



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

Anticoagulação Oral: Foco nos Novos Anticoagulantes Orais

**Experiência Profissionalizante na vertente de Farmácia
Comunitária e Investigação**

Pedro Daniel Borges Pinto

Relatório para obtenção do Grau de Mestre em

Ciências Farmacêuticas

(Ciclo de estudos Integrado)

Orientador: Prof. Samuel Silvestre

Covilhã, Junho de 2016

Agradecimentos

Ao meu orientador Professor Samuel Silvestre pela disponibilidade, apoio, simpatia e conselhos dados, sendo incansável na orientação do meu trabalho.

À Dra. Elvira Pereira por me ter aceitado como estagiário e me ter auxiliado tanto ao longo destes meses.

À minha tutora Dra. Eugénia Fernandes pela paciência e disponibilidade constantes que mostrou para a minha aprendizagem e formação.

A toda equipa da Farmácia Montezelos por tudo o que me ensinou e pelos valores que me inculcaram, moldando-me para poder vir a ser um melhor profissional.

Ao meu pai e à minha mãe que, com tanto esforço e apesar de todas as desventuras pelas quais passei e passámos, sempre me deram a força para seguir em frente mostrando-me que era capaz de ultrapassar todas as dificuldades.

À Katia por todos os “Tu consegues!”, “Força!”, “Está quase!” que, quando precisei, me deu, que esteve sempre ao meu lado para o bem e para o mal e sem ela nada disto seria possível.

A todos os meus colegas e amigos, presentes e passados.

A todos os que contribuíram direta ou indiretamente para a realização deste trabalho, um muito obrigado.

Resumo

As doenças de origem tromboembólica continuam a ser um desafio às práticas clínicas na atualidade. Apesar das terapias anticoagulantes clássicas estarem largamente estudadas e a sua eficácia ser comprovada, estas possuem muitas limitações conhecidas. Por este facto, têm sido feitos esforços para encontrar alternativas viáveis em termos de eficácia e com perfis de segurança melhorados. Assim, novas classes farmacológicas surgiram para tentar responder a estas limitações, nomeadamente os anticoagulantes de ação direta ou novos anticoagulantes orais. Este trabalho de investigação teve por base uma análise da bibliografia disponível, com o intuito de se tentar perceber se estes novos fármacos são, realmente, alternativas viáveis e vantajosas. Um importante número de estudos mostrou que estes fármacos não são inferiores às terapias clássicas em termos de eficácia e, para além disso, apresentaram uma diminuição nas taxas de efeitos secundários. No entanto, estes fármacos ainda possuem algumas limitações e o conhecimento sobre eles ainda não está suficientemente aprofundado, principalmente em subpopulações especiais.

Deste modo, é então necessário o enriquecer do conhecimento científico sobre esta nova classe, através de mais estudos e ensaios, da farmacovigilância e da experiência adquirida na clínica.

Na segunda parte do trabalho é relatada a minha experiência pessoal no âmbito da realização do estágio final de curso, explicando as várias valências e componentes existentes na farmácia onde decorreu o estágio, e as atividades por mim realizadas. Foi uma experiência muito enriquecedora em termos de aquisição de conhecimento a vários níveis, tanto científicos como profissionais, deontológicos e éticos.

Palavras-chave

Coagulação, Doenças tromboembólicas, Anticoagulantes orais; Antiagregantes plaquetares; Antagonistas da vitamina K; Anticoagulantes de ação direta; Novos anticoagulantes orais; Farmácia Comunitária

Abstract

Thromboembolic diseases continue to be a challenge to clinical practice nowadays. Although the standard anticoagulant therapies are widely studied and its effectiveness is proven, they have many known limitations. For this reason efforts have been made to find viable alternatives in terms of efficiency and improved safety profiles. For that fact, new drug classes have emerged to try to answer these limitations, namely the direct action anticoagulants or novel oral anticoagulants. This research was based on an analysis of available literature, in order to try to understand whether these new drugs really are a viable and advantageous alternative. A significant number of studies have shown that these drugs are not inferior to standard therapies in terms of efficacy and, moreover, showed a decrease in side effect rates. These drugs also have some limitations and knowledge about them is not enough depth, especially in special subpopulations.

It will then be necessary to enrich the scientific knowledge of this new class, through more studies and trials, pharmacovigilance and experience in the clinic.

In the second part of the work describes my personal experience with the completion of the class's final stage , explaining the various existing valences and components in the pharmacy where the training took place , and the activities carried out by me . It was a very enriching experience in terms of acquisition of knowledge at many levels, both scientific, professional and ethical.

Keywords

Coagulation; Thromboembolic disorders, Oral anticoagulants; Antiplatelet drugs; Vitamin K antagonists; Direct action anticoagulants, Novel oral anticoagulants; Community Pharmacy

Índice

Capítulo 1 - Experiência Profissionalizante na vertente de Investigação	1
1. Introdução	1
2. Coagulação.....	2
3. Patologias com Indicação para Terapia Anticoagulante	5
3.1. Enfarte do miocárdio	6
3.2. Fibrilação auricular	7
3.3. Acidente vascular cerebral	8
3.4. Tromboembolismo venoso	8
4. Anticoagulantes Orais.....	9
4.1. Antiagregantes plaquetares	10
4.2 Antagonistas da vitamina K.....	12
4.3. Anticoagulantes de ação direta.....	14
4.3.1 Inibidores diretos da trombina	17
4.3.2 Inibidores diretos do fator Xa.....	20
5. Conclusão	28
6. Bibliografia	29
Capítulo 2-Experiência Profissionalizante na vertente de Farmácia Comunitária	38
1. Introdução	38
2. Organização da Farmácia	38
2.1 Recursos humanos.....	38
2.2 Instalações e equipamento	39
2.3 Sistema Informático.....	41
3. Funções relacionadas com o aprovisionamento, armazenamento e gestão de stocks de medicamentos e outros produtos de saúde	41
3.1 Aprovisionamento - realização, receção e conferência de encomendas	42
3.2 Armazenamento	43
3.3 Controlo dos prazos de validade.....	43
4. Preparação de Medicamentos	43

4.1. Instalações e equipamentos	44
4.2. Matérias-primas.....	44
4.3. Documentação	44
4.4. Manipulação e Controlo de Qualidade	45
4.5. Rótulos	45
4.6. Preços	45
4.7. Preparações Extemporâneas	46
5. Interação Farmacêutico/Doente/Medicamento.....	46
5.1. Comunicação com o doente e informação prestada:	46
5.2. Ética na profissão farmacêutica e sigilo profissional	47
5.3. Uso racional do medicamento:	47
5.4. Farmacovigilância	47
6. Dispensa de Medicamentos	48
6.1 Dispensa com Receita Médica - Análise, Validação e Interpretação da Receita	48
6.2. Comparticipação	49
7. Informação e Documentação Científica	49
7.1 Biblioteca da farmácia e outros recursos de informação	49
8. Indicação Farmacêutica	50
8.1 Automedicação	50
8.2. Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde	51
9. Cuidados de saúde prestados na farmácia	52
10. Considerações finais	55
11. Bibliografia	56

Lista de Figuras

Figura 1 Cascata da Coagulação com indicação dos alvos terapêuticos	5
Figura 2 Inibição da Vitamina K	13

Lista de Acrónimos

ADP	Adenosina Difosfato
AIT	Acidente Isquémico Transitório
AVC	Acidente Vascular Cerebral
COX	Ciclooxigenase
EMA	Agência Europeia do Medicamento
HTA	Hipertensão Arterial
INE	Instituto Nacional de Estatística
IVA	Imposto de Valor Acrescentado
MNSRM	Medicamento Não Sujeito a Receita Médica
OMS	Organização Mundial de Saúde
PVP	Preço de Venda ao Público
SNS	Sistema Nacional de Saúde

Capítulo 1 - Experiência Profissionalizante na vertente de Investigação

1. Introdução

A terapia anticoagulante tem sido, ao longo dos anos, um recurso largamente utilizado num conjunto de situações clínicas de alto risco de morbidade e mortalidade. Prevenção e tratamento de doenças tromboembólicas de diversas apresentações e etiologias são a principal indicação para este tipo de terapêutica farmacológica.

Até recentemente, o principal recurso para esta terapêutica foram os antagonistas da vitamina K. Porém, esta classe de fármacos está associada a diversas desvantagens e perigos na sua utilização.

Neste âmbito, a ciência tem feito um esforço por arranjar alternativas seguras e eficazes que possam substituir as terapêuticas clássicas, para assim se assegurar um melhor cuidado e qualidade de vida dos doentes a sofrer destas condições. Assim, explorando outros alvos terapêuticos, surgiram os novos anticoagulantes orais que, aparentemente, se podem tornar a terapêutica de referência. Estas novas moléculas foram e continuam a ser extensamente estudadas para assim se assegurar o objetivo principal de qualquer terapia: a saúde do doente.

O objetivo deste trabalho é, então, estudar as características destes recentes fármacos, já em comercialização ou ainda em desenvolvimento, passando pela análise das suas características farmacodinâmicas e farmacocinéticas, assim como dos seus perfis de segurança e eficácia quando comparados com as terapêuticas clássicas. Para haver uma integração mais completa de informação neste âmbito, será necessário rever alguns aspetos relativos à fisiologia da coagulação e fisiopatologia de algumas das doenças tromboembólicas para as quais estas terapêuticas têm indicação.

Para a realização deste trabalho, recorreu-se à pesquisa bibliográfica nas bases de dados PubMed e Web Of Science, com os termos "anticoagulants", "direct oral anticoagulant", "novel oral anticoagulant", "non-vitamin K antagonist oral anticoagulants", "warfarine", "vitamin K antagonist", "antiplatelet". Após análise de alguns destes artigos foi definida uma lista de fármacos a incluir neste trabalho, levando à inclusão nesta pesquisa dos termos "dabigatran", "rivaroxaban", "edoxaban", "apixaban", "AZD0837", "sofigatran", "ximelagatran", "LY517717", "darexaban", "betrixaban", "razaxaban", "eribaxaban", "letaxaban"; entre os anos de 2008 e 2016. A pesquisa no âmbito da fisiologia e patofisiologia foi realizada entre livros e pesquisa de artigos com vários termos nomeadamente

“coagulation”, “stroke”, “atrial fibrillation”; “myocardial infarction”, “venous thromboembolism”, sem qualquer restrição temporal.

2. Coagulação

De um modo muito geral e pragmático, o sistema circulatório é, no seu estado normal, um conjunto “fechado” de condutas nas quais circula o sangue na forma fluida. Quando este funcionamento normal é interrompido, nomeadamente causado por dano físico, estamos na presença de uma hemorragia. O organismo tem a capacidade de, até certo ponto de extensão da lesão, realizar a reparação do dano causado e retomar o estado normal de funcionamento do sistema vascular. Esta resposta intrínseca do organismo para estancar a hemorragia faz parte da designada hemostase.

A hemostase é dividida em três fases distintas: hemóstase primária, hemóstase secundária e fibrinólise [1].

A hemóstase primária é o processo inicial despoletado pelo dano no vaso sanguíneo. Logo que o dano seja detetado pelos nociceptores locais, a musculatura lisa dos vasos sanguíneos tem como reflexo a vasoconstrição, permitindo que o fluxo de sangue seja reduzido, limitando assim a extensão da hemorragia [2]. Por outro lado, o ambiente formado pela formação de edema intersticial vai também favorecer a hemostasia, havendo uma diminuição do gradiente de pressão entre o interior do vaso e a região adjacente. [1]. No local de lesão vai haver uma exposição do colagénio da região subendotelial, promovendo a adesão das plaquetas (na presença de uma proteína produzida e expressa pelas células endoteliais dos vasos sanguíneos, chamada fator von Willebrand) que, tornando-se ativadas, libertam o conteúdo de grânulos citoplasmáticos contendo serotonina, adenosina difosfato (ADP) e tromboxano A₂ que favorecem também a vasoconstrição [3]. Estas substâncias vão também ser responsáveis pela ativação de outras plaquetas e pela modificação da sua forma, que passa de discóide para esférica, com aparecimento de pseudópodes. Posteriormente as plaquetas vão agregar-se, formando um tampão que fornecerá a superfície adequada ao processo de coagulação do sangue, produzindo um coágulo resistente [3]. Podemos então reconhecer três pontos essenciais nesta fase: adesão, agregação (ativação) e secreção [4].

Numa segunda fase, visto que a fase inicial pode não ser suficiente para ocluir lesões mais graves nos vasos, dá-se o processo de coagulação sanguínea propriamente dita: a hemostase secundária. A coagulação sanguínea consiste na transformação do sangue num gel sólido chamado de coágulo ou trombo que é principalmente formado por um polímero proteico denominado de fibrina que retém células sanguíneas, plaquetas e fluidos. A fibrina é um polímero insolúvel originado através da conversão do seu precursor, o fibrinogénio, sendo este uma proteína plasmática solúvel. A fibrina forma uma rede de fibras que reforça o tampão plaquetário formado na primeira fase. A formação da fibrina é o culminar de uma série de

reações químicas e enzimáticas às quais normalmente se dá o nome de cascata da coagulação [2].

A cascata da coagulação consiste, então, em reações químicas envolvendo várias proteínas nas quais vão ser formadas enzimas a partir de pró-enzimas (zimogénios). Estas substâncias são chamadas de fatores de coagulação. Ao longo de cada etapa da cascata, uma proteína inativa, ou fator, é convertida (ou ativada) numa enzima proteolítica, que vai catalisar a produção da enzima da etapa seguinte da cascata. Em cada uma dessas ativações dá-se a separação de um fragmento peptídico do precursor da proteína plasmática inativa, expondo assim o local ativo da enzima. É importante referir que, alguns dos fatores, após a sua ativação não vão funcionar como enzimas mas sim como cofatores para as enzimas, e também que, em várias etapas da cascata, o cálcio plasmático é essencial [5].

A cascata da coagulação pode então ser dividida em três fases distintas: uma primeira em que os tecidos danificados vão ativar os fatores de coagulação, que por sua vez vão ativar outros até culminar na formação da protrombinase. Na segunda fase, a protrombinase vai ativar a protrombina havendo a formação da trombina. Por último, a trombina vai ativar o fibrinogénio, formando assim a fibrina, a qual forma o coágulo [2].

A fase inicial da cascata pode ser iniciada por duas vias distintas: a via intrínseca (que, como o nome indica, tudo o que necessita está no sangue) e a via extrínseca (que necessita de um elemento celular de fora do sangue) que se vão encontrar numa fase comum, a formação da trombina. A via intrínseca inicia-se pelo fator XII que, ao entrar em contacto com certos tipos de superfícies, por exemplo com o colagénio exposto numa lesão, ativa-se formando o fator XIIa. Este, por sua vez, vai catalisar a ativação do fator XI em fator XIa, que, de seguida, ativa o fator IX em IXa. Por último, tendo como co-fator outra proteína plasmática (o fator VIIIa), o fator IXa vai ativar o fator X em Xa, que é a enzima responsável por converter a protrombina em trombina [3]. Em relação à via extrínseca, esta inicia-se por uma proteína não-plasmática denominada de fator tecidual, que se localiza na membrana plasmática externa de várias células teciduais. Quando o sangue entra em contacto com estas células, o fator tecidual exposto nelas vai se ligar a uma proteína plasmática chamada de fator VII, o qual se vai ativar em fator VIIa. Então, o complexo fator tecidual-fator VIIa vai catalisar a ativação do fator X (ponto final comum das duas vias). Assim, o fator Xa, também chamado de protrombinase, vai catalisar a ativação da protrombina (fator II) em trombina (fator IIa), tendo como co-fator o fator V ativado (fator Va). Por fim, e como referido anteriormente, a trombina vai catalisar a reação de ativação do fibrinogénio (fator I) em fibrina (fator Ia) que, sob a ação do fator XIIIa (fator XIII ativado pela trombina) e cálcio, produz uma rede de fibras que mantêm estável o agregado de plaquetas formado nas fases prévias da hemóstase [6]. É fulcral referir, para o âmbito deste trabalho, a importância que a vitamina K tem na coagulação sanguínea. Esta vitamina tem o papel regulatório em muitos destes fatores, nomeadamente nos fatores VII, IX, X e na protrombina, os quais possuem domínios para resíduos de gama-carboxiglutamato

provenientes da carboxilação de resíduos de glutamato em que a vitamina K está envolvida [7].

No fim do processo, e para auxiliar o processo de reparação tecidual, as plaquetas, que contêm proteínas contráteis chamadas de actina e miosina (semelhantes ao que se encontra nas células musculares), vão fazer com que o coágulo se torne mais denso e compacto, chamando-se este processo de retração do coágulo. Nesta fase, o coágulo vai aproximar as extremidades do vaso danificado, o que vai auxiliar tanto no estancar da hemorragia como facilitar a cicatrização, ocorrendo migração dos fibroblastos para o local da lesão e formação de novo tecido conjuntivo. As células epiteliais anexas à lesão vão também proliferar, preenchendo a área afetada [2].

No fim da reparação, é necessária a dissolução do coágulo, que, normalmente, ocorre poucos dias depois da sua formação e à qual se chama de fibrinólise. Este processo envolve uma enzima que vai hidrolisar a fibrina: a plasmina. Esta é formada a partir do plasminogénio inativo que é uma proteína plasmática, ativada pela trombina, pelo fator XII, pelo ativador do plasminogénio tecidual (t-PA), pela uroquinase e por enzimas lisossómicas [3].

Todo este processo é essencial para o estancar da hemorragia e início da reparação tecidual, mas pode também ser um processo perigoso: o trombo formado, descolando se do local de reparação do vaso, pode migrar através do sistema circulatório e chegar a órgãos, nomeadamente cérebro, pulmões e coração, onde poderá dar origem a AVCs, enfartes e embolismos pulmonares [4]. Na Figura 1 está apresentada de forma esquemática a cascata da coagulação, indicando também os fatores alvo das terapêuticas anticoagulantes.

