conhecida. Para tal, foram avaliados 73 423 indivíduos, dos quais 46,4% eram do sexo masculino, variando a idade entre o valor mínimo de 30 anos e um máximo de 103 anos. Destes, 944 doentes apresentavam diagnóstico com FA, 50,4% eram do sexo masculino, idade mediana de 76 anos (7) (Figura I).

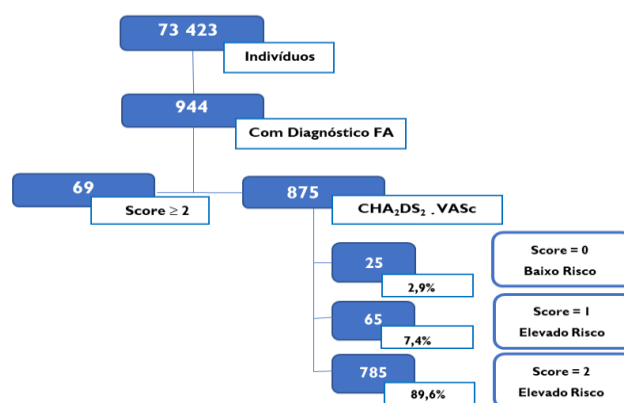


Figura I – Distribuição da amostra de acordo com score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc - avaliação do risco trombótico. Estudo FATA (7)



Seguindo as recomendações da ESC (*European Society of Cardiology*), identificou-se os doentes com “verdadeiro baixo risco”, que compreende indivíduos com idade <65 anos, presença de FA isolada, que não necessitam de qualquer tipo de terapêutica antitrombótica. Para o efeito, exclui-se de imediato os 69 doentes com  $\text{score} \geq 2$ , que apresentavam doença valvular, dado que esta doença traduz em si mesma um elevado risco trombótico. Porém, os restantes 875 doentes foram submetidos à avaliação  $\text{score CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ . Neste estudo, os doentes com  $\text{score} = 1$  foram considerados como “elevado risco”, visto que a indicação é para que estes façam também terapêutica antitrombótica (7).

A prevalência estimada de FA conhecida foi de 1,29%. Em todas as faixas etárias até aos 79 anos a prevalência de FA no sexo masculino é superior; no grupo etário  $\geq 80$  anos é maior no sexo feminino. Tal facto parece dever-se à esperança média de vida das mulheres ser superior à dos homens. As comorbilidades com maior incidência, encontradas neste estudo foram: HTA com 76,4%; a ICC com 32,0%; e diabetes *mellitus* (DM) com 28,2% (7).

O risco trombótico é um fator crítico da avaliação clínica do doente com FA e que está diretamente relacionado com a ocorrência de AVC. Verificou-se, que 97,4% (919 doentes) constituíam um elevado risco trombótico e que apenas 56,8% dos doentes estavam medicados adequadamente com anticoagulantes orais, independentemente de estarem associados ou não a terapêutica antiplaquetária, o que denota a subutilização acentuada deste tratamento; 29,6% dos doentes não estavam medicados de acordo com as recomendações em vigor, à data do estudo e que ainda se mantêm atuais (7).

Os valores de prevalência de FA estimadas nos três estudos supracitados (0,53%; 2,5%; 1,29%, respetivamente) e atendo às características individuais já descritas, podem sugerir que: uma amostra bem delimitada e faixas etárias alvo de acordo com as características desta patologia; uma dimensão de amostra cerca de 1% do total de indivíduos na população portuguesa com as mesmas faixas etárias (11); e diagnosticar a presença de FA nessa mesma amostra, poderá refletir um valor estimado de prevalência mais próximo do valor real.

Uma interpretação admissível para Portugal apresentar uma taxa tão elevada de AVC, relativamente à maioria dos países europeus é, talvez, a existência da presença de FA, diagnosticada ou não, com uma taxa reduzida de terapêutica anticoagulante. Considera-se ser fulcral para a prevenção do AVC e para a melhoria do controlo desta arritmia o conhecimento da prevalência de FA nas diversas faixas etárias (7,10).

De acordo com ESC e a *European Association for Cardio-Thoracic Surgery* (EACTS), a idade mediana dos indivíduos com FA é de 75 anos; o valor encontrado neste estudo foi de 76 anos, não se afastando do valor de referência.

Segundo as recomendações internacionais, a grande maioria dos doentes com FA deve fazer terapêutica anticoagulante por via oral (3). No entanto, a subutilização destes fármacos na FA parece atribuir-se essencialmente ao receio dos seus efeitos pró-hemorragicos, constatando-se através do estudo que pouco mais de metade dos doentes com elevado risco trombótico, faziam terapêutica anticoagulante, maioritariamente com varfarina e apenas 4% com dabigatrano (7).

Conclui-se que, é fundamental a adoção de uma atitude dinâmica e de estratégias de prevenção, através do controlo dos fatores de risco da FA e do AVC, com a realização de rastreios para minimizar o número de casos não identificados. Realizar o registo de eletrocardiograma (ECG) e o registo de Holter, bem como consciencializar a população para os riscos associados à FA, dada a notória falta de informação e de conhecimento da população portuguesa, sobre as arritmias em geral e da FA em particular (10). Formar os médicos relativamente às atualizações no que respeita à terapêutica antitrombótica nos doentes com esta patologia, nomeadamente a alteração de score. Após este estudo, foram implementadas consultas de hipocoagulação, nas instituições de CSP, constituindo um indicador de qualidade para estes doentes e um alerta para profissionais de saúde (7).

Uma vez que, a FA pode ser assintomática e persistir sem diagnóstico clínico (1,2), até que ocorra uma complicação – AVC ou embolia sistémica (ES) – está atualmente recomendado o seu rastreio clínico em todos os doentes com mais de 65 anos (3,5).

Segundo as orientações internacionais, para se confirmar o diagnóstico de FA é necessária a realização de um ECG, onde conste no registo documentado intervalos RR absolutamente irregulares e sem ondas P discerníveis e distintas, cujos episódios têm duração superior a 30 segundos. Para a FA não diagnosticada através do ECG de 12 derivações deve ser feita a monitorização através de um ECG de 72h. Este é um método efetivo e económico para documentar formas crónicas de FA (3).

O maior risco tromboembólico dos doentes com FA conduz não só a uma duplicação da taxa de mortalidade como, também, a uma maior morbidade, que surge em consequência da principal complicação da doença – o AVC (1). O risco de um doente com FA desenvolver um AVC é três a cinco vezes superior e com maior gravidade comparativamente aos doentes sem esta condição (8). De facto, além da FA conduzir a um AVC, os seus efeitos são mais severos, provocando morte ou incapacidade em cerca de 80% dos doentes e estando associado a uma taxa de mortalidade a um ano de quase 50%. Consequentemente, a prevenção destes eventos é o principal objetivo da anticoagulação oral em doentes com FA (2).

A terapêutica consiste, na sua essência, na terapêutica anticoagulante, em estratégias de controlo de frequência ou ritmo cardíaco, na redução de fatores de risco e tratamento de doenças concomitantes (12). Todavia, é necessário que a terapêutica implementada não conduza a um aumento da incidência de hemorragias intracranianas, com consequências fatais na maioria dos casos (2).

## 2. Anticoagulação oral

Presentemente, a anticoagulação oral é recomendada para todos os doentes com FA (13), pois previne a maioria dos AVCs e pode prolongar o tempo de vida destes doentes. Com base em estudos clínicos, verificou-se que existe um benefício superior na utilização dos anticoagulantes orais, em doentes com FA na prevenção de AVC, em comparação com a utilização de antiagregantes plaquetares [como ácido acetilsalicílico (AAS)] ou na ausência de terapêutica. Por este facto, as orientações internacionais recomendam a terapêutica de anticoagulação oral, na maioria de doentes com FA.

Porém, apesar das evidências dos estudos clínicos, ainda é comum a subutilização destes fármacos. Em 2010, para estratificar o risco de ocorrência de AVC, foi desenvolvido o score  $CHA_2DS_2 - VASc$  [Congestive heart failure; Hypertension; Age >75 (2); Diabetes; Stroke (2); Vascular disease; Age 65-74; Sex category](Figura 2) (3).

Fatores de risco score $CHA_2DS_2 - VASc$	Pontos
<b>Falência cardíaca congestiva</b> Sinais/sintomas de falência cardíaca ou evidências concretas de redução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo	+1
<b>Hipertensão</b> Pressão arterial em repouso > 140/90 mmHg em pelo menos duas ocasiões ou tratamento antihipertensivo corrente	+1
<b>Idade ≥75 anos</b>	+2
<b>Diabetes mellitus</b> Glicémia em jejum > 125mg/dL (7mmol/L) ou tratamento com agente hipoglicemiante oral e/ou insulina	+1
<b>AVC prévio, acidente isquémico transitório, tromboembolismo</b>	+2
<b>Doença vascular</b> Enfarte do miocárdio prévio, doença arterial periférica ou placa	+1
<b>Idade 65-74 anos</b>	+1
<b>Sexo (feminino)</b>	+1

Figura 2 – Fatores de risco de score  $CHA_2DS_2 - VASc$  no AVC e ES (3).

Se o score for  $\geq 2$  há indicação para a anticoagulação oral; se o score for 1 pode optar-se por anticoagulação oral preferencialmente ou por antiagregação plaquetária; se o score for 0 não há fator de risco presente, logo não há indicação para terapêutica anticoagulante. As orientações de 2016 permanecem atuais e recomendam que as estimativas do risco de AVC em doentes com FA assentem no score  $CHA_2DS_2 - VASc$  e, sempre que assim se justifique, a maioria destes doentes parece beneficiar da anticoagulação (3).

## 2.1 Anticoagulantes orais antagonistas da vitamina K

Os anticoagulantes antagonistas da vitamina K (VKA – *Vitamin K Antagonist*), como a varfarina, apresentam algumas limitações. Todavia, o risco de ocorrer um AVC sem terapêutica excede consideravelmente o risco de hemorragia dos anticoagulantes orais, mesmo em doentes idosos (mais de 65 anos), com disfunção cognitiva ou doentes com fragilidade sujeitos a quedas frequentes (3).

A varfarina tem sido o anticoagulante mais utilizado, nos últimos 50 anos, na prática clínica. Contudo, tem uma janela terapêutica muito estreita, exigindo uma monitorização apertada, uma semivida de 60-72 horas com elevada ligação às proteínas plasmáticas, implicando a utilização de heparina nos primeiros 4 dias de iniciação da terapêutica, e uma enorme variabilidade interindividual em termos de dose-resposta, com numerosas interações medicamentosas, alimentares e com produtos naturais (13,14). Tudo isto pode levar a um aumento do seu efeito anticoagulante, que pode resultar em hemorragias graves e/ou fatais, ou a uma inibição da sua ação, colocando o doente em risco de sofrer um evento trombótico (13).

A monitorização da varfarina é feita pela medição do *International Normalized Ratio* (INR), que é uma medida normalizada a nível internacional para minimizar as variações nos valores do tempo de protrombina entre diferentes laboratórios (14). Para a fibrilhação auricular não valvular consideram-se os seguintes intervalos de INR (3,15):

- Infra terapêutico:  $INR < 2,0$
- Terapêutico:  $2,0 \leq INR \leq 3,0$
- Supra terapêutico:  $INR > 3,0$

Para intervalos de INR infra terapêuticos a varfarina não está a ser efetiva, porque não está a exercer o seu efeito anticoagulante; dentro do intervalo terapêutico, a varfarina está a ser segura e efetiva; para valores de intervalo supra terapêutico a varfarina não está a ser segura, pois o risco de hemorragia é elevado, mas está a ser efetiva, porque está a exercer o seu efeito anticoagulante na prevenção da formação do trombo.

A hemorragia é a complicação mais frequente e mais grave da terapêutica anticoagulante com varfarina e a sua incidência é aumentada de forma significativa e exponencial para valores de INR>4 (16).

A monitorização do valor de INR no doente hipocoagulado com varfarina acarreta a perda da qualidade de vida dos doentes. Estes vêm-se obrigados a deslocações hospitalares frequentes (15) para além de terem de aguardar algumas horas pelos resultados e ajuste da dose. Uma vez atingido o valor de INR alvo, têm de se deslocar, pelo menos, mensalmente ao local da análise. São necessárias medições adicionais em situações de introdução da terapêutica, interrupção de medicamentos ou aparecimento súbito de outras patologias (16).

As limitações/desvantagens da varfarina têm motivado o desenvolvimento de alternativas terapêuticas, com um perfil de eficácia e segurança pelo menos idênticos ao da varfarina, mas sem necessidade de controlo laboratorial de rotina (13).

## 2.2 Anticoagulantes orais não antagonistas da vitamina K

Os NOACs (*Non-antagonist vitamin K Oral AntiCoagulants*) são uma alternativa adequada aos VKA, para prevenção do AVC atribuível à FA, e têm surgido como sendo a primeira escolha, particularmente em doentes que iniciam a terapêutica de anticoagulação (17). Atualmente, existem quatro novos anticoagulantes orais (Tabela 1): um inibidor direto da trombina (fator IIa) – dabigatrano; e três inibidores diretos do fator Xa – rivaroxabano, apixabano e edoxabano (18-21).

**Tabela 1** – Data de emissão da autorização de introdução no mercado de NOACs (18-21).

NOACs		Data de emissão da autorização de introdução no mercado (AIM) válida em toda a UE
Substância ativa	Nome comercial	
<i>Dabigatrano</i>	Pradaxa®	18/03/2008
<i>Rivaroxabano</i>	Xarelto®	30/09/2008
<i>Apixabano</i>	Eliquis®	18/05/2011
<i>Edoxabano</i>	Lixiana®	19/06/2015

Ao invés da varfarina, os NOACs não necessitam de monitorização regular da coagulação, o que melhora significativamente a qualidade de vida do doente (16), têm um melhor *ratio* de eficácia/segurança, apresentam doses fixas com um efeito de anticoagulação mais previsível e menores interações alimentares e medicamentosas (17).

A embalagem de cada um dos medicamentos possui um Cartão de Alerta do Doente (Anexo I, p. 36) que identifica os dados pessoais do doente, o grupo sanguíneo, outros medicamentos ou condições particulares do doente, o anticoagulante oral, a dose, o médico prescritor e seu contacto e a identificação e contacto de um familiar para notificação em caso de emergência. Fornece também informações úteis ao doente como: a indicação terapêutica, a importância da toma diária, indicações de como se deve tomar, os efeitos secundários possíveis (sinais e sintomas), assim como alerta para os profissionais de saúde de que os valores de INR não devem ser utilizados como medida da atividade anticoagulante do NOAC.

Os NOACs apresentam diferenças ao nível das propriedades farmacocinéticas.

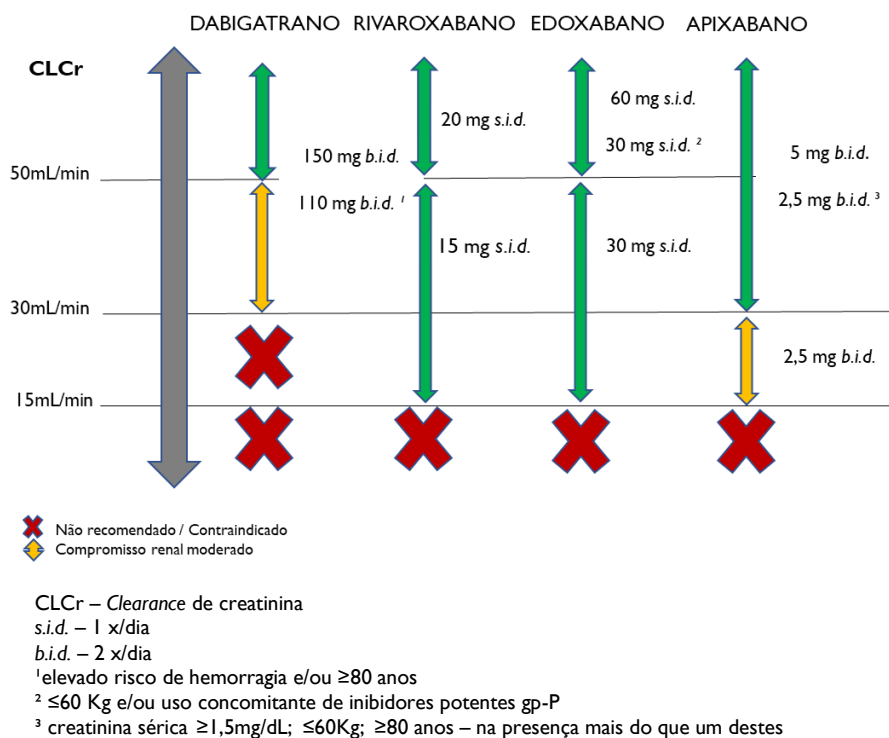
A glicoproteína P (gp-P) presente na membrana celular do intestino, atua por efluxo, exercendo uma ação determinante na biodisponibilidade de todos os NOACs após a sua absorção. Apesar de terem menos interações medicamentosas comparativamente à varfarina, deve-se ter em conta a toma concomitante de fármacos que são inibidores ou indutores da gp-P. Respetivamente, estes podem aumentar a concentração plasmática e ocorrer o consequente aumento do efeito terapêutico do NOAC ou diminuir a concentração plasmática e o efeito terapêutico ficar comprometido. Alguns dos possíveis fármacos administrados em doentes com FA, inibidores da gp-P são, por exemplo: verapamilo, amiodarona e a quinidina; e indutores da gp-P, citando caso análogo: rifampicina, hipericão, carbamazepina e fenitoína (22,23).

O dabigatrano é o NOAC com menor valor de biodisponibilidade com 6,5%; pequenas alterações na sua absorção podem refletir um impacto significativo na sua concentração plasmática; tem a particularidade de ser administrado na forma de pró-fármaco (dabigatrano etexilato), que é rapidamente convertido em dabigatrano, o principal metabolito ativo. O apixabano, o edoxabano e o rivaroxabano têm uma biodisponibilidade de 50%, 62% e 66%, respetivamente. A biodisponibilidade do rivaroxabano aumenta para aproximadamente 100% quando tomado com alimentos; não se conhecendo interferências quanto aos restantes NOACs. O rivaroxabano e o apixabano podem ser triturados e usados em sondas nasogástricas (22).

Ao nível do metabolismo hepático, também é importante ter em conta, o uso concomitante de fármacos inibidores ou indutores do CYP3A4, pelo que podem aumentar ou diminuir as concentrações plasmáticas dos NOACs, respetivamente. Quanto à *clearance* renal, o

dabigatran apresenta o maior valor, de 80%; seguindo-se o edoxabano, rivaroxabano e apixabano com 50%, 35% e 27%, reciprocamente (22).

A escolha da terapêutica anticoagulante e qual o NOAC mais indicado para o doente, obedece à avaliação de critérios bem definidos, como: a idade; o peso; a presença de insuficiência renal ou hepática; a existência de terapêuticas concomitantes, a fim de evitar interações medicamentosas; avaliação da *clearance* de creatinina (CLCr); fatores relativos à comodidade farmacológica e características individuais do doente. O ajuste da dose dos NOACs está intimamente associado à CLCr e depende dos seus valores (Figura 3).



**Figura 3** – Ajuste da dose dos NOACs para diferentes valores de CLCr (17).

O dabigatran está contraindicado para  $CLCr \leq 30 \text{ mL/min}$ ; a dose recomendada para  $CLCr \geq 30 \text{ mL/min}$  é de 150mg 2x/dia; no entanto, para idade  $\geq 80$  anos e ou elevado risco de hemorragia e ou comprometimento renal moderado, a dose recomendada é de 110mg 2x/dia (22).

O rivaroxabano, o edoxabano e o apixabano não são recomendados para valores de  $CLCr \leq 15 \text{ mL/min}$ . A dose recomendada de rivaroxabano para  $CLCr \geq 50 \text{ mL/min}$  é de 20mg 1x/dia; para valores de CLCr entre 15-49mL/min a dose recomendada é de 15mg 1x/dia. E está contraindicado para insuficiência hepática moderada a grave (22).

Para o edoxabano a dose recomendada é de 60mg 1x/dia; contudo, para valores de CLCr entre 15-49mL/min a dose recomendada é de 30mg 1x/dia e para  $CLCr \geq 50 \text{ mL/min}$  na

presença de peso  $\leq 60\text{Kg}$  e ou inibidores potentes da gp-P, recomenda-se a diminuição da dose para os 30mg 1x/dia (22).

A dose recomendada para o apixabano é de 5mg 2x/dia; todavia, em situações de compromisso renal moderado (CLCr 15-30mL/min) recomenda-se 2,5mg 2x/dia; e para CLCr $\geq 30\text{mL/min}$  em que exista a presença de pelo menos duas das seguintes condições - creatinina sérica $\geq 1,5\text{mg/dL}$ ; peso  $\leq 60\text{Kg}$ ; idade  $\geq 80$  anos – a dose recomendada é de 2,5mg 2x/dia (22).

Em situações de cirurgia programada, o mais importante é saber quando é que o doente hipocoagulado deve parar a terapêutica anticoagulante, o que pode variar entre 24-96 horas, e avaliar a capacidade funcional dos rins do doente, através da avaliação dos valores da CLCr, pelo menos 7 dias antes da decisão de prosseguir com a cirurgia (23).

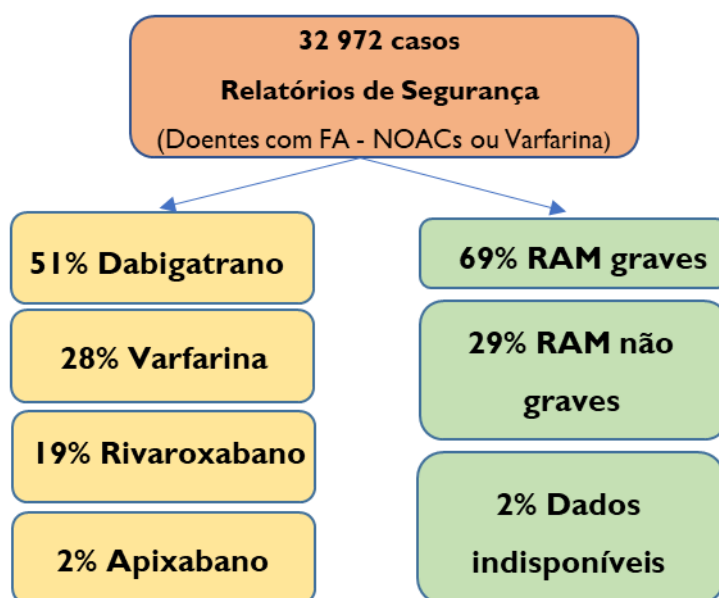
Sempre que se justifique o *switch* entre os anticoagulantes orais, este deve atender aos seguintes procedimentos (Anexo II, p. 37) (17):

- Alteração de varfarina para NOACs – a terapêutica com NOAC deve ser iniciada quando o valor de INR  $\leq 2,0$ ; para valores de INR entre 2,0 – 2,5 os NOACs podem ser iniciados nesse momento ou o mais recomendado no dia seguinte; para INR  $> 2,5$ , deve-se ter em conta o valor de INR real e a semivida da varfarina para estimar o tempo que levará a descida do INR (17).
- Alteração de NOACs para varfarina – o duplo tratamento (varfarina + NOAC) deve permanecer até que o INR pertença ao intervalo 2,0-3,0; devido ao início lento da ação dos VKAs e a grandes variações individuais, pode levar 5 a 10 dias até o INR estar nos valores terapêuticos (17).
- Alteração de heparina para NOACs – a heparina deve ser descontinuada após a administração da sua última dose, e a primeira dose de NOAC deve ser administrada 2 horas antes da hora a que a próxima dose de heparina iria ser administrada. Deve-se ter em consideração doentes com insuficiência renal, em que a eliminação da heparina pode ser prolongada (17).
- Alteração de NOACs para heparina – a dose inicial da heparina deve ser administrada aquando a próxima dose de NOAC que iria ser administrada (17).

No pós-operatório não é necessário o tratamento com heparina uma vez que, assim como os efeitos de NOACs cessam rapidamente, também uma vez iniciada a terapêutica com NOACs alcançam rapidamente os níveis terapêuticos dentro de 2 horas (23).