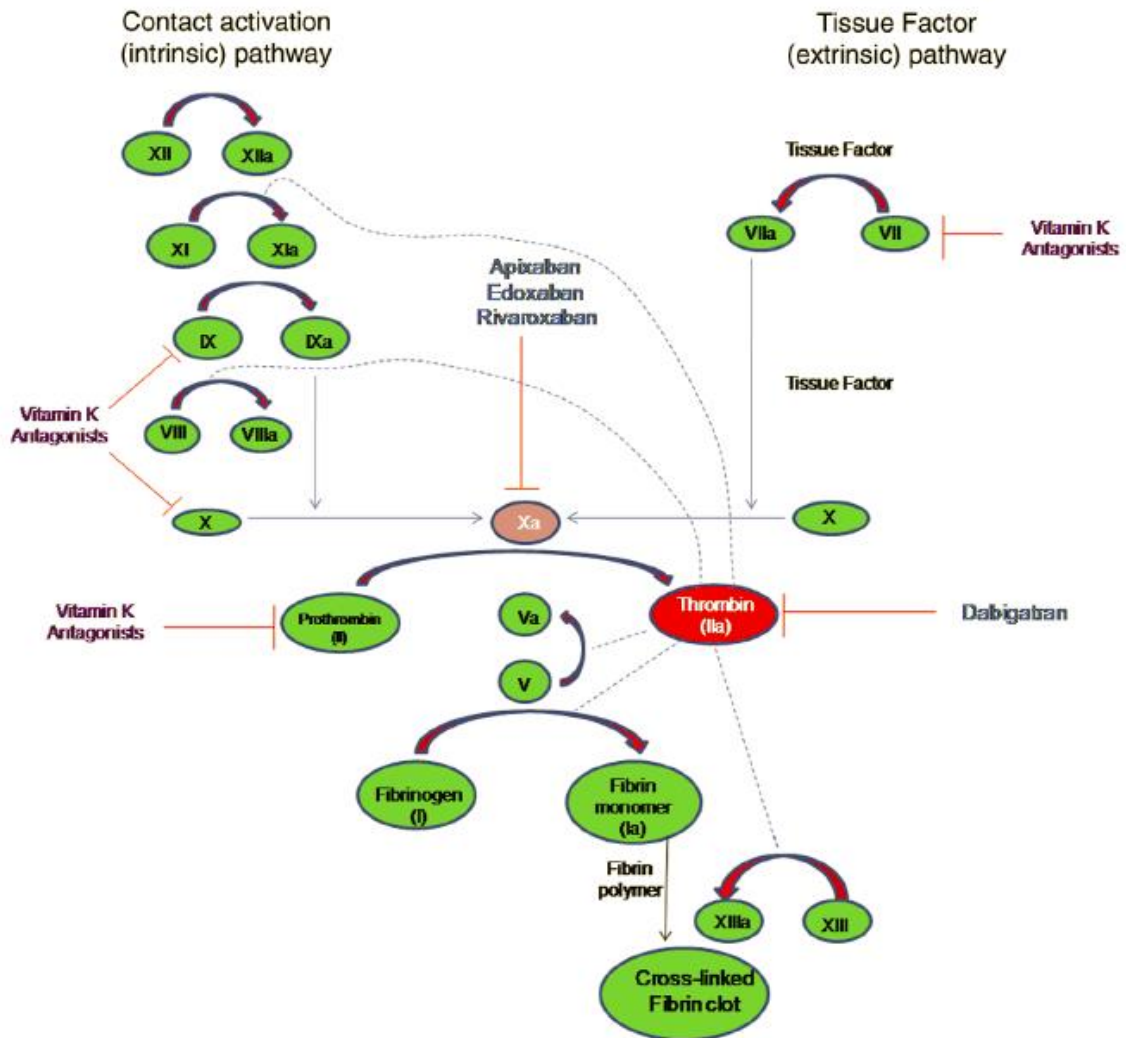


Figura 1 Cascata da Coagulação com indicação dos alvos terapêuticos [8]

3. Patologias com Indicação para Terapia Anticoagulante

Existem várias doenças de elevada mortalidade e morbidade que são de natureza trombótica, sendo estas a maior causa de morte nos países desenvolvidos e estima-se que num futuro próximo estas doenças se tornem na maior causa de morte no mundo [9].

Uma das razões para a gravidade das doenças trombóticas ser tão elevada é pelo facto de poderem afetar um grande número de órgãos e sistemas, nomeadamente o sistema vascular, o coração, e cérebro e os pulmões. Afetando o coração, a doença trombótica poderá originar um grande número de condições clínicas, nomeadamente enfarte do miocárdio, angina de peito instável e fibrilação auricular, entre outros. Poderá até levar a processos cirúrgicos, como é o caso da angioplastia coronária transluminal e até a substituição de válvulas cardíacas. Quando é o sistema vascular a estar afetado, um quadro clínico de tromboembolismo venoso profundo poderá estar presente. Em relação ao cérebro e aos

pulmões, as patologias presentes com maior significância clínica serão os acidentes vasculares cerebrais e o embolismo pulmonar, respetivamente [5]. A localização da patologia tromboembólica pode ser dependente do tipo de coágulo causador: coágulos arteriais (ricos em plaquetas e pobres em fibrina), normalmente formados em lesões de maior extensão, e são geralmente responsáveis pelos enfartes do miocárdio e AVC, enquanto que os coágulos venosos (ricos em fibrina e hemácias, pobres em plaquetas) são habitualmente responsáveis pelo tromboembolismo venoso, incluindo a trombose venosa profunda e o embolismo pulmonar [10].

A idade avançada é um fator de risco importante para este tipo de patologias. Estima-se que na população de idade inferior a 55 anos a prevalência de fibrilação auricular é inferior a 0,1%, aumentando para 8% em idades superiores a 80 anos. Estima-se também que o risco de tromboembolismo venoso dobre a cada década depois dos 40 anos de idade [11].

Todas estas patologias de origem tromboembólica têm indicação para terapia anticoagulante.

3.1. Enfarte do miocárdio

As doenças cardiovasculares são a maior causa de morte em Portugal, estando neste conjunto contido o enfarte do miocárdio que no ano de 2014, causou 22,2 óbitos em cada 100000 habitantes em Portugal, excluindo todos aqueles que viram a sua esperança de vida diminuída pelas sequelas formadas [12].

O miocárdio não tem capacidade de captar oxigénio e nutrientes através das aurículas e dos ventrículos e, portanto, existe uma rede de vasos sanguíneos responsáveis por suprir este músculo cardíaco, denominando-se de artérias coronárias [5].

Assim, uma diminuição de aporte de sangue nestes vasos (isquemia) pode resultar num dano no tecido miocárdico que, sendo suficientemente grave, pode provocar morte celular nessa área: enfarte do miocárdio, ou também comumente chamado de ataque cardíaco. Esta patologia deriva, grande parte das vezes, de outra, a doença coronária, sendo ela um grave fator de risco. Esta consiste na acumulação de placas (aterosclerose) no interior das artérias coronárias. Quando, por alguma razão, uma área da placa sofre rutura, vai haver a formação de um coágulo conjugado com a superfície da placa, podendo, se em tamanho suficiente, levar a um bloquear completo da artéria coronária, parando o fluxo de sangue para o miocárdio. Neste caso, se não houver um tratamento rápido do bloqueio vai haver morte celular, que, se em grande extensão, vai originar a substituição de tecido cardíaco específico por tecido de cicatriz não específico para a função cardíaca. Se este problema não for mortal, irá então criar sequelas graves e crónicas para o doente [13]. Esta doença tem diversos fatores de risco, muitos deles comuns a todas as doenças tromboembólicas, e, entre eles, estão o tabagismo, a hipercolesteremia, hipertensão arterial, diabetes, obesidade, estilo de vida sedentário, idade, entre muitos outros [3].

O enfarte do miocárdio tem sintomas muito característicos que, em muitas situações, são cruciais para evitar mortes e diminuir as sequelas a longo prazo. Estas podem incluir dor torácica prolongada que, por muitas vezes, irradia para o braço esquerdo, náuseas e vômitos, sudorese, fraqueza e dispneia [2].

O diagnóstico é feito em duas componentes: alterações apresentadas no eletrocardiograma típicas desta patologia e o doseamento de algumas proteínas plasmáticas (normalmente contidas no tecido muscular cardíaco mas que extravasam para o sangue quando há dano) nomeadamente a creatina-cinase na isoforma específica do miocárdio (CK-MB) e a troponina cardíaca [13].

3.2. Fibrilação auricular

A fibrilação auricular é uma arritmia comum, afetando mais de 33 milhões de pessoas em todo o mundo [14], caracterizada por uma passagem menos eficiente do sangue pela aurícula, havendo um potencial para alguma estagnação sanguínea e consequente formação de trombos, principalmente no apêndice auricular [15]. Esta não é uma arritmia benigna, podendo ter várias consequências graves, sendo a mais relevante o AVC isquémico. Estima-se que um em cada cinco AVCs, ou talvez mais, tem como causa esta arritmia [16]. Normalmente, esta doença inicia-se por alguns episódios separados no tempo de batimento cardíaco alterado, tornando-se esses episódios cada vez mais longos até possivelmente se tornar constante. Na maior parte das vezes, esta arritmia é assintomática, sendo que, mesmo assim, poderão ocorrer palpitações, desmaios, falta de ar ou dor no peito [17].

O aparecimento da fibrilação auricular está associado a um grande número de fatores de risco: *stress* hemodinâmico, onde há um aumento da pressão intra-auricular, dando origem a alterações a níveis estrutural e elétrico da aurícula, ou então a presença de hipertensão sistémica ou pulmonar; isquémia auricular, podendo ser originada por doença coronária; inflamação, nomeadamente miocardite ou pericardite, podendo estas ser idiopáticas ou associadas a outras doenças vasculares, infeções ou cirurgias; causas respiratórias, por exemplo embolismo pulmonar, pneumonia ou cancro do pulmão; uso de drogas ou álcool; doenças endócrinas, como são o hipertiroidismo, a diabetes *mellitus* e o feocromocitoma; doenças neurológicas, como o AVC ou hemorragia subaracnoide; fatores genéticos e a idade [18].

A formação de trombos associados a esta patologia é um processo multifatorial, estando presente a tríade de eventos necessários para a formação de trombos descrita por Rudolph Virchow há 150 anos atrás: dano do endotélio cardíaco, pela dilatação da aurícula; decréscimo do fluxo sanguíneo e consequente estagnação, relacionado com a anatomia da aurícula; e mudanças nos constituintes sanguíneos, incluindo ativação das plaquetas e inflamação, havendo um estado de hipercoagulabilidade [8]. O controlo clínico desta patologia passa principalmente por dois objetivos principais: a prevenção da ocorrência de

AVC ou tromboembolismo e o controlo sintomático, se existirem sintomas, havendo então uma componente de medidas não farmacológicas, e uma componente farmacológica, onde está inserida a terapia anticoagulante [19].

3.3. Acidente vascular cerebral

O AVC é uma das lesões do sistema nervoso central mais comuns, com elevadas taxas de mortalidade e causadora de graves défices neurológicos e físicos [20]. Só em Portugal, em 2013, cerca de 12700 pessoas sofreram AVCs mortais [12].

Esta patologia pode por dois mecanismos distintos levar à lesão no cérebro: a isquemia e a hemorragia [21]. O AVC isquémico é o que possui a maior taxa de incidência, com cerca de 80% dos casos [22]. Este é caracterizado por uma diminuição ou cessação do fluxo de sangue, levando a que os tecidos cerebrais não sejam supridos de oxigénio e nutrientes, levando a lesões graves, podendo ser causada por vários fatores: trombose, embolismo ou pode ser um AVC isquémico global (hipotensivo) [23]. O AVC hemorrágico possui uma taxa de incidência muito menor mas, por outro lado, apresenta consequências mais graves e potencialmente mais mortais. Este processo impede igualmente o fornecimento de oxigénio e nutrientes ao cérebro, mas de modo diferente que o anterior: vão ser descontinuadas as vias normais do sangue por haver uma hemorragia intracranial, aumentando assim a pressão nos tecidos e causando lesões no tecido cerebral [24].

Em termos de fatores de risco, estes são comuns à maior parte das doenças cardiovasculares, incluindo, por exemplo, a hipertensão, consumo de tabaco, obesidade, dislipidemia, diabetes *mellitus*, histórico de doenças tromboembólicas, fibrilação auricular, entre outros [13].

3.4. Tromboembolismo venoso

O tromboembolismo venoso é uma condição que pode ser dividida em trombose venosa profunda e embolismo pulmonar [25].

Em termos estatísticos, aproximadamente um terço dos indivíduos diagnosticados com tromboembolismo venoso sintomático manifesta embolismo pulmonar, sendo que os restantes apenas manifestam trombose venosa profunda [26]. Estima-se que, por ano, aconteçam 1,24 casos de tromboembolismo venoso em cada 1000 pessoas, sendo que nestes se observa uma taxa de mortalidade de 14% nos primeiros 30 dias depois do episódio e 29% no primeiro ano [27]. Só na Europa, o embolismo pulmonar está associado a 300.000 mortes por ano [28].

O tromboembolismo venoso consiste na formação de um trombo venoso (coágulo) numa veia, sendo o local mais comum as veias dos membros inferiores, dando então origem à trombose venosa profunda. Quando o trombo formado nessas veias se solta, poderá então migrar até

aos pulmões, podendo ocluir os vasos sanguíneos pulmonares (formando um êmbolo) causando, assim, o embolismo pulmonar [29].

O mecanismo de formação do trombo venoso não é bem compreendido pelos cientistas, ao contrário do que acontece na origem dos trombos arteriais causadores de tromboembolismos como por exemplo nos enfartes. Na trombose arterial é necessário haver dano nos vasos sanguíneos para a coagulação se iniciar e haja formação do trombo. O mesmo não acontece nos trombos venosos, sendo que, na maioria dos casos, acontece sem que haja lesão no epitélio do vaso [25].

Existe um grande número de fatores de risco associados a esta patologia, como é o caso da idade avançada, a obesidade, cirurgias, traumas, câncer, imobilização, tromboembolismo venoso passado ou congênito, varicose, viagens longas, gravidez, terapia oral de contraceção ou substituição hormonal, entre muitos outros [30].

O tromboembolismo venoso ocorrido na presença destes fatores de risco identificáveis pode ser designado de tromboembolismo venoso “provocado”. Por outro lado, se não estivermos na presença desses fatores de risco será considerado um tromboembolismo venoso “não-provocado” [27]. Em termos de recorrência, o tromboembolismo venoso provocado tem menor risco de acontecer, sendo necessário apenas 3-6 meses de tratamento anticoagulante para se poder minimizar esse risco. No caso do tromboembolismo venoso não-provocado, o risco de recorrência é muito superior, e o respectivo tratamento é mais rigoroso, sendo necessária profilaxia por muito mais tempo [26].

Em termos de complicações a curto prazo, na trombose venosa profunda pode ocorrer dor e edema no membro em questão, sendo que, no caso do embolismo pulmonar, poderemos encontrar dor no peito, dispnéia e hipoxia. A longo prazo, as complicações que poderão aparecer serão a recorrência de tromboembolismos venosos, síndrome pós-trombótico, hipertensão pulmonar e morte [27,28].

4. Anticoagulantes Orais

Para se conseguir estudar a terapia anticoagulante, é necessário distinguir os fármacos que a compõem. Estes podem ser divididos pelo seu objetivo ou local de ação. Os fármacos antiplaquetares são aqueles que têm como objetivo impedir a formação inicial do coágulo, inibindo a adesão ou a agregação plaquetar e, portanto, intervindo diretamente nas plaquetas. Por outro lado, os anticoagulantes propriamente ditos são aqueles que vão prevenir a progressão da trombose, inibindo os mecanismos de coagulação, podendo intervir em diferentes passos deste processo. A vitamina K, a trombina e o fator X da coagulação são os locais de ação principais para a atuação desta classe terapêutica.

No âmbito deste trabalho e do objetivo principal do mesmo, irão ser desenvolvidos os anticoagulantes que têm como via de administração a via oral, com maior incidência nos

novos anticoagulantes orais que começam a ser considerados alternativas ao fármaco mais usado neste tipo de patologias, a varfarina.

4.1. Antiagregantes plaquetares

Como visto anteriormente, depois da adesão das plaquetas ao local da lesão no vaso, estas vão sofrer ativação, libertando mediadores químicos, nomeadamente o tromboxano A₂, adenosina difosfato e trombina, que através da ativação de recetores acoplados a proteína G na superfície das plaquetas, por sua vez, vão recrutar outras plaquetas do sangue circulante, amplificando a agregação plaquetar, e culminando na extensão e estabilização do coágulo. Visto isto, é natural que estes mediadores sejam o alvo de várias classes de antiplaquetários [31].

Existe um grande número de fármacos com ação antiplaquetar, sendo neste trabalho apresentado um breve resumo dos comercializados em Portugal.

O ácido acetilsalicílico (aspirina) é um dos antiplaquetários mais usados na clínica, em monoterapia ou em combinação com outros antiplaquetários. Tem indicação para a inibição da agregação plaquetar na angina de peito instável, enfarte do miocárdio agudo, profilaxia de reincidência de enfarte, para prevenção de acidentes isquémicos transitórios e trombose cerebral, prevenção de trombozes dos vasos sanguíneos coronários em doentes com fatores de risco múltiplos, prevenção de trombose venosa e embolia pulmonar [32]. Tem como mecanismo de ação a inibição irreversível da atividade das ciclooxigenases (COX), que, por conseguinte, vai prevenir a conversão do ácido araquidónico em tromboxano A₂, prostaglandinas e prostaciclina, atenuando a ativação das plaquetas mediada pelo tromboxano A₂ [31].

O triflusal, tal como a aspirina, tem como mecanismo de ação a inibição irreversível da COX1, tendo a vantagem de não interferir de maneira significativa na biossíntese da prostaciclina, dado que o seu efeito sobre a ciclooxigenase vascular, em doses terapêuticas, é insignificante [33]. Este fármaco, após metabolização, vai dar origem a um metabolito ativo com potência inferior, mas que vai ter efeito sinérgico com o triflusal, aumentando a sua ação. Contudo, quando comparado com a aspirina, o seu efeito é consideravelmente menos potente [34].

Outra classe de antiplaquetários são os inibidores dos recetores da adenosina difosfato, nomeadamente o clopidogrel, prasugrel, ticagrelor e a ticlopidina [35]. Estes fármacos vão bloquear o local de ligação do ADP no recetor P2Y₁₂ que se localiza na superfície das plaquetas. A ticlopidina foi o primeiro elemento desta classe a ser estudado e comercializado [36]. Este fármaco tem uma absorção oral de 80-90% mas só é ativo depois de metabolizado pelo citocromo p450 possuindo um tempo de semivida de cerca de 24 horas [37]. A sua excreção é principalmente feita por via biliar (70%) sendo que o restante é excretado na urina [37]. A ticlopidina só produz o seu efeito antiagregante após doses repetidas, ao contrário do que acontece com o clopidogrel que produz o seu efeito logo na primeira administração,

sendo também melhor tolerado [38]. O Clopidogrel é um prófarmaco que, após a absorção intestinal, vai ser hidrolisado num metabolito inativo (85%) por uma carboxilesterase, e os restantes 15% vão sofrer um processo de oxidação pelas enzimas do citocromo p450 formando um metabolito ativo. De facto, o Prasugrel vai ter uma bioativação muito mais eficiente, sendo rapidamente hidrolisado e convertido num metabolito ativo [39]. Assim o prasugrel vai dar origem a 5 vezes maior quantidade de metabolito ativo, tornando-se um fármaco mais atrativo que o clopidogrel [31]. Todos os fármacos vão exercer uma inibição irreversível do recetor P2Y12. Por último, o ticagrelor não carece de qualquer ativação metabólica, sendo já o fármaco ativo. Contudo, ao contrário dos outros fármacos desta classe, vai exercer uma inibição reversível do recetor. Em estudos de comparação dos fármacos concluiu-se que o ticagrelor oferece uma inibição plaquetar bastante mais rápida e potente que o clopidogrel, e até que o prasugrel [40].

O dipiridamole é um derivado pirimidopirimidina que surgiu nos anos 60 como um vasodilatador coronário. Através de vários estudos conseguiu provar-se que este fármaco possuía alguma atividade inibitória da adesão plaquetária e de diminuição da formação de trombos [41]. O seu mecanismo de ação como agente antiplaquetário é controverso no meio científico: tem-se sugerido que tanto a inibição da fosfodiesterase de nucleótidos cíclicos (faz com que haja uma acumulação intraplaquetar de adenosina monofosfato cíclica, inibindo assim a agregação plaquetar) como o bloquear da recaptção de adenosina pelas plaquetas sejam mecanismos possíveis [42]. Através de estudos clínicos verificou-se que este fármaco tinha um grande aumento de eficácia quando combinado com a aspirina, em comparação com a monoterapia [41].