O *switch* entre os inibidores do fator Xa (rivaroxabano, apixabano, edoxabano) é possível, no entanto o estudo feito com dados de dezembro de 2014, fundamentados no ICSR (*Individual Case Safety Reports*), da base de dados *VigiBase*, da OMS (Organização Mundial de Saúde) sobre reações adversas medicamentosas (RAM) suspeitas, em doentes com FA e sob terapêutica com NOACs (dabigatrano, rivaroxabano, apixabano) ou varfarina, revela que, os NOACs causam um número significativo de perturbações músculo-esqueléticas, diferenças quanto ao tipo e risco de problemas renais e riscos de RAM o que sugere não serem intercambiáveis entre si (Figura 4) (24).



**Figura 4** – RAMs (%) atribuídas aos diferentes NOACs (23).

Estudo com dados relativos a dezembro de 2014, fundamentados no Relatório de Segurança de Caso Individual (ICSR - *Individual Case Safety Reports*), da base de dados *VigiBase*, da *Organização Mundial de Saúde*.

As RAMs que mais se destacam neste estudo são: as hemorragias gastrointestinais, principalmente, para o dabigatrano (1 707 casos) e o rivaroxabano (541 casos); e o AVC para o apixabano (16 casos). O apixabano demonstrou ter o melhor perfil de segurança relativamente ao dabigatrano e rivaroxabano, contudo deve-se ter em consideração que este é o mais recente NOAC comercializado, sendo necessários mais estudos com dados reais. A mais-valia deste estudo é que permitiu identificar novas RAMs não previstas e que são merecedoras de uma análise futura e acompanhamento pelas autoridades reguladoras do medicamento (Anexo III e IV, p. 38-39) (24).

Todos os NOACs aprovados foram comparados com o anticoagulante oral padrão, a varfarina, nos seus respetivos ensaios clínicos de fase III. Todavia, as possíveis diferenças de

eficácia e segurança entre cada um dos NOACs ainda não foram formalmente testadas. Visto isto, através da análise de ensaios controlados, randomizados de meta-análise de fase III, procedeu-se à comparação indireta da eficácia relativa e segurança entre NOACs, na prevenção de AVC e de ES em doentes com FA. Concluiu-se que a eficácia é praticamente indistinguível entre NOACs sendo similar e transversal a todos eles, exceto para o dabigatrano e edoxabano de baixa dosagem. Quanto à segurança existem algumas diferenças, particularmente quanto ao risco de enfarte agudo do miocárdio (EAM) (Anexo V e VI, p. 4041) (25).

### **2.2.1 Vantagens dos NOACs**

#### ***Dabigatrano***

O dabigatrano, é um potente inibidor direto da trombina (fator IIa), competitivo e reversível, apresenta-se na forma farmacêutica de cápsulas, nas dosagens de 75mg, 110mg e 150mg. É um pró-fármaco que necessita de meio ácido para ser ativado. As cápsulas não podem ser abertas e só deve ser retirado do *blister* aquando do momento da sua administração. Os resultados obtidos mostraram que o dabigatrano, como primeiro NOAC a aparecer no mercado, representa um importante desenvolvimento para os doentes com FA, ao diminuir o risco de AVC e de hemorragia intracraniana, bem como as respetivas sequelas a longo prazo (23).

Na redução de eventos de AVC e ES, a dose de 150mg de dabigatrano mostrou ser mais vantajosa do que a dose de 110mg de dabigatrano e do que a varfarina. Quanto à redução de eventos de hemorragia *major* e fatal, a dose mais baixa de dabigatrano demonstrou maior vantagem em relação à dose de 150mg de dabigatrano e à varfarina. Ambas as doses de dabigatrano, 110mg e 150mg, mostraram ter uma vantagem superior à varfarina na redução dos eventos de hemorragia intracraniana e na mortalidade, para qualquer que seja o evento que está na sua origem (3,23).

#### ***Rivaroxabano***

O rivaroxabano é um anticoagulante oral que atua por inibição direta do fator Xa, altamente seletivo. Está disponível sob a forma de comprimidos de 2,5mg, 10mg, 15mg e 20mg. Deve ser tomado em toma única, sempre à mesma hora, aconselhando-se a sua toma com alimentos. Na prevenção de AVC e do ES em doentes com FA a dose recomendada de

rivaroxabano é de 20mg uma vez por dia. É o anticoagulante que está indicado para níveis de biomarcadores cardíacos elevados no sangue após uma síndrome coronária aguda e o único a ser utilizado juntamente com os agregantes plaquetares (AAS, clopidogrel) na dupla agregação.

Na redução de eventos de AVC e ES e hemorragia *major* e fatal o rivaroxabano mostrou ser tão eficaz quanto a varfarina. Na redução de eventos de EAM e de mortalidade associada a qualquer que seja a causa de origem, o rivaroxabano mostrou ser superior à varfarina. Relativamente à redução de eventos de hemorragia intracraniana, este foi o anticoagulante que mostrou ter maior benefício, quer em comparação com os outros NOACs, quer em comparação com a varfarina (3,23).

### ***Apixabano***

O apixabano é um inibidor potente, reversível, direto e altamente seletivo do fator Xa. Está disponível na forma de comprimidos de 2,5mg e 5mg. Nos doentes com FA, com risco de AVC ou de formação de coágulos sanguíneos, a dose recomendada é de 5mg duas vezes ao dia.

Na redução do risco de hemorragias gastrointestinais, o apixabano mostrou ter igual benefício do que a varfarina e mostrou ter maior vantagem quando comparado com 150mg dabigatrano, rivaroxabano e edoxabano 60mg. Os ensaios clínicos sugerem que este pode ser um fármaco de 1ª linha em doentes com alto risco de hemorragia gastrointestinal. Na redução de eventos de AVC e ES, hemorragia *major* e fatal e EAM mostrou ter vantagem em comparação com a varfarina. Parece ser aquele que oferece o perfil de segurança e eficácia mais favorável quando comparados com os outros NOACs e com a varfarina (26), nomeadamente um benefício significativo quanto ao risco de morte, para qualquer que seja a causa da sua origem (3,23).

### ***Edoxabano***

O edoxabano é um anticoagulante oral inibidor direto, específico, reversível do fator Xa e está disponível sob a forma de comprimidos de 15mg, 30mg e 60mg. A dose recomendada é de 60mg uma vez por dia. As doses devem ser reduzidas para metade nos doentes com insuficiência renal moderada ou grave, ou com peso corporal <60kg, ou ainda em doentes que estejam também a tomar medicamentos inibidores da gp-P. O edoxabano na dose de 30mg reduz significativamente os eventos de hemorragia *major* e fatal em comparação com os

outros NOACs e com a varfarina. Na dose de 60mg mostrou ter vantagem em comparação com a varfarina na redução de eventos de AVC e ES, hemorragia *major* e fatal e EAM. Em ambas as doses de edoxabano, 30mg e 60mg, mostrou ter vantagem em relação à varfarina e igual vantagem em comparação com o dabigatrano e rivaroxabano (3,23).

### 2.2.2 Limitações dos NOACs

As vantagens dos NOACs são substanciais, como tem vindo a ser referido ao longo deste trabalho, porém, não são livres de limitações ou desvantagens. De acordo com, estudos de avaliação do custo destes novos fármacos, estes mostraram serem capazes de reduzir custos a médio e longo prazo, contudo, não é possível deixar de ter em conta o elevado custo direto que é imputado ao doente na aquisição dos NOACs (15).

As características socioeconómicas do doente têm uma elevada relevância quanto a este ponto, pois pode ditar uma não adesão à terapêutica e o consequente insucesso na prevenção de AVC, particularmente em doentes com FA (22).

Os primeiros NOACs surgiram há pouco mais de uma década e o último a obter a autorização de introdução no mercado, válida em toda a UE, foi apenas há 5 anos (18-21). O tempo que é necessário para se conhecer um fármaco, verdadeiramente e na prática, não é previsível. Dependendo este, da sua evolução quando usado na prática médica, do tipo de informação recolhida em situações específicas e dos seus efeitos a médio e longo prazo na população (22).

O esquecimento de apenas uma dose de NOACs compromete significativamente o efeito anticoagulante, devido ao curto tempo de semivida dos NOACs face ao da varfarina (17). Pode constituir um fator limitante, na medida em que, implica que o doente adira a um rigoroso regime de toma diária, sempre à mesma hora (22), no sentido de garantir o seu efeito.

Os NOACs não estão indicados para doentes com  $CLCr \leq 15 \text{ mL/min}$ ; sendo que o dabigatrano está contraindicado para valores de  $CLCr$  inferiores a  $30 \text{ mL/min}$ ; o anticoagulante oral recomendado continua a ser a varfarina, não estando indicado o uso de NOACs para doentes com marcada insuficiência renal (17,22).

O risco aumentado de hemorragia pode ocorrer aquando uma toma excessiva de NOAC, em situações de falência renal e interações medicamentosas que favoreçam o aumento das concentrações plasmáticas dos NOACs (22).

Em caso de sobredosagem, o carvão ativado pode reduzir a absorção do anticoagulante, desde que a administração tenha sido à menos de 2h. Se for uma hemorragia ligeira – o atraso ou descontinuação da toma seguinte pode minimizar, contudo, é importante a avaliação da medicação concomitante (22). Em situações de hemorragias descontroladas ou com risco de vida é necessário a reversão rápida do anticoagulante por ação do seu antídoto.

O idarucizumab, Praxbind®, é um agente de reversão específico para o dabigatrano, com AIM a 20/11/2015. Usado em situações de intervenção cirúrgicas de emergência/urgentes e em hemorragias com risco de vida ou descontroladas. É um fragmento de anticorpo monoclonal humanizado, que se liga ao dabigatrano, com uma afinidade 300x superior que a afinidade de ligação do dabigatrano à trombina. Segundo as recomendações da *European Medicines Agency* (EMA), não é necessário qualquer ajuste posológico nos doentes com compromisso renal ou em doentes com lesão hepática (27).

O antídoto andexanet alfa, Ondexxya®, é um agente de reversão específico para inibidores diretos do fator Xa, rivaroxabano e apixabano, com AIM a 26/04/2019. Indicado para hemorragias não controladas ou risco de vida. É produzido mediante tecnologia de ADN recombinante em células de ovário de hamster chinês. O regime posológico recomendado de Ondexxya® depende da dose de apixabano ou rivaroxabano que o doente se encontra a tomar no momento da reversão da anticoagulação, bem como no tempo decorrido desde a última dose administrada. A segurança e a eficácia não foram ainda estudadas em doentes com compromisso hepático e o efeito do compromisso renal nos níveis de exposição ao andexanet alfa ainda não foi avaliado. Este medicamento encontra-se sob monitorização adicional, com vista a melhorar a comunicação de reações adversas e medicamentosas e a recolha de informação de evidência clínica, acerca do seu perfil de risco/benefício e da utilização sua segura e eficaz (28).

Atualmente, o inibidor direto do fator Xa, edoxabano, não tem um antídoto aprovado pela EMA. O conhecimento destes novos antídotos, na prática clínica, é ainda pouco elucidativo (28).

### ***Dabigatrano***

Este é o NOAC que possui um mecanismo de ação diferente dos outros e por esse motivo não é possível o *switch* deste com os outros NOACs. O dabigatrano, em ambas as doses comercializadas (110mg e 150mg), mostrou ser o NOAC que está em maior desvantagem na

redução de eventos de EAM, com um aumento significativo deste tipo de eventos. O dabigatrano na dose de 150mg apresenta desvantagem na redução do risco de hemorragia gastrointestinal (24).

### ***Rivaroxabano***

O rivaroxabano tem uma ligação às proteínas plasmáticas de cerca de 92-95% sendo não dialisável, o que implica uma atenção particular quanto a interações. A desvantagem deste anticoagulante, quer em relação à varfarina quer em relação aos outros NOACs, é referente ao risco de hemorragia gastrointestinal (24).

### ***Apixabano***

O apixabano é de todos os NOACs aquele que mostrou menores limitações, não demonstrando ser inferior à varfarina, ao dabigatrano e ao edoxabano em baixas doses na redução do risco de hemorragias gastrointestinais (24).

### ***Edoxabano***

O edoxabano de 30mg apresenta uma grande desvantagem na redução de eventos de EAM e na dose de 60mg um aumento significativo de hemorragias gastrointestinais. O edoxabano 30mg também mostrou estar em desvantagem relativamente à redução de eventos de AVC e ES e de hemorragias gastrointestinais (24).

## **2.2.3 Monitorização de NOACs**

O aparecimento de novos anticoagulantes orais sem necessidade de monitorização regular da coagulação, com um início de efeito terapêutico rápido, sem interações medicamentosas e alimentares de enorme relevância (23), mas com custos elevados, relançou o debate sobre a importância da qualidade da anticoagulação oral e do controlo do doente hipocoagulado (15).

A monitorização/controlo e ajuste da dose dos NOACs é feito através da avaliação dos valores da CLCr do doente hipocoagulado. Recomenda-se a monitorização anual para avaliar os parâmetros de hemoglobina, da função hepática e da função renal. Se os valores forem  $CLCr=60\text{mL/min}$ , deve ser repetida conforme o valor por 10 meses; se  $CLCr<15\text{mL/min}$ , o

NOAC deve ser descontinuado, atendendo que para o dabigatrano é para valores  $CLCR < 30 \text{ mL/min}$ , como referido anteriormente. A avaliação da função renal deve ser feita de 6 em 6 meses, em doentes com idade  $\geq 75$  anos, doentes frágeis a fazerem terapêutica anticoagulante com dabigatrano e edoxabano; e sempre que se suspeite de declínio da função renal durante a terapêutica (22).

Os erros, o esquecimento ou até mesmo a duplicação de dose é possível acontecer a um qualquer dado momento da terapêutica. Estas situações podem ter diversas causas, como por exemplo, uma simples alteração de hábitos de rotina do doente. A farmácia, pelo seu horário abrangente e acessível, é muita das vezes o primeiro local onde o doente procura ajuda de um profissional de saúde. Neste sentido, torna-se essencial que o farmacêutico tenha presente as atuais diretrizes dos NOACs, em situações como:

- Esquecimento até 50% do tempo para a próxima toma, deve tomar-se a dose esquecida e manter a posologia e horário habitual (22):
  - Para regime 1x/dia – tomar a dose esquecida até 12h após a toma esquecida;
  - Para regime 2x/dia – tomar a dose esquecida até 6h após a toma esquecida.
- Esquecimento superior a 50% do tempo para a próxima dose ou em situação de incerteza se tomou ou não (22):
  - Para ambos os regimes – não duplicar a dose e tomar a próxima no horário habitual.
- Duplicação da dose (22):
  - Para regime 1x/dia – continuar a posologia normal, sem saltar a dose seguinte;
  - Para regime 2x/dia – não tomar a próxima dose e reiniciar após 24h.

Em situações clínicas específicas, como por exemplo, hemorragia, situações de falência renal (inicial ou avançada), AVC ou ES, pode ser necessário avaliar a eficácia dos NOACs. No entanto, não existe nenhum teste de coagulação específico que possa ser usado para determinar a eficácia destes nestas situações em particular (23).

Numa emergência a abordagem mais útil, na terapêutica com dabigatrano é a medição do tempo da tromboplastina parcial ativada (aPTT): contudo, os elevados níveis de fármaco anticoagulante presente na corrente sanguínea podem levar a falsos valores. Para o rivaroxabano, o apixabano e o edoxabano, podem ser usados o tempo de protrombina (TP) e o teste anti-Xa (22).

### **3. A adesão à terapêutica de NOACs**

#### **3.1 Consentimento informado do tratamento**

À luz da história, a autonomia da vontade do doente não era tida em conta pela classe médica. A sua própria condição de doente não lhe conferia capacidade, credibilidade e sanidade moral para estabelecer os critérios necessários e fundamentais que lhe permitissem alcançar autonomia no poder de decisão sobre o que seria melhor para si mesmo. De tal modo que o doente não tinha qualquer participação no processo de decisão médica (29).

A relação médico-doente era uma relação vertical. O médico exercia uma postura paternalista. A decisão do que seria mais benéfico para o doente passava na prática apenas pela decisão do próprio médico, baseada nas suas preferências pessoais, na sua formação, na sua experiência e por ser o detentor exclusivo de conhecimento técnico e científico. Ao médico cabia o poder de decidir o que seria melhor para o doente. Este, por sua vez, tinha a obrigação de aceitar e de cumprir o tratamento indicado, tornando-se objeto da prestação de serviços médicos (29).

Nos últimos tempos, o aumento da informação disponível tornou as pessoas mais conscientes e, por seqüência, mais exigentes relativamente aos serviços médicos que lhes são prestados.

A atividade médica e o exercício da medicina comportam riscos que lhes são inerentes. O doente, que procura auxílio médico, deve, também, assumir a presença desses riscos, assim como de qualquer procedimento ou tratamento a que se venha a submeter. Todavia, para que se encarregue dessa responsabilidade, o doente deve ter o direito a ser esclarecido quanto a esses riscos. E o médico tem a obrigação de lhe prestar o devido esclarecimento sobre possíveis riscos e potenciais complicações (29).

Nos dias de hoje, a relação médico-doente é uma relação contratualista. O médico, para submeter o doente a tratamento ou procedimento terapêutico, deve primeiramente obter o consentimento pela parte do próprio doente, de forma autêntica, informada e livre. Logo, tem o dever de lhe prestar os devidos esclarecimentos relativos a riscos, benefícios, implicações, sequelas ou complicações, alternativas de diagnóstico e terapêutica, probabilidades de sucesso, meios e formas de tratamento disponíveis (29).

O consentimento informado é uma manifestação de respeito pelo doente, enquanto ser humano. Revela o direito moral do doente à integridade corporal e a sua participação nas



decisões conducentes à manutenção da sua saúde. Assegura a sua proteção perante a submissão a tratamentos não desejados. E vincula a sua participação ativa na definição dos cuidados de saúde a que é sujeito (30). Responsabiliza pela expressão da sua vontade, pela compreensão do tratamento a ser realizado e o consentimento da sua efetivação.

O consentimento informado como documento escrito e assinado pelo doente, *per si*, não cumpre com a sua finalidade e o dever de informar. Sendo mal elaborado, com informações vagas, imprecisas, com termos complexos e linguagem pouco clara e acessível, pode não ser considerado válido e a responsabilidade médica imputada, caso ocorram possíveis danos (29).

A forma como o consentimento é solicitado é um importante fator na qualidade e validação do mesmo. Tem de ser obtido de forma isenta de qualquer influência ou estratégia de persuasão, coação e manipulação propriamente dita. E obriga a existência destes três requisitos:

- Requisito da capacidade – o doente tem de ter aptidão para compreender e capacidade de avaliação dos riscos e benefícios;
- Requisito da informação – constar informação relevante, elucidativa, com linguagem clara e acessível;
- Requisito da voluntariedade – ao doente deve ser dado o tempo necessário para poder tomar a sua decisão e a sua reflexão sobre as suas razões e emoções pessoais e deve ser autêntica e livre de qualquer manipulação (29).

Na farmácia, como profissional de saúde, também cabe ao farmacêutico assegurar que a sua prática seja consistente e que o aconselhamento verbal de efeitos colaterais graves e comuns seja realizado universalmente. Tanto que o farmacêutico deve tomar medidas plausíveis que garantam que o doente, em sua plena consciência, está ciente de quaisquer riscos materiais envolvidos no tratamento recomendado e de qualquer alternativa razoável de tratamento. Quando há um efeito secundário grave ou comum, as boas práticas do farmacêutico sugerem uma proatividade em querer mencioná-lo. O farmacêutico deve utilizar uma linguagem clara, simples e consistente, particularmente ao descrever a gravidade, frequência e probabilidade de um resultado adverso. Para se certificar que o doente compreendeu a informação pretendida, o farmacêutico pode pedir ao doente para explicar por palavras suas, contudo, não é exigido ao farmacêutico que leia os avisos dos rótulos ou que verifique se o doente pode compreendê-los (30).

O consentimento informado do tratamento, no uso de NOACs, assume uma particular importância, devido às condições e restrições especiais destes fármacos. Por conseguinte, são necessárias medidas adicionais de minimização do risco de eventos adversos. Uma das medidas adotadas para esse efeito é providenciar aos médicos, aos farmacêuticos e a outros profissionais de saúde material educacional médico.

Este material educacional deve consistir em:

- Resumo das Características do Medicamento (RCM);
- Guia do prescritor;
- Cartão de Alerta do Doente;
- Informação e recomendação do uso destes medicamentos, e de como minimizar os riscos inerentes;
- Detalhes de populações com risco de hemorragia potencialmente aumentado;
- Recomendações para redução de dose em populações de risco;
- Gestão de situações de sobredosagem;
- Importância da adesão do doente ao tratamento e do Cartão de Alerta do Doente.

Ao doente uma das medidas de minimização de risco de eventos adversos poderá ser munir cada embalagem de medicamento de um Cartão de Alerta do Doente, com mensagens de segurança importantes, redigidas de forma clara, sucinta e objetiva.

Estas dinâmicas têm como principal objetivo educar, consciencializar e aumentar o conhecimento do doente para o potencial risco de hemorragia durante a terapêutica com NOACs: quais os seus sinais e sintomas e quando devem procurar um profissional de saúde, como agir para minimizar a sua ocorrência e gravidade, bem como a necessidade de interrupção em situações de cirurgia programada. Informar o profissional de saúde caso seja submetido a qualquer cirurgia ou procedimento invasivo, como por exemplo, em procedimentos dentários. E também têm como objetivo dar ênfase à necessidade e a importância de o doente ter sempre consigo o Cartão de Alerta do Doente, de tomar o medicamento de acordo com a posologia, de nunca saltar uma dose e a importância e o benefício da sua adesão à terapêutica (21,31).

O Cartão de Alerta do Doente é de enorme relevância do ponto de vista farmacoterapêutico. Desta forma, o doente assume a sua responsabilidade no conhecimento

da terapêutica e dos riscos materiais a que pode estar sujeito. Permite ao farmacêutico utilizar esta via para educar, consciencializar e sensibilizar para a importância e benefício da terapêutica anticoagulante, na melhoria do seu estado de saúde e promover e potenciar a adesão à terapêutica do doente hipocoagulado.

### **3.2 Adesão - Uma realidade abaixo do ideal**

Portugal, comparativamente a outros países europeus, tem uma alta taxa de AVC, mesmo com taxas de fatores de risco muito semelhantes, como a hipertensão e a hipercolesterolemia, segundo estudos de prevalência. Uma causa admissível para a alta taxa de AVC poderá ser a existência de FA (diagnosticada ou não) e, conseqüentemente, a reduzida taxa de utilização da terapêutica anticoagulante, na população portuguesa (10).

No inquérito realizado pelo Estudo FAMA, apenas 1,6% de doentes afirma ter-lhe sido diagnosticada FA por um médico, o que se deduz que existam pelo menos 43.857 casos, de indivíduos com mais de 40 anos, com FA não diagnosticada. Por conseguinte, pode depreender-se que grande parte dos doentes com FA não fazem terapêutica anticoagulante; um quarto dos indivíduos, com idade inferior a 60 anos e com FA diagnosticada, não faz qualquer tratamento; e cerca de um terço dos doentes com FA administram anticoagulantes orais. Os dados deste estudo sugerem, assim, a subutilização destes fármacos (10).

A terapêutica com NOACs promove uma melhoria na qualidade de vida do doente hipocoagulado, pela ausência da necessidade de monitorização de rotina da coagulação, comparado com o doente que faz terapêutica com varfarina. Contudo, também significa que estes doentes, estando sujeitos a uma menor frequência de acompanhamento de monitorização, têm uma baixa taxa de adesão à terapêutica (10).

De um modo geral, pressupõe-se que uma baixa taxa de adesão à terapêutica diminui sempre os benefícios da mesma. Particularmente, na terapêutica com NOACs, uma baixa adesão diminui drasticamente o benefício desta. Por isso, é de maior importância que os médicos e farmacêuticos trabalhem em equipa e que desenvolvam estratégias para otimizar a adesão à terapêutica (10). Os profissionais de saúde devem ter formação específica na gestão da adesão do doente ao tratamento, que lhes permita avaliar o risco da não-adesão e intervir no sentido de otimizar a adesão. A estratégia de intervenção deve ser adaptada às exigências específicas da doença, do doente, da terapêutica, dos fatores socioeconómicos em que se encontra inserido o doente e ao sistema de saúde existente.

Os dados disponíveis sobre a taxa de adesão real à terapêutica com NOACs ainda são limitados, no entanto vários estudos referem que a subutilização dos NOACs está intimamente ligada ao receio dos seus efeitos pró-hemorrágicos (10).