Outra classe importante de antiagregantes plaquetares são os antagonistas da glicoproteína IIb/IIIa, normalmente identificada por fármacos de administração injetável como é o caso do eptifibatide e tirofiban [43]. Contudo, já existem alguns deste grupo passíveis de serem administrados oralmente. O complexo glicoproteína IIb/IIIa, pertencente a um grupo de moléculas de adesão chamadas de integrinas, foi identificado como a via comum final para todos os agonistas das plaquetas, havendo ligação entre as proteínas de adesão, como é caso do fibrinogénio, a este complexo, levando à adesão das plaquetas [44]. Estes recetores são expressos independentemente de qual o estímulo que leva ao desencadear da cascata da coagulação [5]. Uma molécula de fibrinogénio atua como fator ligante de duas plaquetas através destes recetores na superfície das mesmas. Porém, se estes recetores estiverem ocupados por outro substrato, a ligação do fibrinogénio não se vai proceder e, conseqüentemente, há a inibição da agregação plaquetar [5]. Este é, então, um ponto-chave na patogénese da trombose e um alvo estratégico para a atuação de fármacos [45]. Neste âmbito, descobriu-se um peptídeo natural (da família das desintegrinas), existente no veneno de uma cobra, com a capacidade de antagonizar este recetor [5]. Este peptídeo possui uma sequência de Arg-Gly-Asp, a qual foi a base de desenvolvimento de vários fármacos peptídicos e não-peptídicos. Como alternativa, a sequência Lys-Gly-Asp também pode ser usada [5]. O

primeiro elemento desta classe a ser estudado foi um anticorpo quimérico humano-rato com esta sequência peptídica (originalmente era um anticorpo murino mas devido aos problemas antigénicos a que estava associado foi quimerizado), denominado de Abciximab [46]. Também o Eptifibatide, um fármaco com estrutura heptapeptídica cíclica que inclui a segunda sequência acima referida, foi desenvolvido, mostrando alta especificidade mas baixa afinidade de ligação ao recetor, possuindo uma rápida taxa de dissociação [5]. Surgiu, então, outra classe denominada de “fibans”, com uma estrutura semelhante às desintegrinas contendo a sequência Arg-Gly-Asp. Originalmente surgiram fármacos com administração injetável, como é o caso do tirofiban e lamifiban, que se mostraram com perfis de segurança e eficácia aceitáveis. Posteriormente, foram desenvolvidas moléculas desta classe para administração oral, sendo exemplos o xemilofiban, cujo metabolito ativo é um potente inibidor seletivo dos recetores da glicoproteína IIb/IIIa; o lefradafiban, ofrafiban, orbofiban e o roxifiban, que são também prófarmacos, e o sibrafiban, que, por si só, possui atividade antiplaquetária [47]. Os antagonistas da glicoproteína IIb/IIIa podem ser classificados em duas classes: a classe I, que está associada a uma alta afinidade para as plaquetas, ativadas e em repouso, com uma taxa de dissociação das plaquetas lenta; e a classe II, que está associada a uma afinidade mais baixa e uma taxa de dissociação rápida [48]. Esta classe de fármacos, principalmente os de administração oral, ainda possuem limitações a ser corrigidas, nomeadamente o oscilar da atividade anticoagulante entre as tomas, podendo chegar a níveis subterapêuticos de anticoagulação, e também as variações interindividuais que possam existir pela relativamente baixa biodisponibilidade oral que eles possuem [49]. Todos eles têm indicação para a prevenção e tratamento de distúrbios tromboembólicos.

4.2 Antagonistas da vitamina K

Os antagonistas da vitamina K, nomeadamente a varfarina e o acenocumarol, são bastante eficazes no controlo de doenças tromboembólicas mas, por outro lado, são substâncias de controlo muito problemático, podendo até ser bastante perigosas para quem os está a usar [50].

Esta classe de fármacos tem sido, ao longo dos anos, a principal ferramenta para o controlo das doenças tromboembólicas, apesar de todas as contrapartidas a eles associados. A estreita margem terapêutica é o maior desafio da clínica, em que o uso desta classe pode levar tanto a consequências de natureza hemorrágica (quando acima da margem) como de natureza tromboembólica (quando abaixo da margem) [51]. Muitos fatores podem interferir na manutenção deste nível ótimo, entre eles o seu grande potencial para interações com outros fármacos ou com a alimentação e até a variabilidade genética de cada indivíduo, nomeadamente nos polimorfismos das enzimas hepáticas metabólicas [5].

Os elementos desta classe farmacológica são derivados cumarínicos cujo mecanismo de ação consiste em interferir na interconversão cíclica da vitamina K e do vitamina K 2,3-epóxido. A vitamina K, como visto anteriormente, é um cofator essencial para a ativação de fatores da coagulação (II, VII, IX e X) e de proteínas anticoagulantes, como é o caso da proteína C. A ativação destes fatores consiste na carboxilação de resíduos de ácido

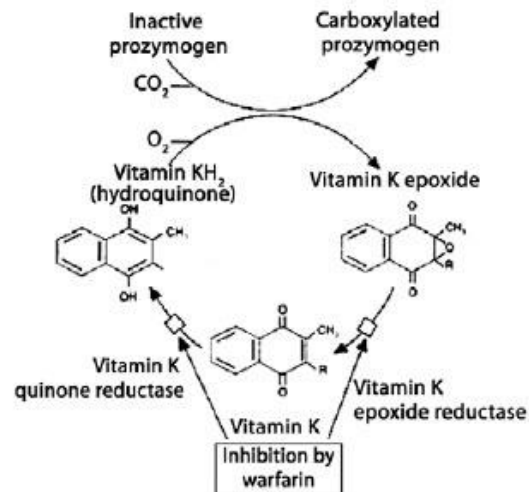


Figura 2 Inibição da Vitamina K [5]

glutâmico na porção *N*-terminal desses fatores, formando um novo aminoácido, o *gamma*-carboxiglutamato, que quelando com o íon cálcio vai alterar a sua conformação, permitindo então que os fatores da coagulação se liguem às membranas fosfolipídicas durante a cascata da coagulação. Esta carboxilase é dependente de vitamina K e requer que esta esteja na forma reduzida (vitamina K hidroquinona) que vai ser oxidada a vitamina K 2,3-epóxido. Para voltar à forma de hidroquinona é necessário um processo de dois passos: primeiro, a redução do epóxido para formar uma vitamina K quinona, através da ação de uma redutase do epóxido (VKORC1), e de seguida a redução da quinona através de outra redutase para voltar à forma original de hidroquinona, sendo todo este processo reacional cíclico. A ação dos antagonistas da vitamina K deve-se à inibição de enzimas deste processo, a VKORC1 e a quinona-redutase, impedindo assim a ativação dos fatores da coagulação [5]. Este processo está esquematizado na Figura 2.

Varfarina

Desde que foi descoberta, há mais de 50 anos (foi aprovada para uso clínico em 1954), a varfarina tornou-se um dos fármacos mais prescritos em todo o mundo [52]. Devido ao seu amplo uso, a sua eficácia está bem identificada e estudada, tendo sido concluído que, em relação à incidência de AVC em doentes com fibrilação auricular, o risco está diminuído em cerca de 65% comparado com o placebo ou nenhuma medicação, e em cerca de 40% quando comparado com a terapia antiplaquetária [53].

A varfarina está indicada como anticoagulante oral no tratamento e prevenção de doenças tromboembólicas, entre elas a trombose venosa profunda, o tromboembolismo pulmonar e na prevenção de AVC em doentes com fibrilação auricular [54].

Depois de administrada, a varfarina é completamente absorvida no trato gastrointestinal e está ligada às proteínas plasmáticas numa extensão de 99%. É uma mistura racémica, sendo que o enantiómero *S* é 5 vezes mais potente a antagonizar a vitamina K que o enantiómero *R*. Estes dois enantiómeros sofrem metabolismo por CYPs diferentes (CYP2C9 para o enantiómero

S e CYP1A1, CYP1A2 e CYP3A4 para o enantiómero *R*), sendo convertidos a metabolitos inativos, e posteriormente eliminados na bÍlis (enantiómero *S*) e na urina (enantiómero *R*) [55]. Tanto o aspeto da ligação às proteínas plasmáticas como o seu metabolismo são condições que predispõem este fármaco a interações com outros fármacos e com a alimentação [53].

Como visto anteriormente, o local de ação da varfarina é a VKORC1 e a quinona-redutase [5]. Mutações interindividuais destas enzimas poderão ser um fator de imprevisibilidade acerca da farmacodinâmica da varfarina, assim como mutações na CYP2C9 na sua farmacocinética [56].

Assim, doentes a usar a varfarina estão sujeitos a controlo frequente para se conseguir manter o nível terapêutico e evitar efeitos secundários, como é o caso das hemorragias [53]. Uma metanálise a estudar mais de 20000 doentes a ser tratados com varfarina mostrou que a varfarina só está dentro da margem terapêutica certa de metade do tempo [57].

Acenocumarol

Sendo da mesma classe que a varfarina, o acenocumarol partilha o mesmo mecanismo de ação, tendo também sensivelmente as mesmas vantagens e desvantagens, diferindo no tempo de semivida, que é mais curto, podendo ocorrer uma instabilidade ainda maior no que toca às suas concentrações se manterem dentro da margem terapêutica [58].

4.3. Anticoagulantes de ação direta

Até recentemente, apenas dispúnhamos, dentro da classe dos anticoagulantes orais, dos antagonistas da vitamina K para a profilaxia e possível tratamento de doenças tromboembólicas [50]. Foram, então, feitos esforços para se descobrirem pequenas moléculas que possuíssem a capacidade de inibir as enzimas envolvidas na coagulação, sendo que, por fim, se conseguiu descobrir substâncias ativas e oralmente biodisponíveis, com esta capacidade [59]. Esta classe farmacológica, muitas vezes chamada de novos anticoagulantes orais, é uma classe emergente, vista a importância que tem se puder dar alternativa aos fármacos clássicos, que como se verificou, têm as suas limitações e perigos. Os anticoagulantes de ação direta já estão a ser indicados com alguma frequência na prevenção de AVC em casos de fibrilação auricular, e na tromboembolia venosa, incluindo as patologias que advêm desta doença [60].

Existem duas subclasses deste tipo de anticoagulantes que diferem entre si no local e mecanismo de ação. São eles os inibidores diretos da trombina e os inibidores diretos do fator Xa [61]. Em Portugal, somente três moléculas estão autorizadas para utilização clínica: dabigatrano, apixabano e rivaroxabano [62]. É importante referir, contudo, que existe um número importante de outras moléculas desta classe, algumas delas ainda em estudos clínicos e também outras que, através de estudos clínicos, não se mostraram benéficas em relação aos comparadores.

Ao contrário do que acontece com os antagonistas da vitamina K, que inibem a carboxilação dos fatores da coagulação dependentes de vitamina K, os novos anticoagulantes orais têm como alvo proteínas específicas na cascata da coagulação, tendo uma participação central neste processo. Como já foi referido, o fator Xa é a enzima em que tanto a via extrínseca como a intrínseca convergem, numa via comum para a ativação da protrombina, e estima-se que uma molécula de fator Xa é responsável por formar mais de 1000 moléculas de trombina. Portanto, os inibidores diretos do fator Xa vão limitar marcadamente a trombina disponível. Por outro lado, tendo como alvo a trombina, os inibidores diretos da trombina vão limitar a formação de fibrina a partir do fibrinogénio no passo final da formação do coágulo [63].

Como grupo, os novos anticoagulantes orais diferem em várias características em relação aos antagonistas da vitamina K. Em termos de vantagens, estas moléculas possuem um rápido início de ação (1-3h), não havendo necessidade de uma dose de carga de anticoagulantes parenterais; não há necessidade de monitorização de rotina; possuem um tempo de semivida curto e próximo entre eles: 7-15h; a sua eficácia comprovada é igual ou melhorada em relação aos antagonistas da vitamina K; têm menor número de interações com outros fármacos. Relativamente às desvantagens, estes fármacos não possuem antídoto específico (estão vários em estudos clínicos); não existe um método que consiga avaliar, de modo específico, a sua atividade; o conhecimento e experiência com estes fármacos ainda são limitados; todos eles têm eliminação renal, porém em diferentes extensões, o que leva terá necessidade de haver especial atenção quando estes anticoagulantes são usados por doentes com algum impedimento renal [40]. Outra desvantagem poderá ser um risco acrescido de hemorragias quando administrados com outros anticoagulantes, antiplaquetários ou até anti-inflamatórios não esteroides [64]. Apesar destes fármacos possuírem uma cinética de eliminação semelhante, a sua posologia difere, sendo que aqueles que têm apenas uma toma diária provavelmente permitirão uma adesão à terapêutica melhorada. Embora com menor frequência que a varfarina, esta classe de fármacos possui também algumas interações com outras moléculas, principalmente com fármacos que interferem com a glicoproteína-P e com a isoenzima CYP3A4 [63]. Devido ao seu tempo de semivida curto, esquecer uma toma pode comprometer a trombo profilaxia, o que não torna estes fármacos os mais indicados em doentes com histórico de má adesão à terapêutica [65].

Assim, à primeira vista, estes fármacos parecem ser muito vantajosos em relação aos fármacos clássicos. No entanto, é preciso ter em atenção que, na maior parte dos estudos, são excluídos ou não-representados muitos subgrupos específicos, sendo que a segurança e eficácia destes fármacos poderá não ser assim tão superior ou até ser inferior [66].

A eficácia e segurança dos novos anticoagulantes orais, de momento comercializados, foram estudados extensamente em quatro grandes estudos de fase III distintos, cujo grande objetivo foi provar a não-inferioridade destes novos fármacos em relação à varfarina, que possui perfis de segurança e eficácia exaustivamente estudadas (Factors in Deciding between Novel and Traditional Oral Anticoagulants to Prevent Embolism in Atrial Fibrillation Patients Maurício

Scanavacca): RE-LY (Randomized Evaluation of Long- Term Anticoagulation Therapy) em que foram estudados doentes a usar dabigatrano; ROCKET AF (Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibitor Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation) que estudou os doentes tratados com rivaroxabano comparando com os antagonistas da vitamina K; ARISTOTLE (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation) onde foram incluídos doentes com prescrição para o apixabano; ENGAGE AF (Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation) onde foram estudados os efeitos do edoxabano [67]. Na maior parte deste género de estudos clínicos, em que se comparou os novos anticoagulantes orais com os antagonistas da vitamina K, mostrou-se que os primeiros possuem uma eficácia semelhante no controlo e prevenção de doenças de natureza tromboembólicas, e taxas de hemorragia iguais ou inferiores [22, 64, 68, 69, 70]. Através da análise de literatura do âmbito destes ensaios clínicos, concluiu-se que existe uma grande variabilidade interindividual no que toca à farmacocinética dos novos anticoagulantes orais. Os quatro fármacos cujos efeitos foram mais estudados (dabigatrano, rivaroxabano, apixabano e edoxabano) demonstraram ter diferenças em termos da extensão da absorção digestiva e nos mecanismos e taxas de eliminação [71]. Pelo facto de todos sofrerem excreção renal, pelo menos em parte, os estudos foram também direccionados para esse aspeto, tentando concluir acerca da sua segurança em doentes com alguma insuficiência renal e perceber se um ajuste da dose seria necessário [67]. Esta característica levou a comunidade científica a duvidar da sua segurança na população idosa, pelo que, através da realização de metanálises, se concluiu que os novos anticoagulantes orais são mais seguros que a varfarina nesta população [11, 72].

Um fator importante a referir é a diferença de custos entre os fármacos novos e os clássicos, que no contexto social e económico poderá alterar em grande extensão os gastos dos sistemas de saúde [73]. Assim, apesar de se achar que as decisões médicas são baseadas estritamente nos resultados dos ensaios clínicos que fundamentam as recomendações e guias terapêuticos, existem outros fatores, de carácter não-científico, que poderão comprometer o aplicar do melhor tratamento, havendo muitos doentes que, embora lhes esteja indicado pelas recomendações internacionais um tratamento com os novos anticoagulantes orais, esta a ser tratados com antagonistas da vitamina K [50].

Em relação a mudar da terapêutica clássica para os novos anticoagulantes orais, um estudo questionou os doentes acerca desta temática, na qual 57% respondeu que mudaria pelo facto de dispensar monitorização regular do seu estado de coagulação, e 65% dos doentes mudaria pelo facto de levar a um menor risco de hemorragia [74]. Porém, há casos em que esta mudança não será a mais indicada ou até contraindicada: em casos de falência renal severa (não existem muitos dados sobre estes casos tendo sido excluídos da maioria dos ensaios), e em doentes com próteses de válvulas cardíacas (para já, só está contraindicado o uso de dabigatrano mas não existem dados suficientes sobre os restantes fármacos) [57].

4.3.1 Inibidores diretos da trombina

Dabigatrano

O etexilato de dabigatrano é um inibidor reversível direto da trombina, de administração oral, aprovado em Março de 2008 pela EMA para a profilaxia de eventos tromboembólicos, nomeadamente a tromboembolia venosa em doentes que vão ser submetidos a uma cirurgia de substituição da anca ou do joelho, prevenção de AVC e outros processos tromboembólicos em doentes que sofrem de fibrilação auricular, tratamento da trombose venosa profunda e do embolismo pulmonar, e respetiva prevenção de recorrência [75]. O seu mecanismo de ação é a ligação ao local ativo da trombina livre e também já ligada ao coágulo, para assim não ser possível a conversão do fibrinogénio em fibrina [71]. A absorção do etexilato de dabigatrano é feita no estômago e intestino delgado, sendo dependente do ambiente ácido para a promoção de um ambiente favorável à absorção, sendo que as cápsulas administradas contêm ácido tartárico. Um estudo evidenciou que, quando os doentes têm indicação para inibidores da bomba de prótons, a absorção do etexilato de dabigatrano é reduzida em cerca de 20-25% [76]. Depois de administrado oralmente na forma de prófarmaco (etexilato de dabigatrano), é rapidamente absorvido e convertido à sua forma ativa, o dabigatrano, através de hidrólises catalisadas por esterases no plasma [71]. Como esta bioconversão começa no intestino, na veia porta já vai entrar uma mistura de prófarmaco com substância ativa. Após a chegada ao fígado se completa, sendo que cerca de 20% do fármaco vai ser conjugado e excretado por via biliar [77]. Nesta fase não há interferência das enzimas do citocromo p450, diminuindo assim o risco de interações com outros fármacos [77]. Com bastante utilidade no planeamento de cirurgias [59], o seu início de ação é rápido e previsível, sendo o pico de concentração plasmática atingido em 0,5-4 horas [40]. Cerca de 80% do dabigatrano é excretado na sua forma inalterada por via renal e, portanto, as concentrações plasmáticas estarão aumentadas quando usado em doentes com insuficiência renal [77]. O seu tempo de semivida de eliminação ronda as 12-14 horas em doentes saudáveis, 14-17 horas em idosos, e em doentes com disfunção renal severa (ClCr<15ml/min) será até 27 horas [40], pelo que o dabigatrano não deverá ser usado nestes doentes [67]. O etexilato de dabigatrano é um substrato da bomba de efluxo glicoproteína-P, sendo que a forma ativa, dabigatrano, não o é. Assim sendo, é aconselhada precaução no uso concomitante dos fármacos que inibem este transportador, que levam a uma maior biodisponibilidade do dabigatrano [64]. Assim, é recomendada uma dosagem inferior de etexilato de dabigatrano em doentes que usam inibidores da glicoproteína-P (por exemplo o verapamilo ou a amiodarona) [40].

A dose diária recomendada é de uma cápsula de 150mg duas vezes ao dia. Pessoas com mais de 75 anos devem ser tratadas com uma cápsula de 110mg duas vezes ao dia, pela maior probabilidade de existir algum impedimento renal [40, 63]. Estudos referem que, como a farmacocinética e farmacodinâmica do dabigatrano tem um elevado grau de previsibilidade, é possível que possa ter uma posologia de 220mg uma vez ao dia, sem ser necessário ajustes à dosagem, com a exceção, claro, de indivíduos com alguma insuficiência renal. Para outros

grupos específicos como são os obesos e os grupos étnicos, não há necessidade de ajustes [59].

A eficácia do dabigatrano, nas posologias de 110mg e 150mg duas vezes ao dia, foi estudada em 2006 no estudo RE-LY, um estudo multicêntrico e randomizado que incluiu 18113 doentes [78]. Este ensaio demonstrou que, em doentes que sofrem de fibrilação auricular, a dose de 150mg duas vezes ao dia está associada a taxas mais baixas de embolismo e AVC quando comparado com a varfarina, mas com taxas de hemorragia inferiores [71]. Na posologia de 110mg duas vezes ao dia encontrou-se taxas de complicações tromboembólicas semelhantes mas taxas de hemorragia mais baixas, quando comparado com a varfarina [71]. Uma das descobertas mais importantes deste estudo foi, com ambas as dosagens, um decréscimo da taxa de AVC hemorrágico para menos de um terço dos que ocorriam com o uso da varfarina [71]. Por outro lado, o dabigatrano está associado a uma taxa de incidência maior de enfarte do miocárdio [79], facto também concluído numa metanálise com 11 estudos e cerca de 40000 sujeitos [80]. É também importante referir que o dabigatrano está associado a uma maior incidência de hemorragias gastrointestinais [11, 78], sendo desencorajado em doentes com histórico de úlceras ou hemorragias gastrointestinais [79] e teve também uma maior taxa de descontinuação da terapêutica, maioritariamente devido a efeitos secundários relacionados com a dispepsia [40]. Em relação à taxa de hemorragia intracranial, o dabigatrano, nas duas posologias, obteve resultados significativamente melhores em relação à varfarina [53]. Quando comparada a eficácia do dabigatrano com a enoxaparina (anticoagulante IV), em dois estudos de fase III (RE-MODELTM e RE-NOVATETM), observou-se que, na posologia de 220mg uma vez por dia, possui perfil de eficácia e segurança semelhantes ao da enoxaparina, ocorrendo uma ligeiramente menor taxa de eventos tromboembólicos e de hemorragia [59]. Os estudos RE-COVER e RE-COVER II mostraram resultados idênticos, e recomendam uma dose de dabigatrano reduzida em doentes com mais de 79 anos [81].

Num estudo coorte em grande escala, com quase 65000 sujeitos estudados, o dabigatrano, quando comparado com a varfarina, mostrou um decréscimo significativo nas taxas de embolia sistémica, AVC isquémico e enfarte do miocárdio, sem ter havido o aumento de nenhum efeito secundário, à exceção de hemorragias gastrointestinais [82].

No estudo de fase II RE-ALIGN testou-se o dabigatrano em doentes com substituição de válvulas cardíacas, mas este estudo foi interrompido por ter havido um excesso de efeitos secundários, incluindo problemas tromboembólicos e hemorrágicos, o que levou à contra-indicação deste fármaco a doentes com válvulas cardíacas protéticas [83].

Em relação a populações especiais, pela falta de conhecimento científico, não há indicação para o uso de dabigatrano em doentes a tomar antiplaquetários em altas doses, doentes com risco de hemorragia muito elevado, hipertensão descontrolada, grávidas ou mulheres com intenção de engravidar, mulheres a amamentar e crianças [79]. Estudos em animais em fase

de gravidez mostraram que o dabigatrano provocou abortos espontâneos e danos no feto, tendo-se verificado que este passa a placenta [66].

Noutro estudo, em menor escala, foi mostrado que as tromboembolias venosas profundas foram resolvidas pelo uso do dabigatrano, mostrando a sua eficácia no tratamento desta doença [84]. Quando estudada a capacidade de dissolver trombos na aurícula direita, em alguns estudos de caso, o dabigatrano mostrou se eficaz para essa situação [84].

Apesar do custo da prescrição de dabigatrano ser bastante superior ao custo da varfarina, os custos gerais para os sistemas de saúde parecem ser mais custo-efetivos que a varfarina [71].

Quando é necessário reverter os efeitos anticoagulantes do dabigatrano para cirurgias de emergência ou em casos de hemorragias não-controladas potencialmente mortais, pode ser usado o idarucizumab. Este fármaco é um fragmento de anticorpo monoclonal, aprovado em outubro de 2015 pela FDA para este efeito. O idarucizumab reverte rapidamente (em minutos) os efeitos do dabigatrano, passando a dar resposta a uma grande desvantagem que este fármaco tinha: a falta de um antídoto específico [71]. Existem várias outras moléculas em estudos pré-clínicos para este efeito, nomeadamente o fator VIIa humano recombinante, um complexo coagulante anti-inibidor e o 4F-PCC (complexo protrombina-fator IV não-ativado) [85].

Ximelagatrano

O ximelagatrano foi o primeiro inibidor direto da trombina administrado oralmente [86], sendo um prófarmaco do melagatrano, sendo o seu mecanismo de ação a formação de um complexo reversível com a trombina, bloqueando a sua ação nos seus substratos [87]. O melagatrano possui uma baixa biodisponibilidade oral, tendo havido então a necessidade de desenvolver um prófarmaco para poder ser administrado por via oral. Após administrado, o ximelagatrano, que não possui atividade anticoagulante, vai ser absorvido no intestino e rapidamente convertido à substância ativa, que atinge o pico de concentração plasmática em aproximadamente duas horas [52]. O melagatrano possui um tempo de semivida de cerca de 4 a 5 horas, pelo que a sua administração deverá ser feita em duas tomas diárias [87]. O melagatrano é quase totalmente excretado na urina na forma inalterada (cerca de 80%). Sendo assim, este fármaco é pouco propenso a interações com fármacos que interfiram no citocromo P450 [87].

Devido ao seu efeito anticoagulante previsível, várias doses de ximelagatrano foram estudadas em alguns ensaios de fase III, nos contextos de prevenção de tromboembolias em cirurgias ortopédicas, tratamento de tromboembolias venosas e prevenção de eventos trombóticos em doentes com fibrilação auricular. Os resultados mostraram que o ximelagatrano é uma alternativa eficaz e segura quando comparado com as terapias clássicas destas doenças: a enoxaparina e a varfarina [88]. Por outro lado, esta molécula mostrou efeitos negativos, a longo prazo, a nível hepático, sendo estes resultados semelhantes com os de alguns estudos de fase II, o que levou à sua descontinuação [52, 88].

Apesar disso, os resultados destes testes mostraram, pela primeira vez, que é possível usar um anticoagulante oral de ação rápida sem necessidade de monitorização de rotina, tornando-se assim uma alternativa real aos antagonistas da vitamina K e a todas as limitações a eles associados [88].

AZD0837

O AZD0837 é um inibidor direto da trombina com administração oral. É um prófarmaco, sendo depois de administrado rapidamente metabolizado a um metabolito ativo. Este metabolito, o AR-H067637, é que produz a sua ação anticoagulante [89]. Vários ensaios de fase II estudaram a segurança deste fármaco em várias posologias, comparando com a varfarina. Primeiramente, foi testado num curto período de tempo, 3-9 meses, concluindo-se que numa dose única diária de 300mg o risco de hemorragia decresce em relação à varfarina. Mais tarde tentou-se realizar outro estudo com essa posologia, mas num período de tempo mais prolongado. Este ensaio foi suspenso por se ter identificado uma limitação da estabilidade do fármaco a longo prazo [89]. Noutro estudo, este comparando o AZD0837 com a aspirina e o clopidogrel, mostrou um perfil seguro nos doentes a usar este fármaco [89]. Porém, neste ensaio foram reportadas algumas complicações cardíacas, nomeadamente angina, enfarte do miocárdio e várias arritmias, mas os autores referem que não é possível, pela falta de literatura publicada neste âmbito, associar estes efeitos ao fármaco [90].

Sofigatrano (MCC 977)

O Sofigatrano é um inibidor direto da trombina, também com administração oral. Este fármaco foi testado num ensaio de fase II para o tratamento da trombose venosa profunda mas os resultados não chegaram a ser publicados, e o seu desenvolvimento foi descontinuado [89].

4.3.2 Inibidores diretos do fator Xa

Rivaroxabano

O rivaroxabano é um inibidor direto reversível do fator Xa com administração oral [91]. O seu mecanismo de ação consiste, como os restantes fármacos desta classe, em impedir a conversão da protrombina em trombina, através da sua ligação reversível ao local ativo do fator Xa da coagulação [92]. Este fármaco tem a capacidade de inibir tanto o fator Xa livre como o fator Xa ligado ao coágulo e ao complexo protrombinase [71].

O rivaroxabano tem indicação terapêutica para a prevenção de tromboembolismo venoso em doentes a ser submetidos a cirurgia de substituição da anca ou joelho e em doentes que sofram de fibrilação auricular; prevenção de AVC; tratamento de trombose venosa profunda e embolismo pulmonar e prevenção de possíveis recorrências destas patologias. Este fármaco pode ser associado a antiplaquetários [93].

Como característica desta classe farmacológica, a sua farmacodinâmica e farmacocinética são bastante previsíveis [91]. Em termos de farmacocinética, o rivaroxabano é bem absorvido no trato gastrointestinal, tendo uma biodisponibilidade superior a 80%, sem ser afetada por alimentos [77]. Alguns autores referem até que este fármaco deverá ser administrado com alimentos [64]. O seu pico de concentração plasmática é atingido em cerca de 3 horas, e possui um tempo de semivida de cerca de 5-9 horas para indivíduos mais novos e 11-13 horas para idosos [77]. O rivaroxabano possui dois mecanismos de excreção: cerca de dois terços da quantidade administrada é excretado por via renal (em que um terço é na forma inalterada), sendo o restante excretado nas fezes [91]. A exceção nas fezes é mediada, pelo menos em parte, pela glicoproteína-P, visto que inibidores desta proteína transportadora levam a um aumento da concentração plasmática do fármaco [40], desaconselhando-se assim o seu uso concomitante [64]. Pelo facto de haver uma grande extensão de excreção renal, o fármaco deve ser usado com precaução em doentes com alguma insuficiência renal [67]. Em relação ao metabolismo, este ocorre no fígado e é mediado pelas CYP3A4 e CYP2J2 e também por mecanismos independentes das isoenzimas do citocromo p450 (cerca de 50%) [64]. Assim, é necessária precaução no que toca ao uso deste fármaco por doentes com insuficiência hepática e por quem usa inibidores potentes da CYP3A4 [77]. Apesar disso, observou-se uma baixa propensão para a ocorrência de interações com outros fármacos. Os processos metabólicos não levam à formação de metabolitos ativos [92]. Com este fármaco não há necessidade de monitorização de rotina [71].

Em estudos clínicos de fase II, o rivaroxabano mostrou-se eficaz e potencialmente seguro na trombopprofilaxia após grandes cirurgias no ramo da ortopedia, numa alargada gama de dosagens. Foram testadas doses de 5-20mg diárias de rivaroxabano em comparação com o tratamento clássico, a enoxaparina, e obtiveram-se resultados semelhantes. Isto pode ser indicação de haver uma alargada margem terapêutica por parte deste fármaco [59]. Noutros estudos semelhantes, como por exemplo o Einstein-DVT, observou-se que o rivaroxabano seria mais eficaz e igualmente seguro, em comparação com heparinas de baixo peso molecular [91]. Os mesmos investigadores referem ainda que o rivaroxabano pode ser útil em tratamento em monoterapia, tanto para curto como para longo prazo, contribuindo pela positiva no que toca aos riscos/benefícios da terapia anticoagulante [94].

A eficácia do rivaroxabano em relação à varfarina foi testada no estudo clínico de fase III ROCKET AF, onde demonstrou ser não-inferior na prevenção de complicações tromboembólicas em doentes com fibrilação auricular [53]. Tendo em conta o somatório das taxas de hemorragia totais, os resultados foram semelhantes porém, o rivaroxabano foi superior em diversos aspetos: menor taxa de ocorrência de AVC hemorrágico e de hemorragia intracranial e hemorragia mortal. Por outro lado, obteve piores resultados em termos de hemorragia gastrointestinal [53]. Este estudo serviu também para definir melhor a dose de rivaroxabano a ser usado, sugerindo-se então que uma dose fixa de 20mg por dia será a mais

adequada, mas sem esquecer que dependendo da existência de insuficiência renal, a dose deverá ser ajustada [92].

O estudo XANTUS é um estudo observacional em que se analisa os resultados do uso de rivaroxabano numa população de indivíduos não-selecionados e, em seguida, compara os seus resultados com o ROCKET AF, feito em condições controladas com doentes selecionados. Este estudo observacional obteve melhores resultados que o anterior, observando-se menores taxas de eventos tromboembólicos e de hemorragias com este fármaco [95].

Outros estudos de fase III (RECORD 1,2,3,4) compararam o rivaroxabano na posologia 10mg por dia, com a terapêutica clássica de profilaxia de eventos tromboembólicos para os doentes que vão sofrer cirurgia de substituição da anca ou joelho. Estes estudos mostraram uma eficácia significativamente maior por parte do rivaroxabano e perfis de segurança semelhantes [59, 96, 97].

Metanálises mais recentes e revisões sistemáticas mostram que o rivaroxabano reduz, com significância, a incidência de doenças tromboembólicas quando comparado com a varfarina em doentes com fibrilação auricular, reduzindo também o número de hemorragias [71].

Em testes animais, mostrou-se que este fármaco pode ser prejudicial para o feto e causar abortos espontâneos [66].

Ainda não existe no mercado um antídoto específico para quando é necessário reverter os efeitos anticoagulantes do rivaroxabano (cirurgia de emergência ou hemorragia não-controlada) [71]. Estão a ser feitos estudos clínicos de um potencial antídoto: o Andexanet alfa, uma proteína de fator Xa humana modificada, que se vai ligar aos inibidores do fator Xa (como é o caso do rivaroxabano), libertando e restaurando a função normal do fator Xa, reduzindo os níveis de anti coagulação. O Andexanet alfa tem um início de ação rápido (alguns minutos), o que se torna vantajoso em casos de urgência. A sua capacidade de reverter a anti-coagulação em doentes tratados com o rivaroxabano, e também com os outros fármacos da mesma classe, faz dele um promissor antídoto universal para estes inibidores [98]. Por outro lado, a diálise não é eficaz na eliminação do rivaroxabano, assim como do edoxabano e do apixabano [64].

Apixabano

O apixabano é, à semelhança do rivaroxabano, um inibidor reversível e seletivo do fator Xa da coagulação, partilhando o mesmo mecanismo de ação que os restantes fármacos desta classe, inibindo a conversão de protrombina em trombina [77]. Partilha também das mesmas indicações clínicas, nomeadamente a prevenção de AVC em doentes com fibrilação auricular e profilaxia de tromboembolia venosa em doentes que irão sofrer cirurgia de substituição do joelho ou anca [99].

Oralmente, possui uma elevada biodisponibilidade (cerca de 85%), atingindo o pico de concertação plasmática num tempo relativamente curto, cerca de 3 horas [40]. O seu tempo

de semivida é aproximadamente de 12 horas, o que indica a necessidade de duas tomadas diárias [40]. Este fármaco sofre metabolismo no fígado pela CYP3A4 [64] e por mecanismos independentes das CYPs [77]. Porém, a maior parte da eliminação ocorre sem metabolização do fármaco [63]. Cerca de 25% é excretado por via renal, sendo que o restante é excretado nas fezes. [77]. Tal como o rivaroxabano, o apixabano é substrato para a glicoproteína-P, sendo recomendada precaução quando usado simultaneamente com inibidores deste transportador [40]. Além disso, e tal como o rivaroxabano, este fármaco deverá ser usado com precaução em doentes com insuficiência renal [67].

Num estudo de fase II, APROPOS, comparou-se a eficácia do apixabano em relação à enoxaparina e varfarina [52]. Os resultados mostraram eficácia semelhante entre eles, embora, por outro lado, em termos de hemorragia, o apixabano mostrou uma taxa superior, sendo que os grupos com a varfarina e enoxaparina mostraram taxas inesperadamente baixas [92]. No estudo de fase II Botticelli-DVT, comparou-se a eficácia e segurança de várias doses de apixabano com heparinas de baixo peso molecular e antagonistas da vitamina K, observando-se que possuem perfis de segurança e eficácia semelhantes, concluindo-se, assim, que um regime de dose fixa de apixabano poderá simplificar o tratamento anticoagulante na presença de tromboembolismo venoso [100]. Considerando estes resultados, vários estudos de fase III foram realizados posteriormente. Destes, o ARISTOTLE mostrou que o apixabano, numa posologia de 5mg duas vezes por dia, está associado a uma menor taxa de AVC e tromboembolismo venoso e menor taxa de hemorragia, quando comparado com a varfarina [40]. Quando comparada a dose total com uma dose de 2,5mg de apixabano, administrada duas vezes por dia, não se mostraram diferenças significativas de segurança e eficácia [53]. Esta dose reduzida está indicada para doentes com dois destes fatores em simultâneo: idade superior a 80 anos, peso corporal <60kg e concentração de creatinina sérica >1.5 mg/dL. Também está indicada em doentes que usem inibidores da glicoproteína-P e do CYP3A4. Em indutores fortes deste transportador e isoenzima, o apixabano está desaconselhado [53].

O apixabano também foi comparado com a aspirina no estudo AVERROES, onde se demonstrou haver uma redução significativa do risco de AVC ou embolismo sistémico em doentes com fibrilação auricular [22, 64].

Ao contrário do que se verificou nos fármacos anteriores, o apixabano não se mostrou perigoso na gravidez, em testes animais. Mas ainda não existem dados que possam concluir qual o efeito nos humanos [101].

Metanálises comparando os vários novos anticoagulantes orais comercializados mostraram resultados semelhantes de eficácia e segurança. Contudo, a incidência de enfarte do miocárdio foi inferior no grupo a usar o apixabano quando comparado com a dabigatrano, e uma menor taxa de hemorragia e descontinuação da terapêutica quando comparado com o rivaroxabano e o dabigatrano [40].

Como vimos anteriormente, ainda não existe um antídoto para esta classe de fármacos em comercialização, sendo o mais promissor em estudo o Andexanet [98].

Edoxabano (DU176)

O edoxabano é um inibidor seletivo e reversível do fator Xa, de administração oral, com o mesmo mecanismo de ação dos restantes elementos deste grupo [92].

Este fármaco é absorvido no intestino, tendo uma biodisponibilidade oral de cerca de 60%, sem ser afetada por alimentos [78]. O seu pico de concentração sanguínea é atingido em cerca de 1-2 horas [6]. O edoxabano possui um tempo de semivida de 10-14 horas, podendo a sua atividade manter-se por 24 horas [78], pelo facto de no seu metabolismo serem formados metabolitos ativos. Este fármaco é metabolizado, nomeadamente, por hidrólise por uma carboxilesterase, com pouca interferência das isoenzimas do CYP450 (provavelmente menos de 4%) [6]. Este fármaco é eliminado por duas vias: cerca de metade é excretado na urina sendo que o restante é eliminado nas fezes [6]. É importante referir que, tal como os restantes fármacos desta classe, também o edoxabano é substrato para a glicoproteína-P [78, 92]. Porém, não está provada a necessidade de ajuste de dose aquando da toma concomitante destes fármacos [64]. Assim como os restantes fármacos desta classe está aconselhada precaução no que toca ao seu uso em doentes com insuficiência renal [67].

Em estudos de fase I avaliaram-se vários aspetos, nomeadamente a segurança, farmacocinética e farmacodinâmica, concluindo-se que, em diversas doses, o fármaco tem a capacidade de inibir o fator Xa, com um comportamento previsível e pouca variabilidade entre os indivíduos em estudo e sem ocorrência de grandes efeitos secundários [78, 92].

O edoxabano foi testado em vários ensaios de fase II com mais de 1000 sujeitos, em que quatro posologias distintas foram comparadas com a varfarina. Num ensaio descobriu-se que com uma toma diária, as taxas de hemorragia foram similares às da varfarina. Tal não aconteceu no grupo com duas tomas diárias de edoxabano, que obtiveram taxas superiores. Assim conseguiu-se concluir que nos estudos de fase III deveriam ser usadas e estudadas posologias envolvendo uma toma diária, de 60mg e 30mg [78]. Noutro estudo de fase II, este em menor escala, o edoxabano mostrou uma eficácia menor quando comparado com a enoxaparina em artroplastias do joelho [52].