A continuação de estudos observacionais sobre estes novos anticoagulantes e o aumento do conhecimento do benefício/risco destes fármacos pelos profissionais de saúde permitem na prática clínica uma maior segurança na escolha do tratamento adequado ao perfil individual de cada doente. Deste modo, é possível informar e apresentar o uso de NOACs como uma nova alternativa à varfarina, transmitindo ao doente uma maior confiança, levando a uma maior aceitação do próprio doente ao tratamento e benefício destes fármacos. Realçar a importância de uma correta adesão à terapêutica, para que possa beneficiar do tratamento, da qualidade de vida que este medicamento lhe pode proporcionar, minimizando os riscos pós-hemorrágicos (32).

### **3.3 Gestão da terapêutica com NOACs**

O termo “adesão” implica uma interação ativa entre o doente e o profissional de saúde, isto é, o doente deve tomar o seu medicamento e/ou executar alterações no seu estilo de vida, acordadas com o profissional de saúde e seguir a prescrição médica.

Contudo, este processo não é assim tão simples. A capacidade dos doentes para seguirem com o plano de tratamento poderá estar comprometida por mais do que uma barreira. O profissional de saúde deve ter a sensibilidade necessária para conseguir identificar e ter em consideração cada um dos fatores que condicionam uma ótima adesão à terapêutica.

As doenças crónicas, como a FA, requerem cuidados necessários que se baseiam na autogestão do doente, uso de tecnologia médica para monitorização e mudanças no seu estilo de vida, que se não forem suportados adequadamente pelo sistema de saúde, enfrentam vários riscos potencialmente fatais (33).

O impacto na adesão à terapêutica para um determinado fármaco com tempo de semivida de 12h e T<sub>máx.</sub> de 3h, nos regimes de uma vez ao dia (*s.i.d.*) e duas vezes ao dia (*b.i.d.*), é o seguinte:

1) o rácio do máximo e mínimo de concentração é menor no regime *b.i.d.*, logo a concentração do fármaco é mais constante;

2) a concentração do fármaco após o esquecimento da toma de uma única dose no regime *b.i.d.* é similar à mais baixa concentração esperada no regime *s.i.d.*;

3) o esquecimento de uma dose no regime *s.i.d.* é o equivalente ao esquecimento de três doses no regime *b.i.d.*, ou seja, é mais grave o esquecimento de uma dose no regime *s.i.d.* do que o esquecimento de uma ou duas doses no regime *b.i.d.*;

4) a toma de uma dose extra resulta num pico de concentração muito mais elevado, para o regime de *s.i.d.* do que no regime de *b.i.d.*, ou seja, uma toma extra no regime de *s.i.d.* aumenta significativamente o risco de eventos hemorrágicos, colocando em causa a segurança da terapêutica.

Extrapolando estes resultados, podemos inferir que a omissão de dose na terapêutica aumenta a probabilidade de ocorrer eventos de AVC e ES, colocando em causa a efetividade da terapêutica, o que acentua, uma vez mais, a importância de uma correta adesão à terapêutica, em particular neste tipo de medicamentos (Anexo VII, p.42) (33).

De acordo com *American Heart Association (AHA)*, a adesão da terapêutica pelo doente é um processo comportamental complexo, fortemente influenciado pelo ambiente em que o doente vive e pela forma como os profissionais de saúde e o sistema geral de cuidados de saúde atuam. A medição da adesão à terapêutica deve ser baseada, pelo menos, na quantificação das doses perdidas e o período da sua ocorrência, o que permite revelar as causas e o padrão específico de cada doente decorrentes da subutilização destes fármacos ou de erros na sua utilização. Estudos de adesão revelaram que o acompanhamento do doente hipocoagulado, através da monitorização eletrónica da toma da dose, foi o fator que mais positivamente influenciou a adesão do doente à terapêutica, permitindo ao profissional de saúde/farmacêutico analisar e discutir os resultados obtidos com o próprio doente, sobre o motivo pelo qual a administração do fármaco não foi conforme (33).

No entanto, a monitorização eletrónica da dose administrada pelo próprio doente está dependente da existência do aparelho eletrónico e da aplicação que permite o seu registo, assim como depende também do grau educacional e de destreza do próprio doente relativamente a este tipo de monitorização. Nesse sentido, e como alternativa a estas limitações, pode fazer-se a implementação da monitorização manual da dose, através do Cartão de Doente para Monitorização Manual da Frequência da Dose (Anexo VIII, p.43). Através deste método, o doente hipocoagulado pode fazer o seu próprio registo diário

aquando da toma da dose, assinalando a confirmação da toma com um X, de acordo com o dia do mês e da semana em que se encontra. Para situações de esquecimento da toma de uma dose deve-se, por exemplo, preencher na totalidade o quadrado respetivo a essa toma. Com esta metodologia é possível ao farmacêutico obter o registo do histórico e o perfil do doente na adesão à terapêutica. Este momento da prática clínica é uma oportunidade que o farmacêutico tem para lembrar e reforçar, junto do doente, o conhecimento sobre a doença e a importância de uma correta adesão à terapêutica. Com certeza, este é um caminho para uma abordagem individualizada ao doente, na qual o farmacêutico desempenha um papel fundamental e ativo na promoção e melhoria de uma gestão da terapêutica anticoagulante e no serviço prestado ao doente (Anexo IX, p.44) (33).

Conclui-se que a gestão da terapêutica deve compreender todo um conjunto de metodologias e de ações proativas, postura crítica e dinâmica por parte do farmacêutico; e a frequente monitorização da dose administrada, a motivação e o compromisso do doente na adesão à terapêutica. Na gestão da terapêutica é importante atuar junto de cada doente, de modo que o meio real em que cada um se insere condicione ao mínimo a gestão da terapêutica para que esta tenha uma maior efetividade. A eficácia e a segurança são propriedades intrínsecas do fármaco, avaliadas em condições e meio controlados de ensaios clínicos, que permitem validar a ação farmacológica daquele fármaco, obtendo o seu máximo benefício em condições de segurança para a vida do doente. Por sua vez, a efetividade é uma propriedade subjetiva, obtida por estudos observacionais da população em condições reais, em que o benefício do fármaco é condicionado pelo meio e pela heterogeneidade da população (33).

Em suma, o farmacêutico enquanto especialista do medicamento, focado na gestão da terapêutica do doente, promove a sua correta utilização, diminuindo significativamente os resultados negativos da farmacoterapia e por sequência, diminui os custos da doença para o Serviço Nacional de Saúde (SNS), incrementando os ganhos de saúde (34).

### **3.4 Quais as responsabilidades do médico? Do farmacêutico? E do doente?**

Ainda que a questão de o consentimento informado do tratamento ter sido anteriormente abordada, também neste tópico é imprescindível voltar a sublinhar a sua importância, na atribuição da responsabilidade a cada um destes protagonistas. Relembrando, é responsabilidade do médico prestar o devido esclarecimento ao doente, sobre possíveis riscos e potenciais complicações da terapêutica anticoagulante e alternativas razoáveis de tratamento. É responsabilidade do doente expressar a sua livre vontade, compreensão e consentimento da realização do tratamento. Igualmente, é responsabilidade do farmacêutico

certificar-se que o doente compreende toda a informação que lhe é disponibilizada, relativa à sua terapêutica farmacológica e tratamento.

O médico prescritor que dá início à terapêutica anticoagulante, deve ser de preferência um especialista experiente (cardiologista/hematologista). É da responsabilidade do médico a escolha do NOAC mais adequado ao perfil de cada doente (30) e fornecer o Cartão Alerta do Doente de NOACs, assim como toda a informação necessária sobre a terapêutica anticoagulante na prescrição inicial. Usando uma linguagem clara e acessível ao doente, para uma melhor compreensão da sua situação clínica, o conhecimento do próprio fármaco e a importância de uma correta adesão da terapêutica, de acordo com o regime prescrito. Uma elucidação adicional pode ser fornecida através de aplicações para smartphones, email ou folhetos, com informações acerca dos sinais e sintomas de alerta, como por exemplo: anemia, trombocitopenia, hipertensão, hemorragias, hematomas e vômitos. O médico, após consulta ou alta clínica do doente, poderá não fazer um acompanhamento frequente do doente hipocoagulado, contudo deve permanecer disponível e disponibilizar o seu contato.

O farmacêutico tem a responsabilidade de se certificar que são feitas as questões necessárias e adequadas ao doente na dispensa do medicamento, com base na indicação de uso, tipo de doente (idoso, insuficiente renal crónico, etc.) e também de que não foram prescritos medicamentos possíveis de haver interações entre si. O farmacêutico deve adicionar informações de acompanhamento ao Cartão de Alerta do Doente na terapêutica com NOACs e contatar e notificar o médico prescritor/cardiologista no surgimento de qualquer preocupação no decorrer do tratamento.

Como profissionais de saúde, o médico e o farmacêutico também têm responsabilidades comuns na adesão da terapêutica, nomeadamente conhecerem e estarem atentos a falhas na terapêutica de anticoagulação oral, de modo a atuar o mais breve possível e em conformidade, contribuindo para evitar o surgimento de eventos trombóticos e/ou de reação adversas. Ambos devem trabalhar em equipa, adotando as diretrizes nacionais de apoio ao doente, e providenciar estratégias educacionais que otimizem a gestão da terapêutica. Possuir nível adequado de conhecimento e serem capazes de comunicá-lo efetivamente numa linguagem adaptada, de modo a entender a informação transmitida. Acompanhar o doente hipocoagulado em intervalos regulares (frequência dependente do risco), para lembrar aspetos importantes da terapêutica e o que fazer em caso de dúvida, relacionada com a sua saúde e com o tratamento. Aproveitar a oportunidade na consulta/farmácia para reforçar a

importância do tratamento anticoagulante (adesão - monitorização), para garantir que todas as doses são administradas (35).

O doente deve desempenhar um papel proativo na sua terapêutica/tratamento, sendo da sua responsabilidade possuir o conhecimento básico da sua condição, como funciona o tratamento, a importância da adesão e estar ciente do que fazer na ocorrência de um evento adverso. É também da sua responsabilidade diferenciar entre um evento de hemorragia *minor* que pode ser autogerido (como epistaxes) e um evento de hemorragia *major*, em que deve obrigatoriamente contactar a emergência médica e ter sempre consigo o seu Cartão de Alerta do Doente. Deve estabelecer contacto regular com o profissional de saúde responsável pelo acompanhamento, para a avaliação do risco individual (35).

Os farmacêuticos têm um papel de enorme importância na monitorização da adesão do doente hipocoagulado com terapêutica com NOACs, todavia, este papel tem sido subestimado e subutilizado. O farmacêutico ocupa um lugar privilegiado, que lhe permite verificar se o doente compreende o regime posológico e a dose, assim como fornecer um reforço de informação educacional.

#### **4. O farmacêutico: o profissional de saúde que ocupa um lugar privilegiado**

Apesar de estar consagrado na lei portuguesa (artº72, do Decreto-Lei n.º 288/2001 de 10 de novembro) que o objetivo essencial do exercício da atividade farmacêutica é a pessoa do doente, na realidade a sociedade ainda vê o medicamento como o cerne da atividade farmacêutica e não como um veículo para alcançar o bem-estar e a melhoria da saúde do doente e do cidadão em geral. Isto é, não reconhece o Farmacêutico e a Farmácia no seu todo como parte integrante da rede de Cuidados de Saúde Primários. O seu papel é visto de uma perspetiva limitada, somente como técnico superior especialista do medicamento e da dispensa do mesmo.

Quanto à sociedade em geral, em sua plena consciência, só conseguirá reconhecer e valorizar verdadeiramente o papel do farmacêutico quando este desempenhar um papel mais ativo na sociedade, nas várias vertentes de prestação de cuidados de saúde diretamente ligados ao doente. A utilização do Cartão Único do doente como meio de acesso aos seus dados clínicos e farmacoterapia, pelos médicos prescritores e farmacêuticos, seria sem dúvida uma mais-valia para o doente e para o cidadão em geral.



O farmacêutico deve então assumir e desempenhar um papel fulcral e particular, pois de todos os profissionais de saúde é, talvez, aquele que devido à ampla distribuição demográfica e geográfica, estabelece um contacto mais direto e frequente, com facilidade de comunicação e estabelecimento de vínculos de afetividade e de confiança com o doente. O facto de ainda existirem muitos cidadãos sem médico de família ou a viverem a largas distâncias do Centro de Cuidados de Saúde Primários faz do farmacêutico o profissional de saúde a quem primeiramente recorrem para aconselhamento em questões relacionadas com a sua saúde. O farmacêutico é o profissional de saúde com maior proximidade e acessibilidade de horário alargado, com presença constante no início e durante a terapêutica. Por consequência, potencia a monitorização e a adesão à terapêutica de forma regular e assídua, implementando o serviço de gestão da terapêutica, em particular do doente hipocoagulado, na farmácia comunitária. Deste modo, o farmacêutico coloca-se numa atitude de serviço ao doente com o objetivo de melhorar os seus resultados clínicos, económicos e humanísticos através da correta utilização do medicamento, o que diminuirá significativamente os resultados negativos da farmacoterapia.

Conclui-se que a prestação de serviços centrados no doente, como a monitorização e a gestão da terapêutica, é uma mais-valia para a saúde do doente, para o SNS e o caminho para preservar e dignificar o futuro da classe farmacêutica, que jamais se pode limitar ao medicamento e à dispensa do mesmo (36).

## **5. Novas abordagens na gestão da terapêutica do doente hipocoagulado**

A importância de um profissional de saúde, direcionado unicamente para a gestão da terapêutica do doente, assenta fortemente na necessidade de combater a não-adesão à terapêutica. E por sequência, incrementar o sucesso de uma correta e efetiva adesão do doente. Uma não-adesão à terapêutica pode ser influenciada por vários fatores, como por exemplo:

- O desenvolvimento de resistência ao tratamento;
- A falta de cuidadores e de acompanhamento do doente;
- O uso incorreto do medicamento;
- A complexidade da politerapia;
- O aumento do uso de produtos naturais e à base de plantas, que poderão potenciar a ocorrência de interações medicamentosas, com relevância clínica;
- A menor acessibilidade ao Serviço de Saúde;
- A menor disponibilidade médica.


O farmacêutico tem o dever de contribuir para evitar que na terapêutica do doente ocorram situações que derivem em aparecimento e/ou agravamento de efeitos não desejados, assim como situações que comprometam os objetivos terapêuticos. O farmacêutico, responsável pela gestão da terapêutica do doente, deve possuir uma postura proativa, de espírito crítico, dinâmico, conhecimento atualizado e instrução especializada direcionada não só para o medicamento, mas também, e em particular, para o cuidar do doente.

A farmácia comunitária é o espaço de excelência, ao serviço da sociedade e ao dispor do farmacêutico, para: promover a utilização segura, eficaz e racional do medicamento; seguir e cuidar da saúde do doente; e prestar novos serviços farmacêuticos que tenham como figura central o doente. A implementação do serviço de gestão da terapêutica do doente hipocoagulado com NOACs, na farmácia comunitária, é da maior importância na prestação de cuidados de saúde para este doente. A monitorização da toma da dose, eletrónica ou manual, com o registo diário no Cartão de Doente para Monitorização Manual da Frequência da Dose, permite ao farmacêutico analisar a necessidade de intervenção farmacêutica e ir ao encontro do doente através de uma abordagem individualizada.

De acordo com estudos que foram efetuados em farmácias comunitárias, do concelho de Coimbra, com o objetivo de avaliar o impacto de um serviço de acompanhamento farmacoterapêutico, podemos tomar como exemplo de sucesso os resultados obtidos. Esses estudos consistiam em: promover o controle da doença; fornecer informações e transmitir conhecimento sobre a mesma; a importância da terapêutica; a monitorização clínica e o estado de saúde do doente; e estabelecer estratégias que potenciassessem a adesão à terapêutica. Os resultados obtidos evidenciaram um enorme benefício na melhoria da saúde do doente, que se manifestou significativamente na diminuição dos resultados negativos da terapêutica e no progresso da educação para a saúde, com 60-92% das intervenções farmacêuticas aceites pelo médico e pelo doente. Isto, sugere e reforça que ter um farmacêutico focado na gestão da terapêutica do doente, é sem qualquer dúvida uma mais valia para o doente, garantindo a sua adesão à terapêutica, o aumento da qualidade de vida e da saúde de toda uma sociedade e a subsequente redução de gastos em saúde, em Portugal (34,36).

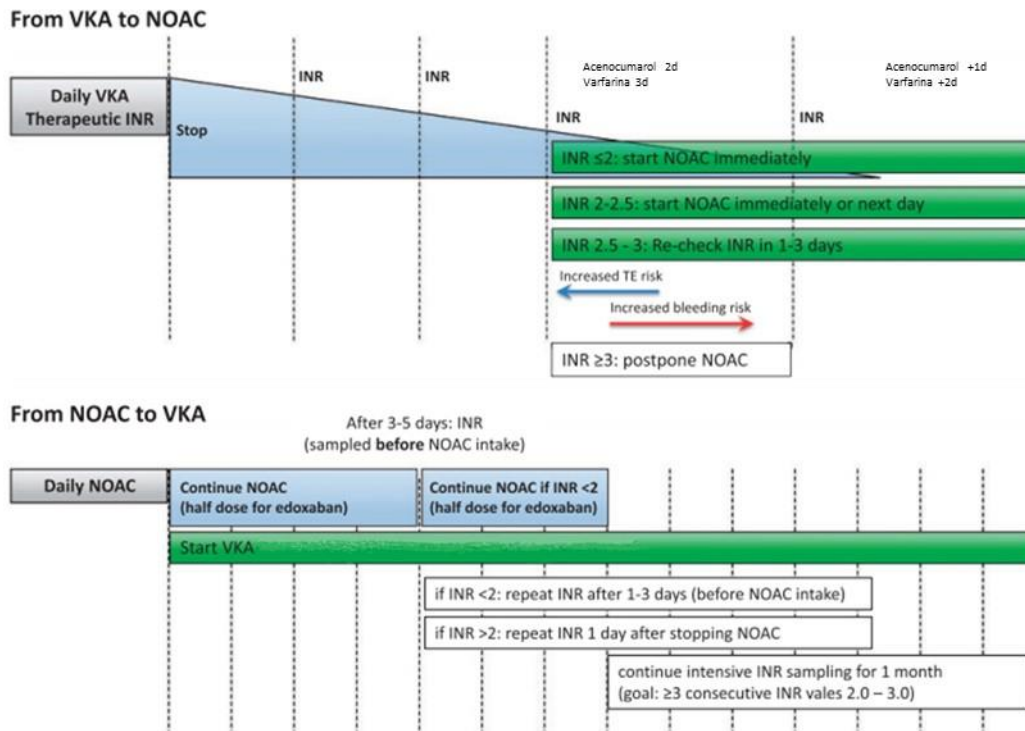
## **Anexos**

## ANEXO I – Cartão Alerta do Doente (Xarelto®)

<p><b>Estou sob tratamento anticoagulante com Xarelto® (rivaroxabano).</b></p> <p>NOME: _____</p> <p>MORADA: _____</p> <p>TELO: _____</p> <p>DATA DE NASCIMENTO: _____</p> <p>GRUPO SANGUÍNEO: _____</p>	<p><b>Em caso de emergência, queira informar:</b></p> <p>NOME DO MÉDICO: _____</p> <p>TELEFONE DO MÉDICO: _____</p> <p>CARIMBO DO MÉDICO: _____</p>	<p><b>Informe também:</b></p> <p>NOME: _____</p> <p>TELEFONE: _____</p> <p>PARENTESCO: _____</p>	<p><b>Cartão do Doente</b></p> <p><b>Xarelto® 15 mg</b></p> <p><b>Xarelto® 20 mg</b></p> <p>Conserva sempre consigo este cartão.</p> <p>Mostre este cartão aos médicos ou médicos dentistas antes de um tratamento.</p> <p><b>Xarelto®</b> rivaroxabano</p>
<p><b>Estou sob tratamento anticoagulante com Xarelto® (rivaroxabano).</b></p> <p>INDICAÇÃO PARA ANTICOAGULAÇÃO: _____</p> <p>DOSE: _____</p> <p>OUTROS MEDICAMENTOS/DOENÇAS: _____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p><b>Informação para o profissional de saúde:</b> Os valores de INR não devem ser utilizados, uma vez que não são uma medida adequada para determinar a actividade anticoagulante do Xarelto®</p>	<p><b>O que devo saber sobre Xarelto®?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Xarelto® torna o seu sangue mais fluido, impedindo que se formem coágulos perigosos.</li> <li>• Xarelto® deve ser tomado exactamente como indicado pelo seu médico. Para garantir uma óptima protecção contra os coágulos sanguíneos, nunca salte uma dose.</li> <li>• Não deve parar de tomar Xarelto® sem falar primeiro com o seu médico dado que o risco de coágulos sanguíneos pode aumentar.</li> <li>• Fale com o seu médico acerca de Xarelto® antes de tomar qualquer outro medicamento.</li> <li>• Informe o seu médico acerca da toma de Xarelto® antes de qualquer cirurgia ou procedimento invasivo.</li> </ul>	<p><b>Quando é que devo consultar o meu médico?</b></p> <p>Quando estiver a tomar um medicamento como Xarelto®, que torne o seu sangue mais fluido, é importante que conheça os possíveis efeitos secundários. A hemorragia é o efeito secundário mais frequente. Se tiver um risco de hemorragia anormal não comece a tomar Xarelto® sem falar primeiro com o seu médico.</p> <p>Informe imediatamente o seu médico se tiver quaisquer sinais ou sintomas de hemorragia como os seguintes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dor</li> <li>• inchaço ou desconforto</li> <li>• dores de cabeça, tonturas ou fraqueza</li> <li>• formação anormal de nódos negros, hemorragia nasal ou dentária, ou de cortes que demora muito tempo a parar.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• fluxo menstrual ou hemorragia vaginal que é mais intensa que o normal</li> <li>• urina cor-de-rosa ou acastanhada, fezes vermelhas ou negras</li> <li>• tosse com sangue ou vômito de sangue ou semelhante a borras de café</li> </ul> <p><b>Como é que tomo Xarelto®?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Para garantir uma óptima protecção, Xarelto® 15 mg e 20 mg deve ser tomado com alimentos.</li> </ul> <p></p>

[Digitalização de um exemplar]

## ANEXO II – Switching entre VKA vs. NOACs e vice-versa



### Legenda:

Edoxaban para VKA até 14 dias de meia dose de NOAC até INR [2.0-3.0] , in ENGAGE-AF(16).

### ANEXO III – Número de casos de RAMs associadas a NOACs e varfarina

	RAM	NOACs Nº casos	Varfarina Nº casos
Sangue	Anemia	782	694
Gastro	Úlcera gástrica	82	58
	Melena	670	415
Nervoso	Hemorragia cerebral	644	982
Renal	Hematúria	664	544
Respiratório	Epistaxes	827	1135
	Hemoptises	278	180
Pele	Equimoses	47	111
•	Interações medicamentosas	202	474
	Morte	231	465

Estudo com dados relativos a dezembro de 2014, fundamentados no Relatório de Segurança de Caso Individual (ICSR - Individual Case Safety Reports), da base de dados VigiBase, da Organização Mundial de Saúde)(23).