Quando comparada a eficácia do edoxabano, em duas dosagens (30 e 60mg diários) com a varfarina num ensaio de fase III, ENGAGE-AF, o edoxabano mostrou-se não inferior à varfarina em termos de incidência de AVC e embolia sistémica, e foi associado a uma menor taxa de hemorragias [102]. O edoxabano foi associado a taxas mais baixas de AVC hemorrágico, hemorragias intracraniais e mortes cardiovasculares em ambas as dosagens. Por outro lado, está associado a uma taxa mais alta de hemorragia gastrointestinal na dose mais alta, mas mais baixa na dose mais baixa, em comparação com a varfarina [103]. Em termos de enfarte do miocárdio, não foram encontradas diferenças significativas em todos os grupos [78]. A dose mais baixa foi também utilizada em doentes com insuficiência renal, baixo peso corporal e

que estariam a usar inibidores da glicoproteína-P, com o intuito de prevenir hemorragias [53, 78]. No estudo Hokusai-VTE, mostrou-se também que o edoxabano não é inferior à terapia com heparinas de baixo peso molecular e obteve menores taxas de hemorragias [81].

Outros investigadores avaliaram a segurança e concentrações plasmáticas de edoxabano numa dose ainda mais reduzida, 15mg diários, em doentes com fibrilação auricular e insuficiência renal severa, concluindo-se que nesta dosagem o fármaco é igualmente seguro quando comparado com as doses de 30mg e 60mg em doentes com função renal normal ou moderadamente diminuída [67].

Num estudo, 10 mulheres grávidas foram expostas ao edoxabano nas primeiras 6 semanas de gravidez, verificando-se que quatro tiveram uma gravidez normal, e ocorreram dois partos prematuros, um aborto espontâneo, e três interrupções eletivas da gravidez. Porém, mais dados são necessários para se poder concluir acerca do efeito destes fármacos na gravidez [66].

LY517717

O LY517717 é outro inibidor do fator Xa da coagulação, direto e reversível, com administração oral. Este fármaco possui um tempo de semivida consideravelmente maior que os restantes do mesmo grupo, cerca de 27 horas [89]. Este fármaco esteve sujeito a ensaios clínicos de fase II, sendo comparado com a enoxaparina em doentes que iriam sofrer artroplastia do joelho ou anca e mostrou-se não ser inferior ao tratamento clássico, ocorrendo uma taxa de hemorragia semelhante [104].

Darexabano (YM150)

O darexabano é um inibidor direto do fator Xa, de administração oral que partilha do mesmo mecanismo de ação da sua classe farmacológica [92]. Possui um rápido início de ação e um tempo de semivida de 14-18 horas [89]. O darexabano é extensamente metabolizado depois de administrado, formando um metabolito ativo responsável por grande parte da sua ação anticoagulante [89].

Em modelos animais, este fármaco apresentou efeitos anticoagulantes potentes na profilaxia de eventos tromboembólicos, e uma taxa de hemorragia inferior à varfarina [92]. Em estudos clínicos de fase II, ONYX e ONYX-2, foi avaliada a capacidade de prevenir tromboembolia após grandes cirurgias no âmbito da ortopedia, em várias dosagens, mostrando uma resposta semelhante à da enoxaparina, mas com uma menor taxa de hemorragia [52]. O darexabano foi também estudado na prevenção de AVC em doentes com fibrilação auricular nos ensaios de fase II OPAL-1 e OPAL-2, nas quais a incidência de hemorragias foi semelhante à da varfarina. Mostrou também um decréscimo de eficácia dose-dependente na prevenção de eventos tromboembólicos [89].

Em 2011, o laboratório que estava a desenvolver este fármaco anunciou o descontinuar da sua pesquisa [89].

Betrixabano (PRT-054021)

Em semelhança com os restantes fármacos deste grupo, o Betrixabano é um inibidor direto, específico e reversível do fator Xa [52]. A sua biodisponibilidade oral é cerca de 34%, com tempo de semivida de cerca de 20 horas e é excretado de forma inalterada na bÍlis, quase por completo, o que é uma característica única deste fármaco quando comparados com os fármacos da mesma classe [89].

O betrixabano mostrou ter atividade anti-trombótica em modelos animais e inibição da formação de trombina em sangue humano [52]. Um estudo de fase I mostrou que este fármaco é bem tolerado numa grande gama de dosagens [92]. Quando estudado num ensaio de fase II, EXPERT, mostrou-se igualmente eficaz e seguro quando comparado com a enoxaparina na prevenção de eventos tromboembólicos após cirurgia para substituição do joelho. Estão planeados estudos para comprovar a sua eficácia no tratamento e prevenção de tromboembolia venosa e prevenção de AVC e enfarte do miocárdio [104]. Além disso, está a decorrer um ensaio clínico de fase III, com o intuito de estudar a eficácia na profilaxia de tromboembolismo venoso, comparado com a enoxaparina [105].

Razaxabano

O Razaxabano é um dos inibidores do fator Xa que mostrou-se tao eficaz como as terapias clássicas de anti coagulação, prevenindo assim a ocorrência de doenças tromboembólicas consequentes de grandes cirurgias ortopédicas. Este fármaco não chegou a estudos de fase III pelo facto de originar um grande aumento do risco de hemorragia pós-cirúrgica [52].

Eribaxabano (PD0348292)

O eribaxabano é mais um inibidor direto do fator Xa, sobre o qual foram encontradas poucas referências na literatura acerca das suas características farmacológicas. Foi testado em animais, mostrando-se eficaz na prevenção de eventos tromboembólicos, até em baixas doses (quando comparado com placebo) [89]. Este estudo conclui também que tanto o clopidogrel como a aspirina em monoterapia não se mostraram eficazes, dando ênfase a que a formação da trombina é um passo essencial na gênese da trombose, incentivando assim o estudo destes novos alvos terapêuticos. Os autores sugerem então que este fármaco poderá ser seguro e eficaz na prevenção de tromboembolismos, tanto em fase aguda como crónica [106].

Este fármaco foi também estudado num ensaio de fase II no âmbito da prevenção de tromboembolismo venoso na pós-cirurgia de uma substituição de joelho. Foram administradas várias doses de eribaxabano e comparadas com a enoxaparina, observando-se boa tolerância [104]. Além disso, não foram encontradas taxas de hemorragia relacionadas com a dose administrada [89].

Letaxabano (TAK-442)

O letaxabano é um inibidor seletivo e direto do fator Xa, de ligação reversível e administração oral, com um tempo de semivida de cerca de 9-13 horas [89]. Foram realizados dois ensaios de fase II. O primeiro para avaliar a sua eficácia e segurança na prevenção de

tromboembolismo venoso em indivíduos que sofrem artroplastia do joelho. Este foi interrompido devido ao facto de que no grupo a receber este fármaco em duas doses baixas (10 e 20mg) duas vezes ao dia houve uma maior taxa de doenças tromboembólicas, aumentando assim a mortalidade. As restantes posologias testadas obtiveram resultados semelhantes aos da enoxaparina [104]. Num segundo estudo, foi avaliada a eficácia e segurança deste fármaco em combinação com uma terapia antiplaquetária dupla, no tratamento de síndromes coronárias agudas. Este estudo foi também interrompido pelo aumento de efeitos secundários durante os ensaios levando a um descontinuar do fármaco [89]. Não foram, nem estão a ser realizados mais testes neste fármaco [105].

5. Conclusão

Estes novos anticoagulantes orais mostram algumas vantagens importantes em relação às terapias tradicionais, nomeadamente pelo facto de não requererem monitorização de rotina, terem um diminuído potencial para interações tanto com outros fármacos como com os alimentos, e poderem ser usados em situações de curto e longo prazo. Talvez ainda mais importante que isso, aparentam ter perfis de segurança mais elevados que os fármacos clássicos, estando evidenciadas taxas mais baixas do principal efeito secundário destas terapias: a hemorragia. Assim, mostra-se que esta recente classe de fármacos pode ser uma alternativa viável aos anticoagulantes orais antagonistas da vitamina K e às heparinas de baixo peso molecular, de administração injetável.

Por outro lado, uma das grandes desvantagens será a influência que a insuficiência renal tem na sua farmacocinética, podendo até levar à sua contra-indicação. Assim, os profissionais de saúde deverão aprofundar os seus conhecimentos acerca desta nova classe para assim se assegurar a segurança e eficácia aquando do seu uso.

Obstáculos relevantes ao uso destes novos anticoagulantes orais incluem um menor conhecimento do médico acerca deles, optando pela zona de conforto que a tão estudada e experienciada varfarina lhes oferece, e o preço, que pode fazer grande diferença no que toca aos doentes e aos sistemas de saúde.

No futuro, como o aparecimento e estudo de novas moléculas e o aprofundamento dos conhecimentos sobre as já existentes, espera-se que estes obstáculos sejam ultrapassados, assegurando a qualidade de tratamento cada vez melhor para o doente.

6. Bibliografia

- [1] D. Cagnolat, A. K. Sankarankutty, J. P. S. Rocha, A. Beer e O. C. e. Silva, *Hemostasia e Distúrbios da Coagulação*, Universidade de São Paulo, 2012.
- [2] E. P. Widmaier, H. Raff e K. T. Strang, *Vander's Human Physiology: The Mechanisms of Body Function*, 11º ed., McGraw-Hill, 2008.
- [3] R. R. Seeley, P. Tate e T. D. Stephens, *Anatomia & Fisiologia*, 8º ed., Lusociência, 2011.
- [4] G. Boon, "An overview of hemostasis," *Toxicol Pathol*, vol. 21(2), pp. 170-179, 1993.
- [5] T. L. Lemke e D. A. Williams, *Foye's Principles of Medicinal Chemistry*, Lippincott Williams & Wilkins, 2008.
- [6] A. Zalpour e T. Oo, "Update on Edoxaban for the Prevention and Treatment of Thromboembolism: Clinical Applications Based on Current Evidence," *Adv Hematol*, 2015.
- [7] K. G. Mann, T. Orfeo, S. Butenas, A. Undas e K. Brummel-Ziedins, "Blood Coagulation Dynamics in Hemostasis," *Hamostaseologie*, vol. 29 (1), pp. 7-16, 2009.
- [8] G. Santarpia, A. Curcio, G. Sibilio e C. Indolfi, "Clinical significance of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in the management of atrial fibrillation," *Circ J*, vol. 79(5), pp. 914-923, 2015.
- [9] M. Nichols, N. Townsend, P. Scarborough e M. Rayner, "Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update," *Eur. Heart J*, vol. 36(13), pp. 794-794.
- [10] M. Franchini, G. M. Liumbruno, C. Bonfanti e G. Lippi, "The evolution of anticoagulant therapy," *Blood Transfus*, vol. 14(2), p. 175-184, 2016.
- [11] M. Sharma, V. Cornelius, J. Patel, J. Davies e M. Molokhia, "Efficacy and Harms of Direct Oral Anticoagulants in the Elderly for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation and Secondary Prevention of Venous Thromboembolism: Systematic Review and Meta-Analysis," *Circulation*, vol. 132(3), pp. 194-204, 2015.
- [12] D. G. d. Saúde, "Doenças Cérebro-Cardiovasculares em números," 2015. [Online]. Available: <https://www.dgs.pt/estatisticas-de-saude/estatisticas-de-saude/publicacoes/portugal-doencas-cerebro-cardiovasculares-em-numeros-2015-pdf>.
- [13] L. a. B. I. National Heart, "What Is a Heart Attack?," Updated: November 6, 2015.

[Online]. Available: <http://www.nhlbi.nih.gov/health/health-topics/topics/heartattack>. [Acedido em 20 Maio 2016].

- [14] C. A. Emdin, C. X. Wong, A. J. Hsiao, D. G. Altman e S. A. Peters, "Atrial fibrillation as risk factor for cardiovascular disease and death in women compared with men: systematic review and meta-analysis of cohort studies," *BMJ*, vol. 352, 2016.
- [15] T. Hicks, F. Stewart e A. Eisinga, "NOACs versus warfarin for stroke prevention in patients with AF: a systematic review and meta-analysis," *Open Heart*, vol. 3, 2016.
- [16] M. Trusz-Gluza, A. Filipecki e D. Urbańczyk-Świć, "Patients with atrial fibrillation and low risk of stroke: do they really need anticoagulation?," *Pol Arch Med Wewn*, vol. 125(9), pp. 678-684, 2015.
- [17] M. Zoni-Berisso, F. Lercari, T. Carazza e S. Domenicucci, "Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective," *Clin Epidemiol*, vol. 6, p. 213-220, 2014.
- [18] L. Rosenthal e D. D. McManus, "Atrial Fibrillation," Updated: Jan 02, 2016. [Online]. Available: <http://emedicine.medscape.com/article/151066-overview>. [Acedido em 25 Maio 2016].
- [19] A. Hussein, W. Saliba e O. Wazni, "Evolving strategies to prevent stroke and thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation," *CCJM*, vol. 2(12), pp. S11-S16, 2015.
- [20] Y.-H. Kim e S.-Y. Roh, "The Mechanism of and Preventive Therapy for Stroke in Patients with Atrial Fibrillation," *J Stroke*, vol. 18(2), pp. 129-137, 2016.
- [21] H. Diener e C. Kleinschnitz, "Non-Vitamin K Oral Anticoagulants in Stroke Patients: Practical Issues," *J Stroke*, vol. 18(2), pp. 138-145, 2016.
- [22] K. M. v. Nieuwenhuizen, H. B. v. d. Worp, A. Algra, L. J. Kappelle, G. J. E. Rinkel e I. C. v. Gelder, "Apixaban versus Antiplatelet drugs or no antithrombotic drugs after anticoagulation-associated intraCerebral HaEmorrhage in patients with Atrial Fibrillation (APACHE-AF): study protocol for a randomised controlled trial," *Trials*, vol. 16:393, 2015.
- [23] S. Shah, "Pathophysiology of Stroke," 2000. [Online]. Available: www.uic.edu/com/ferne/pdf/pathophys0501.pdf.
- [24] M. T. L. M. J. Barbosa, *Custos e efetividade da reabilitação após acidente vascular cerebral: uma revisão sistemática - Dissertação de Mestrado em Gestão e Economia da Saúde*, Universidade de Coimbra, 2012.

- [25] J. López, C. Kearon e A. Lee, “Deep venous thrombosis,” *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, pp. 439-456, 2004.
- [26] O. Moodley e H. Goubran, “Should lifelong anticoagulation for unprovoked venous thromboembolism be revisited?,” *Thrombosis Journal*, vol. 13:33, 2015.
- [27] T. S. Leung e E. H. Law, “Differential benefit risk assessment of DOACs in the treatment of venous thromboembolism: focus on dabigatran,” *Drug Des Devel Ther*, vol. 9, p. 3557-3569, 2015.
- [28] R. Limbrey e L. Howard, “Developments in the management and treatment of pulmonary embolism,” *Eur Respir Rev*, vol. 24(137), pp. 484-497, 2015.
- [29] R. C. o. Physicians, *Venous Thromboembolism: Reducing the Risk of Venous Thromboembolism (Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism) in Patients Admitted to Hospital*, Royal College of Physicians (UK), 2010.
- [30] K.-L. Wang, P.-H. Chu, C.-H. Lee, P.-Y. Pai, P.-Y. Lin, K.-G. Shyu e W.-T. Chang, “Management of Venous Thromboembolisms: Part I. The Consensus for Deep Vein Thrombosis,” *Zhonghua Minguo Xin Zang Xue Hui Za Zhi*, vol. 32(1), p. 1-22, 2016.
- [31] Y. Park, F. Franchi, F. Rollini e D. Angiolillo, “Antithrombotic Therapy for Secondary Prevention in Patients With Diabetes Mellitus and Coronary Artery Disease,” *Circ J.*, vol. 80(4), pp. 791-801, 2016.
- [32] INFARMED, “RCM "Aspirina"”.
- [33] INFARMED, “RCM "Triflusal"”.
- [34] H. Anninos, G. Andrikopoulos, S. Pastromas, D. Sakellariou, G. Theodorakis e P. Vardas, “Triflusal: An Old Drug in Modern Antiplatelet Therapy. Review of Its Action, Use, Safety and Effectiveness,” *Hellenic J Cardiol*, vol. 50, pp. 199-207, 2009.
- [35] L. Wallentin, “P2Y12 inhibitors: differences in properties and mechanisms of action and potential consequences for clinical use,” *European Heart Journal*, vol. 30, p. 1964-1977, 2009.
- [36] J.-P. Maffrand, “The story of clopidogrel and its predecessor, ticlopidine: Could these major antiplatelet and antithrombotic drugs be discovered and developed today?,” *C. R. Chimie*, vol. 15, p. 737-743, 2012.
- [37] INFARMED, “RCM "Ticlopidina"”.
- [38] P. Savi e J.-M. Herbert, “Clopidogrel and Ticlopidine: P2Y12 Adenosine Diphosphate-

Receptor Antagonists for the Prevention of Atherothrombosis,” *Semin Thromb Hemost*, vol. 31(2), pp. 174-183, 2005.

- [39] F. Guzman, “Antiplatelet agents: mechanisms of action and general overview,” [Online]. Available: <http://pharmacologycorner.com/antiplatelet-agents/>. [Acedido em 23 Maio 2016].
- [40] F. Smith e R. Telford, “Novel Anti-Platelet agents and Anticoagulants,” *ATOTW* 309, 2014.
- [41] T. F. Whayne, “A Review of the Role of Anticoagulation in the Treatment of Peripheral Arterial Disease,” *Int J Angiol*, vol. 21(4), p. 187-194, 2012.
- [42] J. Eikelboom, J. Hirsh, F. Spencer, T. Baglin e J. Weitz, “Antiplatelet drugs: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines,” *Chest*, vol. 141, pp. 89S-119S, 2012.
- [43] P. A. Stangl e S. Lewis, “Review of Currently Available GP IIb/IIIa Inhibitors and Their Role in Peripheral Vascular Interventions,” *Semin Intervent Radiol*, vol. 27(4), p. 412-421, 2010.
- [44] S. Mousa, R. Kapil e D. Mu, “Intravenous and oral antithrombotic efficacy of the novel platelet GPIIb/IIIa antagonist roxifiban (DMP754) and its free acid form, XV459,” *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, vol. 19(10), pp. 2535-2541, 1999.
- [45] S. Mousa, S. Khurana e M. Forsythe, “Comparative in vitro efficacy of different platelet glycoprotein IIb/IIIa antagonists on platelet-mediated clot strength induced by tissue factor with use of thromboelastography: differentiation among glycoprotein IIb/IIIa antagonists,” *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, vol. 20(4), pp. 1162-1167, 2000.
- [46] P. R. A. Caramori, J. R. Casco, A. J. Zago e A. G. Adelman, “Inibição do Receptor Plaquetário Glicoproteína (GP) IIb/IIIa em Síndromes Isquêmicas Agudas e Intervenções Coronárias,” *Arq Bras Cardiol*, vol. 71(5), pp. 725-733, 1998.
- [47] S. Mousa, “Antiplatelet therapies: From aspirin to GPIIb/IIIa-receptor antagonists and beyond,” *Drug discovery today*, vol. 4(12), pp. 552-561, 2000.
- [48] S. Mousa, J. Bozarth, M. Forsythe e A. Slee, “Differential antiplatelet efficacy for various GPIIb/IIIa antagonists: role of plasma calcium levels,” *Cardiovasc Res*, vol. 47(4), pp. 819-826, 2000.
- [49] K. M. Akkerhuis, M. J. B. M. v. d. Brand, C. v. d. Zwaan, H. Peels, H. Suryapranata, L. R. v. d. Wieken, J. Stibbe, J. HoVmann, T. Baardman, J. W. Deckers e M. L. Simoons,

“Pharmacodynamics and safety of lefradafiban, an oral platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonist, in patients with stable coronary artery disease undergoing elective angioplasty,” *Heart*, vol. 85, p. 444-450, 2001.