**ANEXO IV – Número de casos de RAMs associadas ao dabigatrano, rivaroxabano e apixabano (23)**

RAM	NOAC		
	Dabigatrano Nº casos; (%)	Rivaroxabano Nº casos; (%)	Apixabano Nº casos; (%)
Hemorragia gastrointestinal	1707 (15,8)	541 (13,7)	•
Diminuição hemoglobina	•	329 (8,4)	•
AVC	603 (5,6)	294 (7,5)	16 (7,9)
Prurido	236 (2,2)	77 (2,0)	13 (6,4)
Rash	29 (0,3)	•	12(5,9)
Dor abdominal superior	490 (4,5)	490 (4,5)	7 (3,5)
Desconforto abdominal	411 (3,8)	•	10 (5,0)
Artralgia	387 (3,6)	56 (1,4)	10 (5,0)
Anemia hemorrágica	•	75 (1,9)	•
Hemiparesia	•	88 (2,2)	•
Artrite	35 (0,3)	•	5 (2,5)
Lombalgias	•	•	5 (2,5)
Dor periférica	240 (2,2)	80 (2,0)	•
Aumento de peso	62 (0,6)		5 (2,5)
Testes função hepática anormal	•	51 (1,3)	4 (2,0)
Hematoquezia	350 (3,2)	•	•
Falência Renal Aguda	285 (2,6)	65 (1,6)	•
Hemorragia gastrointestinal baixa	218 (2,0)	•	•
Doenças refluxo gastroesofágico	200 (1,8)	•	•
Inchaço articular	161 (1,5)	65 (1,6)	4 (2,0)
EAM	151 (1,4)	39 (1,0)	•
Hematúria	125 (1,2)	91(2,3)	•
Comprometimento renal	117 (1,1)	65 (1,6)	•
Espasmos musculares	95 (0,9)	•	•
Fraqueza muscular	70 (0,6)	32 (0,8)	•
Hemorragia intestinal	68 (0,6)	57 (1,4)	4 (2,0)
Rigidez musculoesquelética	•	•	2 (1,0)

**Legenda:** • Ausência de dados

## ANEXO V – Características de NOACs vs. varfarina (16,29,35-38)

	NOACs				VKA
	Dabigatrano	Rivaroxabano	Apixabano	Edoxabano	Varfarina
Mecanismo de Ação	Pró-fármaco Na forma ativa é inibidor direto, reversível e competitivo das esterases do soro dos inibidores da trombina (fator IIa)	Inibidor direto do fator Xa	Inibidor direto, competitivo, do fator Xa	Inibidor direto, específico, reversível, do fator Xa	Inibidor da epoxirredutase da vitamina K
Biodisponibilidade (%)	6	66	50	62	•
Tempo de semi-vida (h)	12-17	5-9 11-13 (idosos)	12	9-11	37
C. máx. (h)	0,5-2	2-4	3-4	1-2	2---8
Excreção (%)	80% Renal	35% Renal	27% Renal	50% Renal	•
Dose (mg)	110mg <i>b.i.d.</i> 150mg <i>b.i.d.</i>	20mg <i>s.i.d.</i>	5mg <i>b.i.d.</i>	30mg <i>s.i.d.</i> 60mg <i>s.i.d.</i>	Ajustável (INR:2,0-3,0)
Dose ajustada (mg)	•	15mg <i>s.i.d.</i> (CLCr 15-49 ml/min)	2,5mg <i>b.i.d.</i>  (Na presença mais do que um dos fatores: ≥80 anos e/ou ≤ 60kg e/ou creatinina sérica ≥ 1,5mg/dL)	30mg <i>s.i.d.</i> (CLCr ≥ 50ml/min: ≤ 60kg e/ou uso concomitante de inibidores da gp-P)	•



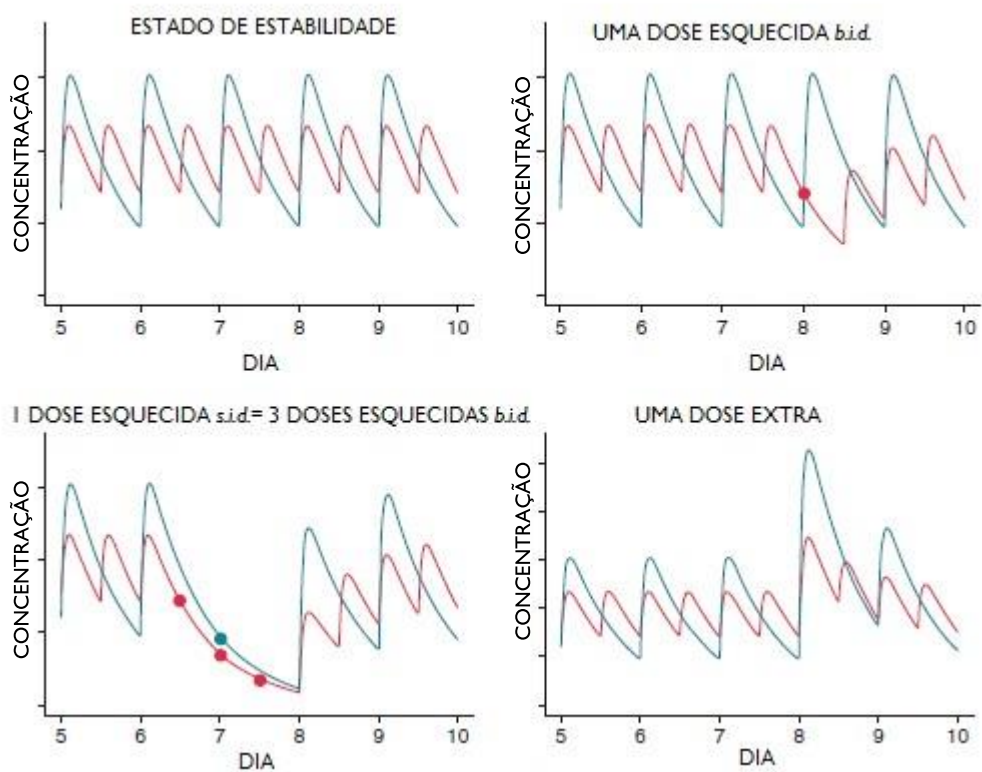
**ANEXO VI – Comparação de NOACs vs. varfarina. Indicador clínico de eficácia: Redução de eventos de AVC e ES. Indicador clínico de segurança: Redução de eventos hemorrágicos *major* e fatal.**

	NOACs						VKA
	Dabigatrano		Rivaroxabano	Apixabano	Edoxabano		Varfarina
Doses	110mg <i>b.i.d.</i>	150mg <i>b.i.d.</i>	20mg s.i.d. 15mg s.i.d. (CLCr 30-49 ml/min)	5mg b.i.d. 2,5mg b.i.d.: (>80anos e/ou <60 kg e/ou>> creatinina sérica)	30mg	60mg	Ajustável (INR:2,0-3,0)
Estudo	RE-LY		ROCKET-AF	ARISTOTLE	ENGAGE AFTIMI		•
AVC e do ES	⇔⇔	√ (34%)	⇔⇔	√ (21%)	⇔⇔	√	X
Hemorragia <i>major</i> e fatal	√ (20%)	⇔⇔	⇔⇔	√	√√	√	XX
Hemorragia Intracraniana	√√	√√	√√	√√	•	•	•
Hemorragia Gastrointestinal	⇔⇔	X	X	⇔⇔	⇔⇔	XX	•
Enfarte Agudo do Miocárdio (EAM)	XX	XX	√	√	XX	√	√
Mortalidade (origem em qualquer causa)	√	√	√	√√	√	√	•

**Legenda:**

⇔⇔: NOAC equivalente vs. Varfarina; √: Vantagem NOAC vs. Varfarina; X: Desvantagem NOAC vs. Varfarina; •: Ausência de dados / Não aplicável; RE-LY – *Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy*; ROCKET-AF – *Rivaroxaban One daily oral direct factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation*; AVERROES – *Apixaban Versus Acetylsalicylic Acid to Prevent Stroke in Atrial Fibrillation Patients Who Have Failed or Are Unsuitable for vitamin K Antagonist Treatment*; ARISTOTLE – *Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation*; ENGAGE AFTIMI – *The Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial FibrillationThrombolysis in Myocardial Infarction (3,22)*.

**ANEXO VII** – Perfil farmacocinético teórico no regime *s.i.d.* vs. *b.i.d* de um fármaco com  $T_{1/2}$  de 12h e  $T_{máx.}$  de 3h



**Legenda:**

— Regime *s.i.d.*

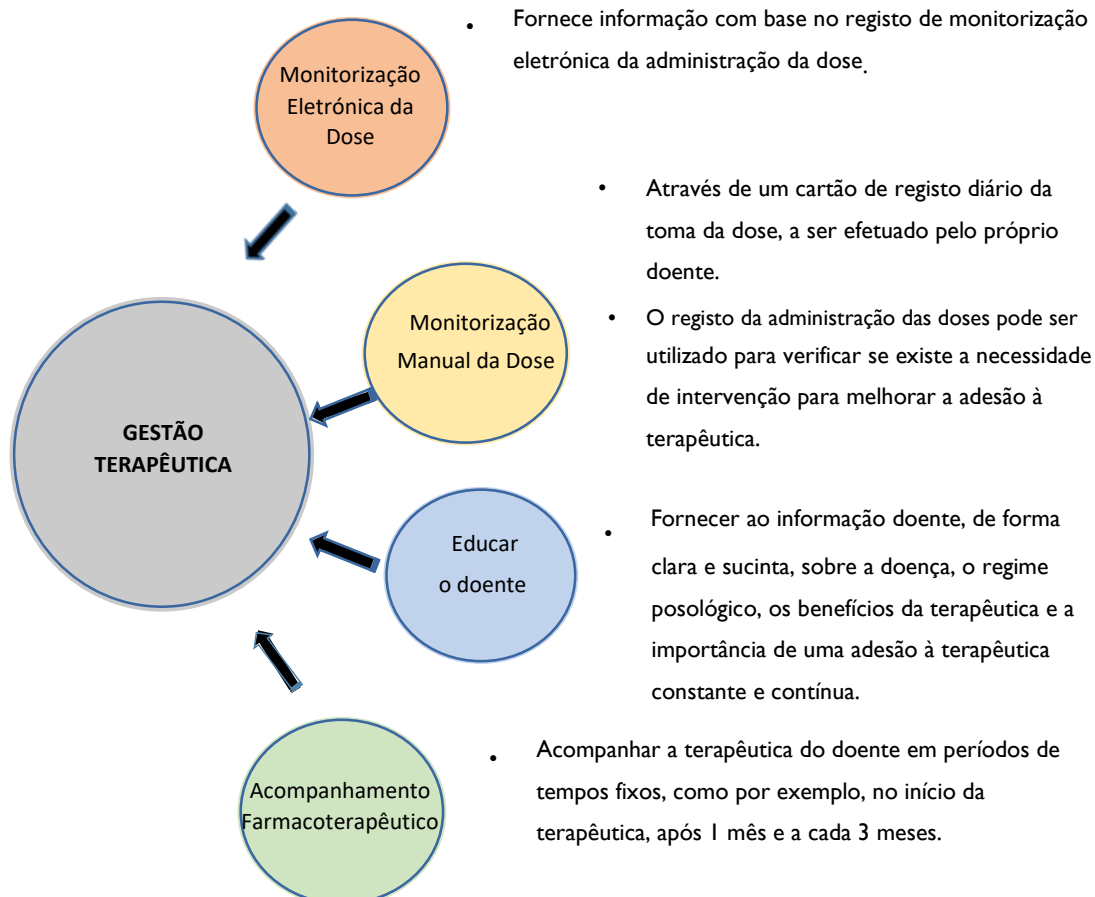
— Regime *b.i.d.*

(31).

**ANEXO VIII – Protótipo de Cartão de Doente para Monitorização Manual da Frequência da Dose.**

		Mês: setembro																																	
		Dias do mês																																	
Dia da semana		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30				
SEG																																			
TER																																			
QUA																																			
QUI																																			
SEX		X																																	
SAB			X																																
DOM				X																														X	
SEG																																			
TER						X																													
QUA							X																												
QUI								X																											
SEX									X																										
SAB										X																									
DOM											X																								
SEG												X																							
TER													X																						
QUA														X																					
QUI															X																				
SEX																X																			
SAB																	X																		
DOM																		X																	
SEG																			X																
TER																				X															
QUA																					X														
QUI																						X													
SEX																							X												
SAB																								X											
DOM																									X										
SEG																										X									
TER																												X							
QUA																													X						
QUI																														X					
SEX																															X				
SAB																															X				
DOM																																X			