- [50] M. Anguita-Sánchez, “Percepción de los médicos sobre los factores que influyen en la elección de un dicumarínico o de un nuevo anticoagulante oral en pacientes con fibrilación auricular no valvular,” *Aten Primaria*, vol. 14(3), 2016.
- [51] R. Barreira, J. Ribeiro, M. Farinha e R. Martins, “Monitorização da terapêutica com anticoagulantes orais. Consulta de anticoagulação vs médico assistente,” *Acta Médica Portuguesa*, vol. 17(6), pp. 413-416.
- [52] J. Mazza e S. Yale, “New oral anticoagulants: a brief review,” *Wisconsin Medical Journal*, vol. 108(1), pp. 35-39, 2009.
- [53] P. P. Dobesh e J. Fanikos, “Direct Oral Anticoagulants for the Prevention of Stroke in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation: Understanding Differences and Similarities,” *Drugs*, vol. 75(14), p. 1627-1644, 2015.
- [54] INFARMED, “RCM “Varfarina””.
- [55] P. Sinxadi e M. Blockman, “Warfarin resistance,” *Cardiovasc J Afr.*, vol. 19(4), pp. 215-217, 2008.
- [56] J. A. Johnson e L. H. Cavallari, “Warfarin Pharmacogenetics,” *Trends Cardiovasc Med*, vol. 25(1), p. 33-41, 2015.
- [57] P. O. Guimarães, S. Kaatz e R. D. Lopes, “Practical and clinical considerations in assessing patients with atrial fibrillation for switching to non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in primary care,” *Int J Gen Med*, vol. 8, p. 283-291, 2015.
- [58] A. Berkovits, A. Aizman, P. Zúñiga, J. Pereira e D. Mezzano, “Nuevos anticoagulantes orales,” *Rev Med Chile 2011*, vol. 139, pp. 1347-1355, 2011.
- [59] N. Rosencher, L. Bellamy e L. Arnaout, “Should new oral anticoagulants replace low-molecular-weight heparin for thromboprophylaxis in orthopaedic surgery?,” *Arch Cardiovasc Dis*, vol. 102(4), pp. 327-333, 2009.
- [60] H. Heidbuchel, D. Berti, M. Campos, L. Desteghe, A. P. Freixo, A. R. Nunes, V. Roldán, V. Toschi e R. Lassila, “Implementation of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in daily practice: the need for comprehensive education for professionals and patients,” *Thrombosis Journal*, vol. 13:22, 2015.

- [61] L.-W. He, W.-C. Dai e N.-G. Li, "Development of Orally Active Thrombin Inhibitors for the Treatment of Thrombotic Disorder Diseases," *Molecules*, vol. 20, pp. 11046-11062, 2015.
- [62] INFARMED, "Infomed," [Online]. Available: <https://www.infarmed.pt/infomed>. [Acedido em 17 Maio 2016].
- [63] J. K. Schaefer, R. D. McBane e W. E. Wysokinski, "How to choose appropriate direct oral anticoagulant for patient with nonvalvular atrial fibrillation," *Ann Hematol*, vol. 95, p. 437-449, 2016.
- [64] W. Saliba, "Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants: New Choices for Patient Management in Atrial Fibrillation," *Am J Cardiovasc Drugs*, vol. 15(5), p. 323-335, 2015.
- [65] C. Voukalis, G. Y. Lip e E. Shantsila, "Emerging Tools for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation," *EBioMedicine*, vol. 4, p. 26-39, 2016.
- [66] A. E. Burnett, C. E. Mahan, S. R. Vazquez, L. B. Oertel, D. A. Garcia e J. Ansell, "Guidance for the practical management of the direct oral anticoagulants (DOACs) in VTE treatment," *J Thromb Thrombolysis*, vol. 41, p. 206-232, 2016.
- [67] T. Ikeda, "Use of Oral Anticoagulants According to the Degree of Renal Impairment in Japanese Patients With Atrial Fibrillation--Which Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant to Select?," *Circ J*, vol. 79(7), pp. 1441-1443, 2015.
- [68] M. Sholzberg, K. Pavenski, N. Shehata, C. Cserti-Gazdewich e Y. Lin, "Bleeding complications from the direct oral anticoagulants," *BMC Hematol*, vol. 15(18), 2015.
- [69] K. Balcı, M. Balcı, U. Canpolat, F. Şen, M. Akboğa, M. Süleymanoğlu, S. Kuyumcu, O. Maden, H. Selçuk e M. Selçuk, "Comparison of health-related quality of life among patients using novel oral anticoagulants or warfarin for non-valvular atrial fibrillation," *Anatol J Cardiol*, vol. 14, 2015.
- [70] E. Kodani, H. Atarashi, H. Inoue, K. Okumura, T. Yamashita e H. Origasa, "Beneficial Effect of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation- Results of the J-RHYTHM Registry 2," *Circ J.*, vol. 80(4), pp. 843-851, 2016.
- [71] F. Costantinides, R. Rizzo, L. Pascazio e M. Maglione, "Managing patients taking novel oral anticoagulants (NOAs) in dentistry: a discussion paper on clinical implications," *BMC Oral Health*, vol. 16(5), 2016.
- [72] S. Carrizo, J. A. Figueroa e A. Vivero, "Apixaban en el tratamiento de trombosis venosa asociada a implante de marcapasos definitivo," *MEDICINA (Buenos Aires)*, vol. 75(6), pp.

410-412, 2015.

- [73] M. Scanavacca e F. Darrieux, “Factors in Deciding between Novel and Traditional Oral Anticoagulants to Prevent Embolism in Atrial Fibrillation Patients,” *Arq. Bras. Cardiol*, vol. 106, 2016.
- [74] S. Lugthart e F. Leebeek, “Direct oral anticoagulants: to switch or not to switch? A clinician and patient decision,” *The Netherlands Journal of Medicine*, vol. 73(8), pp. 359-361, 2015.
- [75] INFARMED, “RCM “Dabigatrano””.
- [76] C. H. Yeh, P. L. Gross e J. I. Weitz, “Evolving use of new oral anticoagulants for treatment of venous thromboembolism,” *Blood*, vol. 124(7), p. 1020-1028, 2014.
- [77] P. L. Gross e J. I. Weitz, “New Anticoagulants for Treatment of Venous Thromboembolism,” *Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology*, vol. 28(3), pp. 380-386, 2008.
- [78] T. Acharya e P. Deedwania, “An evidence-based review of edoxaban and its role in stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation,” *Core Evid*, vol. 10, pp. 63-73, 2015.
- [79] P. Prandoni, “The treatment of venous thromboembolism with novel oral anticoagulants: warnings and limitations,” *Blood Transfus*, vol. 13(2), p. 178-180, 2015.
- [80] G. Fragasso, A. Corti, F. Loiacono, A. Margonato e A. D'Angelo, “Oral direct thrombin inhibition: a double-edged sword?,” *Heart Lung Vessel*, vol. 7(3), p. 191-197, 2015.
- [81] J. Thaler, I. Pabinger e C. Ay, “Anticoagulant Treatment of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism: The Present State of the Art,” *Front Cardiovasc Med*, vol. 2(30), 2015.
- [82] J. Lauffenburger, J. Farley, A. Gehi, D. Rhoney, M. Brookhart e G. Fang, “Effectiveness and safety of dabigatran and warfarin in real-world US patients with non-valvular atrial fibrillation: a retrospective cohort study,” *J Am Heart Assoc*, vol. 4(4) , 2015.
- [83] A. Gómez-Outes, M. Suárez-Gea, R. Lecumberri, A. Terleira-Fernández e E. Vargas-Castrillón, “Direct-acting oral anticoagulants: pharmacology, indications, management, and future perspectives,” *Eur J Haematol*, vol. 95(5), pp. 389-404, 2015.
- [84] T. Fujino, Y. Yamazaki, A. Yamazaki, T. Kabuki, S. Kiuchi, K. Kobayashi, J. Yamazaki e T. Ikeda, “Efficacy of Dabigatran for Dissolving Deep Vein Thromboses in Outpatients With a Deteriorated General Condition,” *International Heart Journal*, vol. 56(4) , pp.

395-399, 2015.

- [85] M. Mookadam, F. E. Shamoun e F. Mookadam, “Novel Anticoagulants in Atrial Fibrillation: A Primer for the Primary Physician,” *JABFM*, vol. 28(4), pp. 510-523, 2015.
- [86] E. P. Zeitler e Z. J. Eapen, “Anticoagulation in Heart Failure: a Review,” *J Atr Fibrillation*, vol. 8(1), p. 31-38, 2015.
- [87] J. I. Weitz, “New Anticoagulants for Treatment of Venous Thromboembolism,” *Circulation*, vol. 110, pp. 380-386, 2008.
- [88] G. Karthikeyan, J. W. Eikelboom e J. Hirsh, “New oral anticoagulants: not quite there yet,” *Pol Arch Med Wewn*, vol. 119(1-2), p. 53-59, 2009.
- [89] I. Ahrens, K. Peter, G. Lip e C. Bode, “Development and clinical applications of novel oral anticoagulants. Part II. Drugs under clinical investigation,” *Discov Med*, vol. 13(73), pp. 445-450, 2012.
- [90] R. Artang, E. Rome, J. Nielsen e H. Vidaillet, “Meta-analysis of randomized controlled trials on risk of myocardial infarction from the use of oral direct thrombin inhibitors,” *Am J Cardiol*, vol. 112(12), pp. 1973-1979, 2013.
- [91] H. Buller, A. Lensing, M. Prins, G. Agnelli, A. Cohen, A. Gallus, F. Misselwitz, G. Raskob, S. Schellong e A. Segers, “A dose-ranging study evaluating once-daily oral administration of the factor Xa inhibitor rivaroxaban in the treatment of patients with acute symptomatic deep vein thrombosis: the Einstein-DVT Dose-Ranging Study,” *Blood*, vol. 112(6), pp. 2242-2247, 2008.
- [92] A. G. Turpie, “New Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation,” *Eur Heart J.*, vol. 29(2), pp. 155-165, 2008.
- [93] INFARMED, “RCM "Rivaroxabano””.
- [94] T. E. Investigators, “Oral Rivaroxaban for Symptomatic Venous Thromboembolism,” *N Engl J Med*, vol. 363, pp. 2499-2510, 2010.
- [95] A. J. Camm, P. Amarenco, S. Haas, S. Hess, P. Kirchhof, M. v. Eickels e A. G. Turpie, “XANTUS: rationale and design of a noninterventional study of rivaroxaban for the prevention of stroke in patients with atrial fibrillation,” *Vasc Health Risk Manag*, vol. 10, p. 425-434, 2014.
- [96] M. R. Lassen, W. Ageno, L. C. Borris, J. R. Lieberman, N. Rosencher, T. J. Bandel, F. Misselwitz e A. G. Turpie, “Rivaroxaban versus Enoxaparin for Thromboprophylaxis after

Total Knee Arthroplasty,” *N Engl J Med*, vol. 358, pp. 2776-2786, 2008.

- [97] B. I. Eriksson, L. C. Borris, R. J. Friedman, S. Haas, M. V. Huisman, A. K. Kakkar, T. J. Bandel, H. Beckmann, E. Muehlhofer, F. Misselwitz e W. Geerts, “Rivaroxaban versus Enoxaparin for Thromboprophylaxis after Hip Arthroplasty,” *The New England Journal of Medicine*, vol. 358(26), pp. 2765-2775, 2008.
- [98] D. M. Siegal, J. T. Curnutte, S. J. Connolly, G. Lu, P. B. Conley, B. L. Wiens, V. S. Mathur, J. Castillo, M. D. Bronson e J. M. Leeds, “Andexanet Alfa for the Reversal of Factor Xa Inhibitor Activity,” *N Engl J Med*, vol. 373, pp. 2413-2424, 2015.
- [99] INFARMED, “RCM “Apixabano””.
- [100] H. Buller, D. Deitchman, M. Prins e A. Segers, “Efficacy and safety of the oral direct factor Xa inhibitor apixaban for symptomatic deep vein thrombosis. The Botticelli DVT dose-ranging study,” *J Thromb Haemost*, vol. 6(8), pp. 1313-1318, 2008.
- [101] P. Safavi-Naeini e M. Saeed, “Target-Specific Oral Anticoagulants: Should We Switch from Warfarin?,” *Tex Heart Inst J.*, vol. 42(3), p. 229-233, 2015.
- [102] M. Krejczy, J. Harenberg, M. Wehling, K. Obermann e G. Y. H. Lip, “Cost-Effectiveness of Anticoagulation in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation with Edoxaban Compared to Warfarin in Germany,” *BioMed Research International*, 2015.
- [103] S. Uchiyama, “Comparison of the Efficacy and Safety of Oral Anticoagulants in East Asians With Atrial Fibrillation,” *Circulation Journal*, vol. 79(12), pp. 2537-2538, 2015.
- [104] M. Bondarenko, C. Curti, M. Montana, P. Rathelot e P. Vanelle, “Efficacy and Toxicity of Factor Xa Inhibitors,” *J Pharm Pharm Sci*, vol. 16(1), pp. 74-88, 2013.
- [105] “clinicaltrials.gov,” [Online]. [Acedido em 2 Junho 2016].
- [106] R. D. Mcbane, R. J. Leadley, S. M. Baxi e W. Wysokinski, “Iliac venous stenting: antithrombotic efficacy of PD0348292, an oral direct Factor Xa inhibitor, compared with antiplatelet agents in pigs,” *Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology*, vol. 28(3), pp. 413-418, 2008.

Capítulo 2-Experiência Profissionalizante na vertente de Farmácia Comunitária

1. Introdução

No âmbito da conclusão do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, é-nos requerida a realização do estágio final, sendo este um ponto de transição entre a vida de estudante e a vida profissional. Esta é a altura em que são abertos os horizontes do mundo real para além dos livros, levando à integração de todo o conhecimento adquirido ao longo de todo o percurso académico. O estágio, para além dos conhecimentos teóricos, pede também que mostremos a pessoa que somos e os valores que temos, tentando corresponder às expectativas de quem procura ajuda, conselho, ou até de quem precisa de uma palavra gentil.

A profissão farmacêutica, em ambiente comunitário, está em constante evolução, deixando de conotado como o dispensador de medicamentos para se tornar num promotor da saúde pública e do bem-estar do doente. Para se atingir estes objetivos, somos responsáveis por nos tornarmos melhores profissionais, com constante atualização de conhecimentos e com apurado sentido de missão. A farmácia comunitária, vista a sua proximidade com o doente, é cada vez mais vista como uma porta de entrada para o Sistema Nacional de Saúde, portando-se como um elo de ligação entre várias entidades.

Este relatório tem em vista a apresentação das atividades realizadas por mim ao longo desta experiência. O estágio realizou-se na Farmácia Montezelos, em Vila Real, com a duração de 800 horas, de início no dia 26 de Janeiro de 2016 e término do dia 13 de Junho de 2016, sob a orientação da Dra. Eugénia Fernandes.

2. Organização da Farmácia

2.1 Recursos humanos

Os recursos humanos são, sem dúvida, uma parte muito importante da organização e da imagem de uma Farmácia Comunitária. O grupo de profissionais que trabalha na farmácia Montezelos é constituído por 6 farmacêuticos: Dra. Elvira Pereira, diretora técnica e proprietária, Dra. Eugenia Fernandes, farmacêutica adjunta substituta, Dra. Inês Coelho, Dra. Sofia Correia; Dra. Daniela Vilela, Dra. Vanessa Bessa e dois auxiliares técnicos de farmácia: Paulo Carvalho e Alzira Botelho.

Visto que segundo decreto-Lei n.º 171/2012, de 1 de agosto, as Farmácias devem de dispor de pelo menos, um Diretor Técnico e um farmacêutico substituto, podendo ser coadjuvados por

técnicos de farmácia ou pessoal devidamente habilitado, podemos ver que a Farmácia Montezelos excede esses padrões, prezando assim pela melhor qualidade de serviço possível [1].

2.2 Instalações e equipamento

Na farmácia existe, sendo obrigatório por lei, afixado o mapa do quadro de pessoal, o horário de trabalho e o mapa de férias. Possui igualmente um livro de reclamações, obrigação instituída pelo regime jurídico das farmácias comunitárias [1].

A farmácia está identificada a partir do exterior através da cruz verde, respeitante ao programa Farmácias Portuguesas. Na porta principal, que faculto o acesso à via pública, está inscrita a designação social de Farmácia; o nome do Diretor Técnico e Proprietário e horário de funcionamento. Possui duas montras expositoras, que são renovadas periodicamente, fazendo o primeiro contacto com o utente. O acesso ao interior é feito por uma porta deslizante. No vidro da porta está afixado um cartaz informativo, alterado diariamente, da farmácia de serviço do Município de Vila Real, assim como alguns cartazes informativos, o que permite assegurar a assistência permanente ao público.

As instalações da farmácia dividem-se em duas grandes zonas: zona de atendimento ao público e zona de retaguarda.

A zona de atendimento ao público reflete a imagem da farmácia e de quem lá trabalha, é de crucial importância a impressão que suscita no utente desde que este entra até ao momento em que sai da instituição.

Trata-se de uma zona ampla e bem iluminada e acima de tudo, funcional e acolhedora. É constituída por dois balcões dispostos em forma de L. Cada balcão tem integrado dois postos de atendimento com computador, impressora de verso de receita e faturas, aparelho de leitura ótica e leitor de Cartão do Cidadão. A caixa registadora e o terminal de multibanco são comuns ao mesmo balcão. Em cima do balcão e ao alcance do público encontram-se expositores e folhetos informativos, que vão sendo frequentemente modificados. A zona interior aos balcões dispõe de algumas gavetas com produtos de pequenas dimensões que, devido à sua natural solicitação não necessitam de ser expostos, sendo cremes de mãos de diversas marcas, produtos de podologia, pensos rápidos, preservativos ou termómetros.

A área envolvente apresenta vários lineares destinados à exposição de produtos de dermocosmética feminina e masculina, puericultura, sazonais, fitoterapia e suplementos alimentares.

Na zona de atendimento existe ainda uma balança, um espaço com cadeiras para os utentes e um contentor VALORMED.

É ainda nesta zona que existe um gabinete de Boas Práticas que serve para a abordagem de assuntos mais privados e onde se prestam alguns cuidados farmacêuticos, como a determinação de parâmetros bioquímicos e administração de vacinas e injetáveis. É ainda neste gabinete que se realizam as consultas de nutrição por um profissional habilitado para o efeito.

Por trás da zona de atendimento existe uma zona ampla que serve várias atividades realizadas na farmácia. É constituída pela zona de receção de encomendas, zona de armazenamento e arrumação das especialidades farmacêuticas, gabinete do Diretor Técnico, laboratório, quarto e instalações sanitárias.

A área de receção de encomendas é composta por uma bancada equipada com o terminal informático principal, aparelho de leitura ótica, impressora de códigos de barras e impressora normal. Este terminal é usado para o envio de pedidos de encomendas, receção e conferência das mesmas, emissão de notas de devolução, consulta e gestão de stocks, entre outras funções. Para além das faturas dos fornecedores é também neste espaço que se encontra informação diversa relativa a novos produtos bem como circulares referentes à retirada de produtos do mercado, alertas de segurança, ações de formação, entre outros.

Na zona de armazenamento existe um armário de gavetas deslizantes que contem a maioria dos medicamentos, ordenados alfabeticamente e divididos entre medicamentos genéricos e medicamentos de referência. Os colírios, contraceção hormonal e soluções orais possuem gavetas próprias e individualizadas. A fila inferior de gavetas é de maior altura e por isso é destinada ao armazenamento de formas farmacêuticas líquidas para administração oral (ampolas bebíveis), formas farmacêuticas de aplicação retal ou vaginal e ainda produtos abrangidos pelo Protocolo da Diabetes. Para além das gavetas, existem alguns lineares com produtos como dispositivos médicos, produtos naturais, suplementos alimentares, produtos de alimentação especial, formas farmacêuticas líquidas (xaropes), formas farmacêuticas semissólidas (cremes e pomadas), produtos dentários, produtos veterinários, etc. Por último existe também uma gaveta, de acesso mais reservado e passível de ser trancada, reservada ao estupefacientes e psicotrópicos.

Existe também um frigorífico destinado ao armazenamento de formas farmacêuticas que requerem condições especiais.

O armazém constitui uma área onde se encontram os produtos para os quais não existe espaço no seu local principal, reunindo todas as condições necessárias de temperatura e humidade para uma boa conservação. Para validar, este facto existem na farmácia termohigrómetros, cujos dados são analisados regularmente e posteriormente arquivados. Este local é várias vezes revisto de forma a repor os stocks.

Adjacente a esta área existe o gabinete do Diretor Técnico, destinado à vertente mais burocrática da atividade farmacêutica, nomeadamente faturação e revisão do receituário. É neste local que se encontra a biblioteca e o arquivo.

O laboratório é uma área destinada à manipulação de medicamentos, armazenamento das matérias-primas e onde se procede à reconstituição de formulações extemporâneas. Possui uma bancada de trabalho com uma zona de lavagem de material incorporada com ventilação e iluminação adequadas. Para além de todo o material necessário à manipulação e preparação de medicamentos e respetivas embalagens e rótulos, apresenta uma balança de precisão, um agitador mecânico e um banho.

2.3 Sistema Informático

A Farmácia Montezelos utiliza o SIFARMA 2000, da Associação Nacional de Farmácias. Os recursos informáticos de uma farmácia são uma ajuda muito importante nas atividades diárias, auxiliando tanto em aspetos burocráticos, como técnico-científicos e de gestão. Permite um melhor atendimento ao público, com maior rapidez, maior segurança do processamento da receita, possibilidade de verificação rápida de stocks, consultar histórico do doente, acesso a informação sobre o medicamento, e também em muitos aspetos relacionados com o funcionamento da farmácia: encomendas, stocks, controlo da venda de psicotrópicos e estupefaciente, controlo de validades, emissão de lotes de receitas, faturação, participações, etc.

3. Funções relacionadas com o aprovisionamento, armazenamento e gestão de stocks de medicamentos e outros produtos de saúde

Para o bom funcionamento da farmácia, esta necessita de um bom sistema de fornecimento e disponibilidade de medicamentos e produtos, para melhor servir o utente. O aprovisionamento constitui todo o conjunto de operações técnicas, administrativas e económicas que permitem colocar à disposição da farmácia todos os produtos farmacêuticos em quantidade e qualidade adequada, num curto espaço de tempo, de forma a satisfazer as necessidades do utente. Este aspeto deve ser criteriosamente gerido de forma a manter o equilíbrio financeiro e minimizar tanto o empate de produtos como a rutura de stock.

A farmácia pode adquirir os seus produtos recorrendo à distribuição grossista ou contactando diretamente com o laboratório. Na Farmácia Montezelos recorre-se preferencialmente à distribuição grossista, sendo os fornecedores mais solicitados a Alliance HealthCare, Cooprophar e OCP.

A aquisição de produtos diretamente ao laboratório aplica-se no caso de elevada rotatividade, como produtos de dermocosmética, dispositivos médicos e produtos dietéticos.

3.1 Aprovisionamento - realização, receção e conferência de encomendas

Cada vez que um produto é vendido há atualização automática do seu stock pelo sistema SIFARMA. Quando o número de existências de determinado produto atinge o “stock mínimo”, previamente estabelecido na ficha de produto, o sistema informático gera uma proposta de encomenda para o fornecedor preferencial. Esta proposta de encomenda não é definitiva, pelo que terá de ser revista e retificada pelo farmacêutico. Este pode alterar quantidades e o fornecedor a quem vai ser enviada e acrescentar ou retirar produtos.

Diariamente, chegam à farmácia várias encomendas vindas de diversos fornecedores, o que permite a constante reposição de stocks.

A encomenda chega acompanhada da respetiva fatura e duplicado. A fatura faz a descrição completa de cada um dos produtos da encomenda. Indica o código nacional do produto (CNP), nome comercial, forma farmacêutica, dosagem, dimensão, quantidade pedida e enviada, preço de custo unitário, preço total, IVA, PVP (exceto produtos cujo preço é estipulado pela farmácia), custo total da encomenda e bônus (quando existe).

Apos chegada da encomenda são conferidos e verificados de imediato todos os produtos. Assim, os produtos de frigorífico devem ser os primeiros a dar entrada para minimizar o tempo em condições desfavoráveis.

Inicia-se a leitura ótica de todos os produtos da encomenda e em simultâneo verifica-se o estado de conservação das embalagens, prazo de validade e PVP. A marcação de preços é calculada automaticamente pelo programa, depois de introduzido o preço de custo que consta na fatura e a margem de comercialização baseada no IVA. A margem pode variar de produto para produto e de farmácia para farmácia.

Quando algum produto chega danificado ou em quantidade errada, é feita uma reclamação ao distribuidor e devolvido em conjunto com a respetiva nota de devolução. Depois de analisado o caso pelo distribuidor, são emitidas notas de crédito para regularizar a situação. Noutros casos a regularização da devolução pode ser reposição de um novo produto.

As faturas ficam arquivadas para posterior comparação com o resumo das faturas emitidas pelos fornecedores mensalmente.

Existem produtos que, por alguma razão, estão em número insuficiente nos armazenistas ou nos laboratórios, e portanto são de difícil aquisição nas farmácias. Surgiu então o programa Via Verde do Medicamento, que consiste numa lista de medicamentos que, com apresentação

de uma receita, facilita o processo, assegurando que quem precise da medicação a consiga obter.

3.2 Armazenamento

É uma fase que tem grande contributo para o bom funcionamento da farmácia, já que, a sua correta gestão e conceção contribuem para uma otimização de espaço e de tempo que se traduz numa melhor e mais eficiente prestação de serviços. Existe um conjunto de aspetos que deve ser tido em conta para o ordenamento dos medicamentos/produtos, nomeadamente:

- Uso racional do espaço: otimização do espaço de forma a manter os produtos facilmente acessíveis para que o atendimento não seja penalizado por perdas de tempo;
- Condições de estabilidade: humidade e temperatura;
- Prazo de validade: tendo em conta a regra do *first in-first out*, ou seja, o primeiro produto a entrar é o primeiro produto a sair, com a exceção dos produtos que chegam com um prazo de validade inferior ao dos produtos que já estão na farmácia;
- natureza do produto e técnicas de marketing: a colocação de artigos sazonais e de maior rotatividade nas zonas quentes enquanto que nas zonas frias os de menor rotatividade.

3.3 Controlo dos prazos de validade

O controlo dos prazos de validade numa farmácia é primordial para que seja garantida a qualidade, eficácia e segurança de um medicamento no ato da cedência.

O controlo do prazo de validade é feito quando se procede à receção das encomendas, inserindo na ficha do produto o prazo de validade mais curto e mensalmente, recorrendo ao programa informático que elabora uma lista cujo prazo de validade terminará no intervalo de 3 meses.

De acordo com a lista referida, é feita a recolha dos produtos dos seus locais de armazenamento com o prazo de validade a expirar, e de seguida faz-se uma nota de devolução, que é enviada juntamente com os produtos em causa ao fornecedor.

4. Preparação de Medicamentos

O Decreto-Lei no 95/2004 de 22 de Abril regula a prescrição e preparação de medicamentos manipulados. Este define como medicamento manipulado qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob responsabilidade de um farmacêutico [2].

A preparação de manipulados continua a ser uma prática corrente, pois estes procuram preencher nichos que a indústria não ocupa, personalizar a terapêutica e possibilitar associações não comercializadas.

4.1. Instalações e equipamentos

Todos os manipulados são preparados no laboratório de acordo com as Boas Práticas de Fabrico de Manipulados, definidas na Portaria 594/2004 de 2 de Junho [3]. Estas procuram criar um padrão elevado de qualidade na preparação destes produtos. O laboratório deve ser convenientemente iluminado e ventilado, com temperatura e humidade adequadas e com área suficiente para evitar contaminações durante as manipulações. As superfícies devem ainda ser de fácil limpeza.

4.2. Matérias-primas

Só podem ser utilizadas na preparação de um medicamento manipulado matérias-primas inscritas na Farmacopeia Portuguesa ou nas Farmacopeias de outros Estados Membros da comunidade Europeia. Tanto as matérias-primas como os materiais de embalagem são adquiridos a fornecedores que oferecem confiança e garantia de boa qualidade [3].

Cada lote ou fração de matéria-prima é acompanhado do respetivo boletim de análise, da responsabilidade dos fornecedores, que comprova o cumprimento das exigências previstas na respetiva monografia. Este contém os ensaios realizados, especificações, resultados, métodos usados, características analíticas, fornecedor, etc.

4.3. Documentação

Há alguma documentação obrigatória, elaborada pelo Farmacêutico Diretor Técnico ou sob sua supervisão, que é arquivada na farmácia e inclui: Registos de controlos e calibrações dos aparelhos de medida; Registo de movimentos de matérias-primas; Boletins de análise; Fichas de preparação.

Quando uma matéria-prima chega à farmácia é criado um registo de movimentos de matérias-primas. Aqui estão registadas várias informações relativas ao produto: nome de substância; número de lote, validade, número de contentores recebidos, quantidade total recebida, nome do fornecedor, número da fatura e data de receção. Existe também uma tabela onde se anota a data em que a substância foi usada, a quantidade utilizada, a quantidade restante em armazém, sempre acompanhada pela rubrica do operador.

Esta ficha é criada para cada matéria-prima e nela são registados todos os lotes de manipulado em que se usa a matéria-prima e as respetivas quantidades utilizadas.

Para cada manipulado é criada uma ficha de preparação. A esta ficha é anexada a fotocópia da receita. Todos estes documentos encontram-se arquivados num dossier na farmácia.

4.4. Manipulação e Controlo de Qualidade

Segundo a legislação atualmente em vigor, deve proceder-se a todas as verificações necessárias para garantir a boa qualidade final do medicamento manipulado incluindo, no mínimo a verificação dos caracteres organoléticos. Durante a preparação de manipulados, é essencial que o farmacêutico cumpra rigorosamente todos os procedimentos descritos nas boas práticas de manipulação atendendo às regras de higiene, segurança, manuseamento e utilização de todos os componentes da tarefa. É aconselhável que se instituem operações padronizadas, de modo a garantir a reprodutibilidade da qualidade do medicamento manipulado.

4.5. Rótulos

Antes de ceder o medicamento manipulado ao utente o farmacêutico deve ter a preocupação de o rotular convenientemente. Neste devem constar um conjunto de informações, nomeadamente o nome do médico prescriptor, nome do utente, matérias-primas e quantidades, data de preparação, data de validade, nº de lote, identificação da farmácia e instruções especiais de uso.

4.6. Preços

O regime dos preços de venda ao público dos medicamentos manipulados é aprovado por portaria conjunta dos Ministros da Economia e Saúde.

A Portaria nº 769/2004, de 1 de Julho, estabelece o cálculo do preço de venda ao público dos medicamentos manipulados por parte das farmácias e é efetuado com base no valor dos honorários da preparação, no valor das matérias-primas e no valor dos materiais de embalagem., pela fórmula: PVP (Valor dos honorários + Valor das matérias-primas + Valor dos materiais de embalagem) x 1,3 acrescido do IVA à taxa de 6% [4].

No que respeita ao cálculo do valor dos honorários, optou-se pela definição de um fator F de valor fixo, que é multiplicado em função das formas farmacêuticas do produto acabado e quantidades preparadas, da complexidade e da exigência da técnica e do tempo de preparação dos medicamentos manipulados. Este fator é atualizado, automática e anualmente, na proporção do índice de preços ao consumidor divulgado pelo INE para o ano anterior àquele que respeita.

O valor das matérias-primas é determinado pelo valor de aquisição, previamente deduzido o IVA respetivo, multiplicando por fatores, cujo valor depende das unidades em que as matérias-primas são utilizadas: fatores seguintes, consoante a maior das unidades em que forem utilizadas ou dispensadas: Quilograma: 1,3; Hectograma: 1,6; Decagrama: 1,9; Grama: 2,2; Decigrama: 2,5; Centigramas: 2,8. O valor dos materiais de embalagem são determinados pelo valor da aquisição, previamente deduzido o IVA respetivo, multiplicado pelo fator 1,2.

4.7. Preparações Extemporâneas

No laboratório, para além dos medicamentos manipulados também se procede à reconstituição de preparações extemporâneas. Algumas formulações, pela sua baixa estabilidade e conseqüente curto prazo de validade, são reconstituídas apenas no ato da entrega do medicamento. E o caso de algumas suspensões de antibióticos.

No ato da entrega o farmacêutico deve dar alguns conselhos em relação ao prazo de utilização, às condições de conservação e indicar que o frasco deve ser agitado antes de usar, no caso de suspensões orais.

5. Interação Farmacêutico/Doente/Medicamento

De acordo com o Estatuto da Ordem dos Farmacêuticos "A primeira e principal responsabilidade do farmacêutico é para com a saúde e o bem-estar do doente e do cidadão em geral, devendo pôr o bem dos indivíduos à frente dos seus interesses pessoais ou comerciais e promover o direito de acesso a um tratamento com qualidade, eficácia e segurança.". "No exercício da sua profissão, o farmacêutico deve ter sempre presente o elevado grau de responsabilidade que nela se encerra, o dever ético de a exercer com a maior diligência, zelo e competência e deve contribuir para a realização dos objetivos da política de saúde [5].

Neste contexto, a interação Farmacêutico/Utente/Medicamento engloba um grande número de parâmetros, desde a comunicação com o utente até à promoção do uso racional do Medicamento, tendo sempre como objetivo essencial a pessoa do doente. O Farmacêutico deve ter em atenção todos esses parâmetros, adaptados às características do doente, nomeadamente ao nível socioeconómico e à idade, e procurando construir com este uma relação de confiança.

5.1. Comunicação com o doente e informação prestada:

A comunicação com o utente assume grande importância, pois é uma ferramenta usada de modo a atingir a confiança necessária por parte do doente para realizar o melhor aconselhamento possível. Em qualquer atendimento o farmacêutico tem o dever de respeitar o utente e nunca assumir uma postura padronizada, deve tentar sempre adaptar-se ao indivíduo que se encontra à sua frente. De forma a garantir a total atenção e compreensão por parte deste, a comunicação deve ser feita de uma forma clara, precisa e empática sendo extremamente importante o tom de voz, afável mas firme; a expressão facial, serena e sorridente; e a postura corporal, reta e profissional. No conjunto, o farmacêutico deve tentar transmitir uma atitude interessada, centrada no outro e entusiasta mas sem nunca descorar dos conhecimentos técnico e científico nem da atitude ética e deontológica necessária à sua

profissão. Deve garantir que o utente compreendeu e reteve a informação que lhe foi transmitida e que irá estar apto a seguir o esquema terapêutico corretamente.

5.2. Ética na profissão farmacêutica e sigilo profissional

O exercício da atividade farmacêutica tem uma dimensão ética, que é orientada pelo Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos, que constitui um conjunto de princípios que fundamentam o papel e a responsabilidade profissional do Farmacêutico.

Durante o atendimento é fundamental que a relação estabelecida entre o farmacêutico e o utente se baseie em sentimentos de confiança, cumplicidade e credibilidade, para que assim se possibilite uma maior proximidade e confidencialidade entre ambas as partes. Desta forma, o Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos enuncia o sigilo profissional como um dos deveres da classe, impedindo o farmacêutico de divulgar factos/ informações pessoais de que tenha conhecimento durante o exercício da sua profissão, com exceção das situações previstas na lei [6].

O prestígio e a dignidade farmacêutica são valores a preservar em toda e qualquer circunstância, de modo a garantir a excelência e a qualidade do seu exercício profissional.

5.3. Uso racional do medicamento:

O fácil acesso aos medicamentos que está estabelecido nos dias que correm, torna a promoção do uso racional do medicamento, uma componente muito importante da política nacional do medicamento. Assim, é imperioso que o farmacêutico assuma responsabilidade total no que diz respeito à dispensa de medicamentos, quer por receita médica ou por aconselhamento, para que seja sempre promovido um uso racional dos mesmos. O uso desadequado dos medicamentos constitui um grave problema de saúde pública com graves consequências económicas.

Cabe ao farmacêutico prestar uma assistência adequada na avaliação e orientação individualizada do doente, promovendo e potenciando a utilização mais eficiente e segura dos medicamentos. O doente deve ser ajudado a consciencializar que tem um papel ativo na manutenção da sua saúde, criando nele um sentimento de responsabilidade e empenho na adesão à terapêutica.

5.4. Farmacovigilância

As farmácias colaboram com o Infarmed na identificação, quantificação, avaliação e prevenção dos riscos do uso de medicamentos, uma vez comercializados, permitindo o seguimento das suas possíveis reações adversas", segundo o Art. 7º do Decreto-Lei nº 307/2007, de 31 de Agosto [1].

O farmacêutico deve estar atento à divulgação de informações sobre farmacovigilância bem como detetar e notificar todas as suspeitas de reações adversas graves, mesmo as já descritas; todas as suspeitas de reações adversas não descritas, ainda que não sejam graves bem como todas as suspeitas de aumento da frequência de reações adversas (graves e não graves).

Em caso de dúvida, qualquer caso de suspeita de reação adversa que preocupe o profissional de saúde deverá ser notificado. Só através de notificações por profissionais de saúde é possível manter um eficaz Sistema Nacional de Farmacovigilância.

6. Dispensa de Medicamentos

6.1 Dispensa com Receita Médica - Análise, Validação e Interpretação da Receita

As receitas médicas têm aspetos legais aos quais devem obedecer, mas também aspetos farmacêuticos e clínicos, sendo responsabilidade do farmacêutico a sua correta interpretação e validação. Quando confrontado com uma receita médica, o Farmacêutico deve adotar uma atitude crítica que lhe permita uma correta interpretação e avaliação no que se refere aos aspetos legais, administrativos, profissionais e científicos.

Se a receita for válida, segue-se a respetiva interpretação. Mais uma vez, o Farmacêutico deve assumir uma postura crítica perante a receita de forma a verificar a existência ou não de problemas relacionados com os medicamentos, a existência de interações entre os vários medicamentos da receita, ou outros já incluídos na terapêutica do utente.

Aquando da cedência, o Farmacêutico deve prestar todas as informações necessárias, para que haja uma correta utilização dos mesmos. Deve referir os seguintes aspetos: posologia e modo de administração, efeitos secundários e contraindicações mais frequentes, risco de interações, acondicionamento e prazo de validade. Obter um feedback por parte do utente é extremamente importante para garantir uma boa adesão à terapêutica e assegurar que a informação fornecida foi recebida corretamente.