## ANEXO IX – Gestão da terapêutica com NOACs (31)



## Referências

- (1) MIGUEL, L. S., ROCHA, E., & FERREIRA, J. - **Avaliação económica do dabigatrano na prevenção de acidentes vasculares cerebrais isquémicos em doentes com fibrilhação auricular não valvular.** Revista Portuguesa de Cardiologia. 32(7–8) (2013) 557–565 doi.org/10.1016/j.repc.2013.01.005
- (2) SILVA MIGUEL, L., & FERREIRA, J. - **Consequências clínicas e económicas da utilização de dabigatrano e de rivaroxabano em doentes com fibrilhação auricular não valvular.** Revista Portuguesa de Cardiologia, 35(3) (2016) 141–148 doi.org/10.1016/j.repc.2015.09.009
- (3) KIRCHHOF, P., BENUSSI, S., KOTTECHA, D., AHLSSON, A., ATAR, D., CASADEI, B., CASTELLÁ, M., DIENER, H. C., HEIDBUHEL, H., HENDRIKS, J., HINDRICKS, G., MANOLIS, A. S., OLDGREN, J., ALEXANDRU POPESCU, B., SCHOTTEN, U., VAN PUTTE, B., & VARDAS, P. - **2016 ESC Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation Developed in Collaboration With EACTS.** Revista Espanola de Cardiologia (English Ed.), 70(1), 50 (2017) doi.org/10.1016/j.rec.2016.11.033
- (4) JOHN CAMM, A., LIP, G. Y. H., DE CATERINA, R., SAVELIEVA, I., ATAR, D., HOHNLOSER, S. H., HINDRICKS, G., KIRCHHOF, P., BAX, J. J., BAUMGARTNER, H., CECONI, C., DEAN, V., DEATON, C., FAGARD, R., FUNCK-BRENTANO, C., HASDAI, D., HOES, A., KNUUTI, J., MCDONAGH, T., ... VERHEUGT, F. W. A. - **2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation.** European Heart Journal, 33(21) (2012) 2719–2747 doi.org/10.1093/eurheartj/ehs253
- (5) COSTA, J., FIORENTINO, F., CALDEIRA, D., INÊS, M., LOPES PEREIRA, C., PINHEIRO, L., VAZ-CARNEIRO, A., BORGES, M., & GOUVEIA, M. - **Custo-efetividade dos novos anticoagulantes orais na fibrilhação auricular em Portugal.** Revista Portuguesa de Cardiologia, 34 (12) (2015) 723–737 doi.org/10.1016/j.repc.2015.07.004
- (6) NOTÍCIAS SAÚDE – **Fibrilhação Auricular - Mais de 14 milhões afetados na EU até 2060.** (06/06/2019) [Acedido em julho 2020] Disponível em: <https://noticiassaude.pt/investigacao-inovacao/fibrilhacao-auricular-devera-afectar-mais-de-14-milhoes-de-pessoas-naue-ate-2060/>
- (7) GOMES, E., CAMPOS, R., MORAIS, R., & FERNANDES, M. - **Estudo FATA: Prevalência de Fibrilhação Auricular e Terapêutica Antitrombótica nos Cuidados de Saúde Primários de um Concelho do Norte de Portugal.** Acta Médica Portuguesa (2015) doi.org/10.20344/amp.5503

- (8) GOUVEIA, M., COSTA, J., ALARCÃO, J., AUGUSTO, M., CALDEIRA, D., PINHEIRO, L., VAZ CARNEIRO, A., & BORGES, M. - **Carga e custo da fibrilhação auricular em Portugal.** Revista Portuguesa de Cardiologia, 34(1) (2015) 1–11 doi.org/10.1016/j.repc.2014.08.005
- (9) ASCENSÃO, P.,- **Fibrilhação auricular e prevenção do tromboembolismo Estudo numa população de utentes de Centros de Saúde.** Revista Portuguesa Clínica Geral. 22 (2006) 13–24.
- (10) BONHORST, D., MENDES, M., ADRAGÃO, P., DE SOUSA, J., PRIMO, J., LEIRIA, E., & ROCHA, P. - **Prevalência de fibrilhação auricular na população portuguesa com 40 ou mais anos. Estudo FAMA.** Revista Portuguesa de Cardiologia 29(3) (2010) 331–350.
- (11) PORDATA – **Base de Dados Portugal Contemporâneo.** [Acedido em julho 2020] Disponível em: <https://www.pordata.pt/Portugal/Popula%C3%A7%C3%A3o+residente++m%C3%A9dia+anual+total+e+por+grupo+et%C3%A9ria-10-1144>
- (12) CAMM, A. J., KIRCHHOF, P., LIP, G. Y. H., SCHOTTEN, U., SVELIEVA, I., ERNST, S., VAN GELDER, I. C., AL-ATTAR, N., HINDRICKS, G., PRENDERGAST, B., HEIDBUHEL, H., ALFIERI, O., ANGELINI, A., ATAR, D., COLONNA, P., DE CATERINA, R., DE SUTTER, J., GOETTE, A., GORENEK, B., ... ZUPAN, I. - **Guidelines for the management of atrial fibrillation: The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC).** European Heart Journal 31(19) (2010) 2369–2429 doi.org/10.1093/eurheartj/ehq278
- (13) BROWN, L. A. E., & BOOS, C. J. - **Atrial fibrillation and heart failure: Factors influencing the choice of oral anticoagulant.** International Journal of Cardiology 227 (2017) 863–868 doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.09.086
- (14) LIMA, N. - **Varfarina: Uma revisão baseada na evidência das interações alimentares e medicamentosas.** Revista Portuguesa de Clínica Geral . (2008) doi.org/10.32385/rpmgf.v24i4.10527
- (15) AGNELO, P., ALEXANDRA, D., & MATIAS, S. - **Monitorização de doentes sob anticoagulação oral numa unidade de cuidados de saúde primários.** Revista Portuguesa de Cardiologia 33(7–8) (2014) 397–401 doi.org/10.1016/j.repc.2013.12.002
- (16) FERREIRA, F., ANTUNES, E., NEVES, R. C., FARIAS, F., MALVEIRO, P., CHOON, H., GALRINHO, A., & CRUZ FERREIRA, R. - **INR telemonitoring: Efficacy and safety of a telemonitoring program in 453 patients** Telemonitorizacao de INR: Eficacia e

**segurança de um sistema de avaliação em 453 doentes.** Acta Medica Portuguesa, 25(5) (2012) 297–300.

(17) STEFFEL, J., VERHAMME, P., POTPARA, T. S., ALBALADEJO, P., ANTZ, M., DESTEGHE, L., HAEUSLER, K. G., OLDGREN, J., REINECKE, H., ROLDAN-SCHILLING, V., ROWELL, N., SINNAEVE, P., COLLINS, R., CAMM, A. J., & HEIDBÜCHEL, H. - **The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-Vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation.** European Heart Journal. (2018) doi.org/10.1093/eurheartj/ehy136

(18) EUROPEAN MEDICINES AGENCY - **Eliquis® Resumo das Características do Medicamento.** [Acedido em julho 2020]. Disponível em: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002148/human\\_med\\_001449.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002148/human_med_001449.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)

(19) EUROPEAN MEDICINES AGENCY - **Lixiana® Resumo das Características do Medicamento.** [Acedido em julho 2020]. Disponível em: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002629/human\\_med\\_001874.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002629/human_med_001874.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)

(20) EUROPEAN MEDICINES AGENCY - **Pradaxa® Resumo das Características do Medicamento.**[Acedido em julho 2020]. Disponível em: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000829/human\\_med\\_000981.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000829/human_med_000981.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)

(21) EUROPEAN MEDICINES AGENCY - **Xarelto® Resumo das Características do Medicamento.**[Acedido em julho 2020]. Disponível em: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000944/human\\_med\\_001155.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000944/human_med_001155.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)

(22) FIGUEIREDO, I. V., LAVRADOR, M., FREITAS, A. M., MADUREIRA, B., CAMPO C. M., GONÇALVES E. V., MACHADO, F., FORTUNA J., FEIO J., CASTEL-BRANCO M., CATARINO, H., CAETANO, M., MARQUES N. V., TAVARES DE ALMEIDA P., & OLIVEIRA C. L. R. - **Atualizações em Coagulação Os Anticoagulantes Orais Não Antagonistas da Vitamina K (NOACs).** Revista Portuguesa Farmacoterapia, 10 (2018) 160-170 doi.org/10.25756/rpf.v10i14.184

(23) KOCABAS, U., KAYA, E., & AVCI, G. - **Novel oral anticoagulants in nonvalvular atrial fibrillation: Pharmacological properties, clinical trials, guideline**

- recommendations, new antidote drugs and real-world data.** International Journal of the Cardiovascular Academy, 2 (2016) doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcac.2016.08.006
- (24) MONACO, L., BIAGI, C., CONTI, V., MELIS, M., DONATI, M., VENEGONI, M., VACCHERI, A., & MOTOLA, D. - **Safety profile of the direct oral anticoagulants: an analysis of the WHO database of adverse drug reactions.** British Journal of Clinical Pharmacology 83(7) (2017) 1532–1543 doi.org/10.1111/bcp.13234
- (25) MORIMOTO, T., CRAWFORD, B., WADA, K., & UEDA, S. - **Comparative efficacy and safety of novel oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: A network meta-analysis with the adjustment for the possible bias from open label studies.** Journal of Cardiology 66(6) (2015) 466–474 doi.org/10.1016/j.jjcc.2015.05.018
- (26) LIP, G. Y. H., MITCHELL, S. A., LIU, X., LIU L. Z., PHATAK H., KACHROO S., & BATSON S. - **Relative efficacy and safety of nono-Vitamin K oral anticoagulants for nonvalvular atrial fibrillation: Network meta-analysis comparing apixaban, dabigatran, rivaroxaban and edoxaban in three patient subgroups.** International Journal of Cardiology. 204 (2016) 88-94 doi:10.1016/j.ijcard.2015.11.084
- (27) EUROPEAN MEDICINES AGENCY - **Resumo das Caraterísticas do Medicamento Praxbind®.** [Acedido setembro 2020] 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)
- (28) EUROPEAN MEDICINES AGENCY - **Resumo das Caraterísticas do Medicamento Ondexxya®.** [Acedido setembro 2020] Disponível em: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ondexxya-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ondexxya-epar-product-information_pt.pdf)
- (29) SILVA, M. R. DA, & PETRY, A. T. - **O Consentimento Informado e a Responsabilidade Civil Do Médico.** Justiça & Sociedade, 3(1) (2019) doi.org/10.15602/2525-3883/rjs.v3n1p567-606
- (30) BARNETT, N., & SOKOL, D. - **Why pharmacists need to re-evaluate what information they provide to patients.** The Pharmaceutical Journal. (2017) (25 Jan 2017)
- (31) INFARMED – **Resumo das Caraterísticas do Medicamento Xarelto®** [Acedido em julho 2020] Disponível em: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/productinformation/xarelto-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/productinformation/xarelto-epar-product-information_pt.pdf)
- (32) DIENER, H. C., AISENBERG, J., ANSELL, J., ATAR, D., BREITHARDT, G., EIKELBOOM, J., EZEKOWITZ, M. D., GRANGER, C. B., HALPERIN, J. L., HOHNLOSER, S. H., HYLEK, E. M., KIRCHHOF, P., LANE, D. A., VERHEUGT, F. W. A., VELTKAMP, R., & LIP, G. Y. H. -



**Choosing a particular oral anticoagulant and dose for stroke prevention in individual patients with non-valvular atrial fibrillation: Part 2.** In

European Heart Journal (Vol. 38, Issue 12). (2017b) doi.org/10.1093/eurheartj/ehw069

(33) VRIJENS, B., & HEIDBUCHEL, H. - **Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: Considerations on once- vs. twice-daily regimens and their potential impact on medication adherence.** In Europace (Vol. 17, Issue 4, pp. 514–523) (2015) doi.org/10.1093/europace/euu311

(34) CASTELO-BRANCO, M., CARAMONA, M., FERNANDEZ-LIMOS, F., & FIGUEIREDO, I. - **Necessidades reais de implementação de novos serviços farmacêuticos centrados no doente.** Acta Farmacêutica Portuguesa (2013).

(35) HEIDBUCHEL, H., BERTI, D., CAMPOS, M., DESTEGHE, L., FREIXO, A. P., NUNES, A. R., ROLDÁN, V., TOSCHI, V., & LASSILA, R. - **Implementation of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in daily practice: the need for comprehensive education for professionals and patients.** Thrombosis Journal, 13(1) 22 (2015) doi.org/10.1186/s12959-015-0046-0

(36) FIGUEIREDO, I. V., CARAMONA, M., FERNANDEZ-LLIMOS, F., & CASTEL-BRANCO, M. - **Resultados de serviços farmacêuticos centrados no doente implementados em Portugal.** Acta Farmaceutica Portuguesa, 3(1) (2014) 15–22 Disponível em: <http://actafarmaceuticaportuguesa.com/index.php/afp/article/view/38>

(37) INFARMED - **Resumo das Caraterísticas do Medicamento Pradaxa®** [Acedido julho 2020] 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)

(38) INFARMED – **Resumo das Caraterísticas do Medicamento Eliquis®** [Acedido em julho 2020] 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)

(39) INFARMED – **Resumo das Caraterísticas do Medicamento Lixiana®** [Acedido em julho 2020] Disponível em: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lixiana-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lixiana-epar-product-information_pt.pdf)

(40) INFARMED – **Resumo das Caraterísticas do Medicamento Varfine®** [Acedido em julho] Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhesmedicamento.xhtml>