Para finalizar o atendimento é realizada a impressão no verso da receita dos medicamentos cedidos e comparticipados, após introdução do código informático referente ao organismo do qual o utente é beneficiário, na maioria dos subsistemas. Alguns necessitam de uma outra cópia da receita quando possuem complementaridade. Carimba-se, o Farmacêutico e o utente, ou quem o representa, assinam em local próprio como forma de confirmar a cedência dos medicamentos e seus esclarecimentos. O programa informático, com base nas indicações dadas, faz a comparticipação calculando a percentagem a ser paga pelo utente sendo emitida uma fatura/recibo. Este processo é válido para dois dos três modelos de receita atualmente aceites na farmácia e pelo SNS (manual e eletrónica, ambas em papel). No decorrer do meu

estágio foi implementada a receita eletrónica sem papel que poderá ser apresentada de diversos modos: com o cartão do cidadão, telemóvel, correio eletrónico ou com a própria guia de tratamento, todos acompanhados dos respetivos códigos de acesso e pin de opção. Este modelo mostrou algumas vantagens, principalmente em minimização de erros e o simplificar do processo de atendimento. Permite também, como é óbvio, a diminuição de gastos com papel no SNS. Esta receita, estando numa fase inicial, requererá algumas melhorias, como por exemplo, a possibilidade de utilizar a receita quando há falha do sistema informático (a receita possui uns códigos QR para esse efeito mas a farmácia não possui aparelhos que consigam fazer a sua leitura)

6.2. Comparticipação

A maioria dos medicamentos cedidos na farmácia são parcialmente comparticipados pelo Sistema Nacional de Saúde e/ou outros organismos de Segurança Social (ADSE, ADM, SAMS, SAVIDA, entre outros).

As comparticipações são definidas em escalões com base num princípio de prioridade e necessidade terapêutica. Desta forma o regime geral de comparticipação é dividido em escalões tendo em conta critérios de essencialidade e justiça social. Determinados grupos especiais e patologias têm uma comparticipação acrescida por parte do Estado. Para esta comparticipação ser aplicada, o clínico deve mencionar o Despacho ou Portaria correspondente na receita, pois estes regimes especiais de comparticipação estão regulamentados em legislação própria.

Ainda para as farmácias aderentes ao Terceiro Protocolo da Diabetes, estas servem de intermediárias entre o Estado e os utentes aquando da cedência dos produtos abrangidos pelo mesmo, como sendo as tiras reativas para autocontrolo da glicemia capilar, seringas, agulhas e lancetas.

7. Informação e Documentação Científica

7.1 Biblioteca da farmácia e outros recursos de informação

Encontra-se estabelecida a documentação obrigatória de uma farmácia. No entanto, existem outros, que embora recomendados, não são obrigatórios, ficando ao critério do farmacêutico a sua aquisição. Fontes consideradas de acesso obrigatório no momento da cedência de medicamentos são o *Prontuário Terapêutico*; *Resumo das Características dos Medicamentos*, sendo que as fontes adicionais que são recomendadas na consulta em farmacoterapia incluem o *Martindale*, *The Extra Pharmacopeia*; *British National Formulary* e *Epocrates online* [7].

Como documentação complementar, a farmácia Montezelos encontra-se dotada de Prontuário Terapêutico, Simpósio Farmacêutico, Índice Nacional Terapêutico, Medicamentos não Prescritos – Aconselhamento Farmacêutico, Dossier Informativo do Espaço Animal, Publicações Periódicas, *Martindale*, Revistas diversas (Farmácia Distribuição, Mundo Farmacêutico, etc.), entre muitos outros.

O próprio sistema informático – SINFARMA 2000, constitui uma fonte de informação valiosíssima pois permite pesquisar rapidamente a classificação ATC do medicamento; conhecer, caso exista, o seu grupo homogêneo ou mesmo outras alternativas terapêuticas para a mesma finalidade e ainda pesquisar toda a informação científica para o dado medicamento. A sua atualização constante é uma mais-valia, o que assegura ainda mais a sua validade enquanto sistema.

8. Indicação Farmacêutica

8.1 Automedicação

Automedicação pode ser definida como a utilização de medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) de forma responsável sempre que se destine ao alívio e tratamento de queixas de saúde passageiras e sem gravidade, com a assistência ou aconselhamento opcional de um profissional de saúde. Só é aconselhável na prevenção e tratamento de sintomas e afeções que não necessitem de consulta médica. A automedicação deve ser realizada pelos consumidores sob a sua própria responsabilidade e iniciativa, sempre com a assistência conveniente do Farmacêutico e outros profissionais de saúde [7].

O Farmacêutico deve saber identificar e despistar situações passíveis de automedicação e pode mesmo dispensar MNSRM tendo em conta o estado do doente. Para tal, o farmacêutico tem o dever de obter informação que lhe permita avaliar corretamente o problema de saúde específico de cada doente e recorrer, sempre que necessário, aos protocolos de atuação na automedicação. É igualmente importante garantir a adesão ao tratamento, devendo este ser o mais simples possível, utilizando um número reduzido de especialidades farmacêuticas, com um esquema posológico simples e que não obrigue a muitas administrações diárias. Para além disso, a automedicação de um quadro clínico deve durar apenas alguns dias. Se não se verificarem melhorias significativas ou cura, o doente deve consultar o médico.

Não nos podemos esquecer, que existem determinados grupos de doentes que requerem cuidados especiais em que a cedência de MNSRM pode estar mesmo desaconselhada ou limitada a casos particulares. São exemplo disso as grávidas e mulheres a amamentar, lactentes, crianças, idosos, entre outros.

O Farmacêutico não é um mero comerciante, o Farmacêutico é um promotor de saúde e, como tal, a "venda de um medicamento pode passar pela não venda", sendo que, muitas

vezes, as medidas não farmacológicas podem resolver o problema apresentado, principalmente nos grupos de doentes referidos anteriormente.

8.2. Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde

Na Farmácia Montezelos são dispensados, para além de medicamentos, um vasto leque de outros produtos de saúde. É incontornável o sentimento de confiança que a farmácia transmite nos produtos que dispensa, por ser um local em que com cada produto vem associado um conselho, acompanhamento e preocupação com o bem-estar do utente.

- Produtos de Dermofarmácia e Cosmética: Este tipo de produtos é usado cada vez mais como adjuvantes terapêuticos e não só como cuidados essenciais diários. O Farmacêutico tem um importante papel no aconselhamento, indicação e acompanhamento destes produtos, o que faz com que seja do maior interesse a sua formação e atualização constante nesta área.

Na Farmácia Montezelos existem diferentes marcas de Dermocosmética, que na sua maioria seguem a mesma arrumação: por tipo de cuidado (ex. limpeza, hidratação, anti-envelhecimento), tipo de pele (ex. seca, mista ou oleosa) e problema específico (ex. acne, rosácea, manchas), possibilitando assim um melhor aconselhamento farmacêutico.

Durante o estágio, apercebi-me do défice de formação académica nesta área que se reveste de alguma complexidade dada a abrangência que comporta. As ações de formação que nos são facultadas ao longo do estágio, quer promovidas pelas marcas de dermocosmética, quer pela própria farmácia são uma mais-valia na supressão dessas lacunas.

- Produtos Dietéticos para Alimentação Especial e Infantil: este tipo de produtos destinam-se principalmente a pessoas com necessidades nutritivas especiais, como é o caso dos bebés e pessoas em que os processos naturais de assimilação e/ou metabolismo estão perturbados, nomeadamente os idosos.

-Produtos Fitoterapêuticos: Os produtos de fitoterapia mais procurados na Farmácia Montezelos são os laxantes e os produtos de emagrecimento. São também bastante procurados chás de diversas plantas e comprimidos à base de extratos naturais específicos. Nesta matéria o farmacêutico tem um importante papel na promoção do seu uso adequado, não indiscriminado, indicando não só o produto mais adequado a cada situação bem como um conjunto de hábitos de vida saudáveis que em paralelo contribuirão para a resolução do problema. É também importante intervir no sentido de alertar o utente para o facto de apesar de estes serem produtos "naturais" não são no entanto isentos de contra-indicações ou interações.

Embora exista a ideia generalizada que os produtos naturais são inócuos, não têm interações ou contra-indicações, sabemos que isso não é verdade. Cabe ao farmacêutico desmistificar essa ideia e fazer um aconselhamento adequado.

- Suplementos Nutricionais:

Cada vez mais a sociedade assume preocupações com a saúde e bem-estar surgindo os suplementos alimentares como uma espécie de solução fácil para atenuar e prevenir os desequilíbrios causados pelo *stress*, fadiga, má alimentação e outras agressões. Uns fornecendo um largo rol de vitaminas e minerais, outros mais ricos em antioxidantes específicos, com estimulantes ou ácidos gordos essenciais, a variedade é enorme e em constante ascensão. Apesar de não substituírem um regime alimentar completo e equilibrado, os suplementos alimentares podem ser uma ajuda ao bem-estar físico e mesmo psicológico dos utentes.

9. Cuidados de saúde prestados na farmácia

Na Farmácia Montezelos é realizada a determinação dos seguintes parâmetros bioquímicos e fisiológicos: Pressão Arterial, Colesterol Total, Triglicéridos, Glicemia Capilar e Gonadotrofina Coriónica Humana (teste de gravidez). A determinação de todos os parâmetros referidos é realizada no espaço de atendimento personalizado.

Pressão arterial: A Hipertensão Arterial afeta cerca de dois milhões de portugueses. Grande parte dos doentes com HTA é assintomática, pelo que esta doença é considerada como uma verdadeira epidemia silenciosa que tem como órgão alvo o coração, o cérebro e rim, para os quais é fator de risco major [8]

A Hipertensão Arterial é uma doença poligénica influenciada por fatores genéticos e/ou ambientais, cuja definição é puramente arbitrária [9].

A OMS considera que todo o indivíduo que apresente sustentadamente valores de pressão arterial acima de 140/90 mmHg, é hipertenso. Contudo os peritos reunidos no âmbito da Joint National Committes apontam como valores máximos desejáveis os de 120/80 mmHg, valores que não devem ser ultrapassados nos doentes coronários ou diabéticos [10, 11].

A HTA 1ª ou essencial, a mais comum, tem uma base genética evidentemente despertada por estilos de vida inadequados, tais como excesso de consumo de sal, excesso de peso, ingestão de bebidas alcoólicas e o sedentarismo. Salienta-se que a HTA constitui um problema de saúde pública e que ligeiros aumentos da tensão arterial podem elevar significativamente o risco de AVC e de DC, pelo que se torna necessário e imperioso a medição regular da tensão arterial [10].

Na Farmácia Montezelos a medição da Pressão Arterial é efetuada com um aparelho eletrónico, o esfigmomanómetro digital. A tensão arterial é avaliada no braço direito, livre de roupa apertada até à flexura do braço e é totalmente gratuita. Os utentes sentam-se durante alguns minutos para descansarem e a medição é feita posteriormente. Pede-se aos utentes

que não falem durante a avaliação para que o valor não seja alterado por esse facto. No final da medição os valores são registados em cartões apropriados que são dados aos utentes, sendo-lhes pedido que os tragam da próxima vez que venham medir a pressão arterial, ou os mesmos ficam guardados na farmácia para posteriores medições. Estes cartões são úteis aquando da consulta médica para este, com o nosso apoio, avaliar o evoluir da situação clínica e verificar se o doente está bem controlado dentro dos valores pretendidos.

Colesterol Total: O Colesterol plasmático, mais do que um simples fator de risco, é uma das principais causas das doenças cardiovasculares. Muito embora seja importante o conhecimento das duas frações que compõem o colesterol total, C-LDL e C-HDL, nos rastreios efetuados nas farmácias doseia-se, simplesmente, o Colesterol Total por ser uma das variáveis impostas para a determinação do Risco Cardiovascular Global.

Segundo as Guidelines mais recentes, os valores de Colesterol Total obtido em rastreios, como na farmácia, não devem ser superiores a 180 mg/dL. Com valores superiores torna-se necessário encaminhar o utente a um Laboratório de forma a determinar o perfil lipídico. A relação CT/C-HDL deve ser (5 para que o indivíduo tenha um risco cardiovascular moderado ou baixo [12].

A dosagem do Colesterol plasmático não exige que o indivíduo a rastrear esteja em jejum mas obriga a uma perfeita colheita da gota de sangue a analisar e a uma rigorosa determinação. O aparelho existente na Farmácia Montezelos é o ACCUTREND GCT, que avalia o colesterol capilar ocasional total, por picada no bordo lateral da polpa do dedo. A máquina funciona através de uma coloração colorimétrica. De alertar que antes de puncionar, para a correta limpeza do dedo se deve usar algodão com éter, pois o álcool, sendo uma molécula lipídica, pode interferir com o valor obtido.

Triglicéridos: Os Triglicéridos elevados são um fator de risco de doença cardiovascular tal como o colesterol, complementam a medição do colesterol no estabelecimento de um perfil lipídico, pelo que a sua determinação é fundamental como medida de controlo e para identificação precoce de indivíduos com risco de doença cardiovascular. E um parâmetro de grande relevância nos diabéticos.

A determinação dos Triglicéridos, na farmácia, é efetuada a partir de uma amostra de sangue capilar total, obtido facilmente por picada do dedo, no mesmo pressuposto e no mesmo aparelho da avaliação do Colesterol, mas as tiras de medição são diferentes e exige que o aparelho seja calibrado para tal.

Os níveis de Triglicéridos no plasma variam ao longo do dia, sendo afetados pela ingestão de alimentos. Assim, recomenda-se que a determinação deste parâmetro seja efetuada após um jejum de 12 a 14 horas e a abstinência de bebidas alcoólicas durante 24 horas. Os valores devem demonstrar ser inferiores a 150 mg/dL [13].

Glicemia: A Diabetes *Mellitus* é já hoje uma epidemia mundial e o número de casos continua a aumentar. É uma doença muito perigosa pelas complicações que arrasta. O Diagnóstico precoce da doença pode atenuar ou evitar algumas complicações e o diagnóstico em fase de pré-diabetes pode mesmo impedir o aparecimento da doença. Por este facto, revela-se de extrema importância o rastreio efetuado na farmácia, instituição próxima do doente, tanto para deteção de eventuais suspeitos, como para controlo de doentes.

A maioria dos casos de Diabetes Mellitus é do tipo 2. O rastreio diz respeito a este tipo. O rastreio nas pessoas com um IMC ≥ 25 deve iniciar-se pelos 45 anos. A idade terá que ser mais baixa se ao excesso de peso ou obesidade, sobretudo abdominal, se associar algum fator de risco de DM T 2: história familiar de DM T 2; grande sedentarismo; se previamente já se identificaram situações de Anomalia Glicémica em jejum ou Tolerância Diminuída à Glucose; Diabetes gestacional; mães de recém-nascidos com peso $> 4\text{Kg}$; HTA ($> 140/90$ mmHg); Colesterol HDL < 35 mg/dL e/ou TG > 250 mg/dL; síndrome de ovário poliquístico e história de doença vascular [14]

A glicemia em jejum (8 horas) é o teste recomendado. Dado que os aparelhos de leitura estão calibrados para glicemias plasmáticas venosas, pode realizar-se no sangue capilar obtido por picada do dedo.

Dado que, recentemente, a DMT2 também passou a ser uma patologia da criança a do adolescente, também estes devem ser rastreados.

Segundo a Sociedade Portuguesa de Diabetologia, os valores desejáveis de glicemia em jejum encontrar-se-ão entre 80-110 mg/dL, e os valores de glicemia pós-prandial entre 120-140 mg/dL [14].

Ainda no âmbito de outras atividades desempenhadas na farmácia, procedi ainda à troca de seringas, dentro da campanha de troca gratuita de seringas.

10. Contabilidade e gestão

O fecho mensal de faturação é feito no último dia de cada mês, no qual se fecham todos os lotes completos de cada organismo (o último lote poderá não estar completo mas deverá ser também fechado). A fatura deverá apresentar os dados de faturação assim como o nome, morada e NIF da farmácia. São enviados o original, duplicado e triplicado, devidamente carimbados e assinados. Para cada lote é impresso um resumo, do qual são enviadas 3 cópias, e um verbete. Assim, combina-se, por cada lote, o conjunto de receitas do respetivo lote com três resumos, um verbete e três faturas. Estes conjuntos são acondicionados em caixas ou envelopes de maneira a ser enviados para os respetivos organismos de maneira a serem conferidas. Quando são detetados erros nas receitas, procede-se à devolução das mesmas à farmácia para a sua correção e para que o valor da participação possa ser devolvida.

11. Considerações finais

Com a finalização deste estágio muitas foram as conclusões retiradas. O farmacêutico é geralmente o profissional de saúde mais acessível, é muitas vezes procurado pelo utente antes de qualquer consulta médica, sendo este um fator de responsabilidade para o farmacêutico que deve avaliar a situação e atuar no sentido de resolver situações que estão ao alcance da sua formação ou encaminhar o utente para o médico. Outro aspeto importante relaciona-se com o facto de o farmacêutico ser o último profissional de saúde a contactar com o utente antes de este iniciar a sua terapêutica, cabendo-lhe esclarecê-lo das dúvidas relativas ao papel do medicamento na sua doença e da forma como deve ser utilizado, zelando para que se proceda a uma utilização racional e segura do medicamento. Assim e acima de tudo, o farmacêutico deve considerar a pessoa do doente, a sua saúde e o seu bem-estar, jamais colocando os seus interesses pessoais e/ou comerciais acima da garantia de um tratamento de qualidade, seguro e eficaz.

Quando estive a realizar o estágio observacional confesso que fiquei assustado: a minha vida vai ser isto? Pensei eu. Mas agora deparei-me com uma realidade bastante diferente. Graças às pessoas que me acolheram que tudo ganhou sentido e me apercebi da importância que esta profissão tem, e que eu eventualmente irei ter. No princípio, notei bastante desconfiança por parte dos utentes em relação a mim, novo e inexperiente. Mas encheu-me de orgulho quando me deparei que esses mesmos utentes começaram a olhar para mim como alguém em quem confiavam e com quem podiam contar. A eles, também, um agradecimento por todos os votos de boa sorte que me desejaram.

Acaba assim uma longa etapa da minha vida, com o desejo de no futuro me tornar o melhor profissional possível, utilizando para isso todos os conhecimentos e valores que incutiram tanto no curso como no estágio e, para assim poder dignificar da melhor maneira a profissão farmacêutica.

11. Bibliografia

- [1] Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de Agosto alterado pelo Decreto-Lei n.º 171/2012, de 1 de Agosto
- [2] Decreto-Lei no 95/2004 de 22 de Abril
- [3] Portaria 594/2004 de 2 de Junho
- [4] Portaria nº 769/2004, de 1 de Julho
- [5] Ordem dos Farmacêuticos. (OF) Novo estatuto da OF; *available from:* http://www.ordemfarmaceuticos.pt/scid/ofWebInst_09/defaultArticleViewOne.asp?categoryID=1492&articleID=9895
- [6] Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos
- [7] Santos, H. J., et al.. - Boas Práticas Farmacêuticas para a Farmácia Comunitária. 3ª Ed. Conselho Nacional da Qualidade, Ordem dos Farmacêuticos, Junho de 2009
- [8] Fundação Portuguesa de Cardiologia. “Hipertensão” *available from:* <http://www.fpcardiologia.pt/saude-do-coracao/factores-de-risco/hipertensao/>
- [9] JE Krieger, EM Krieger, “Hipertensão Arterial” *Ciência Hoje*, vol 18(103), pp 24-26, 1995
- [10] Organização Mundial de Saúde, “Prevention of Cardiovascular Disease Guidelines for assessment and management of cardiovascular risk”, 2007
- [11] Joint National Committee, “Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure”, 2003
- [12] JR Keaneym F John, GD. Curfman, JA Jarcho. "A pragmatic view of the new cholesterol treatment guidelines." *New England Journal of Medicine* vol 370(3), pp 275-278, 2014
- [13] The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS), “ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias”, *Eur Heart J*, vol 32, pp 1769-1818, 2011
- [14] Sociedade Portuguesa de Diabetologia “Definição, Diagnóstico e Classificação da Diabetes Mellitus” *available from:* <http://www.spd.pt/index.php/grupos-de-estudo-mainmenu-30/classificacao-da-diabetes-mellitus-mainmenu-175>