

Universidade de Lisboa

Faculdade de Farmácia



**CARACTERIZAÇÃO DA PRESCRIÇÃO E DO
CONSUMO DE ANTICOAGULANTES ORAIS**

Ana Sofia França Fernandes Pereira

Dissertação de Mestrado

Dissertação de Mestrado orientada pela
Professora Doutora Sofia de Oliveira Martins

Mestrado em Farmacoterapia e Farmacoepidemiologia

2017

Universidade de Lisboa

Faculdade de Farmácia



**CARACTERIZAÇÃO DA PRESCRIÇÃO E DO
CONSUMO DE ANTICOAGULANTES ORAIS**

Ana Sofia França Fernandes Pereira

Dissertação de Mestrado

Dissertação de Mestrado orientada pela
Professora Doutora Sofia de Oliveira Martins

Mestrado em Farmacoterapia e Farmacoepidemiologia

2017

Resumo

As Doenças Cardiovasculares (DCV) constituem uma das principais causas de morte em Portugal e, apesar de existir atualmente uma forte evidência de que a anticoagulação oral reduz o risco tromboembólico, mais de metade dos doentes com Fibrilhação Auricular (FA), elegíveis para a toma de anticoagulação oral, não estão a ser medicados.

A varfarina apesar de estar associada a um elevado risco de hemorragias, de apresentar muitas interações medicamentosas e de requerer uma avaliação periódica da Razão Normalizada Internacional (INR), continua a ser o Anticoagulante Oral (ACO) melhor conhecido, com início e duração de ação previsíveis, com antídoto específico em caso de hemorragia e o mais prescrito e consumido no nosso país.

No entanto tem-se verificado um consumo crescente dos novos ACO, principalmente desde o ano de 2015, em que foi alargada a participação do rivaroxabano, dabigatrano e apixabano para novas indicações terapêuticas. Estes apresentam como vantagens maior comodidade posológica, uma larga margem terapêutica e previsibilidade do efeito anticoagulante. Contudo, ainda não dispõem nem de testes laboratoriais padronizados para avaliar a sua atividade, nem de antídotos específicos em caso de hemorragia.

Com o objetivo de caracterizar a prescrição e o consumo de ACO realizaram-se dois estudos. No primeiro caracterizou-se a evolução da prescrição e do consumo de ACO, no período de 2012 a 2015, em Portugal Continental, através da análise de uma base de dados relativa ao consumo de ACO em ambulatório. No segundo estudo caracterizou-se o consumo de ACO numa amostra não aleatória de utentes de Farmácias Comunitárias do Distrito de Setúbal, mediante a realização de inquéritos aos utentes que adquiriam ACO com receita médica. No primeiro estudo verificou-se que o consumo de ACO cresceu de forma significativa em Portugal Continental, tendo sido a varfarina o ACO mais consumido e o rivaroxabano o que registou uma maior evolução. No segundo estudo verificou-se que o ACO mais consumido foi a varfarina, mesmo nos doentes com idade mais avançada. Constatou-se que metade dos utentes que mudaram de ACO tinham estado a tomar a varfarina, sugerindo uma transferência de prescrição para os novos ACO, sendo que destes o dabigatrano foi o mais prescrito.

O aumento do consumo da terapêutica anticoagulante oral permite inferir que se está a assistir a uma melhor prevenção, controlo e tratamento das doenças tromboembólicas em Portugal.

Palavras-chave: Doenças Tromboembólicas; Anticoagulantes Orais; Varfarina; Dabigatrano; Rivaroxabano.

Abstract

Cardiovascular Diseases (CVD) are one of the main causes of death in Portugal and although there is strong evidence that oral anticoagulation reduces thromboembolic risk, more than half of patients with atrial fibrillation (AF), eligible for oral anticoagulation, are not being medicated.

Despite warfarin being associated with a high risk of hemorrhage, having many interactions and requiring a periodic evaluation of the International Normalized Ratio (INR), it is still the best known Oral Anticoagulant (OAC), with predictable onset and duration of action, with specific antidote in case of bleeding, and the most prescribed and consumed in our country.

However, there has been an increase in the use of new OAC, especially since 2015, when rivaroxaban, dabigatran and apixaban were approved for new therapeutic indications. These have some advantages, such as, fixed and convenient dosing regimens, wide therapeutic window and predictable anticoagulant response. However, they do not have a standardized laboratory test to evaluate their activity and lack a specific antidote.

Two studies were carried out to characterize the use and prescription of OAC. The first one, between 2012 and 2015, in Continental Portugal, used the analysis of a database relating to the use of OAC by outpatients, to characterize the use and prescription of OAC. The second study based its findings on a non-random sample of users of Community Pharmacies, in the District of Setubal. In order to characterize the consumption of OAC, users who purchased these drugs with medical prescription answered a survey. The first study indicated a significant increase in the use of OAC in Portugal. Warfarin was the most consumed and rivaroxaban was the new OAC with the best evolution. The second study indicated that warfarin was the most consumed, even by older age patients. Half of the patients that changed OAC had been taking warfarin, suggesting a transfer of prescription for the new OAC, of which dabigatran is the most prescribed.

The increase of OAC consumption allows us to infer that better prevention, control and treatment of thromboembolic diseases are being observed in Portugal.

Keywords: Thromboembolic Diseases; Oral Anticoagulants; Warfarin; Dabigatran; Rivaroxaban

Agradecimentos

Aos utentes e às equipas das Farmácias Comunitárias que aceitaram participar no estudo, em especial a todos os colegas das Farmácias Centro Farmacêutico e Nova Montijo, agradeço a disponibilidade e a inestimável colaboração para a realização de um dos estudos da presente Dissertação de Mestrado.

Ao Infarmed agradeço a disponibilização da base de dados sobre o consumo de anticoagulantes orais em ambulatório, no período de 2012 a 2015, em Portugal Continental, essencial para a realização da presente Dissertação de Mestrado.

Agradeço à proprietária da Farmácia Centro Farmacêutico, Dra. Ana Rita Pereira, todo o apoio prestado, que foi fundamental para concluir o Curso Pós Graduado de Especialização em Farmacoterapia e Farmacoepidemiologia e a presente Dissertação de Mestrado.

À Prof. Dra. Sofia de Oliveira Martins agradeço a preciosa tutoria e disponibilidade. O meu mais sincero agradecimento por não ter desistido de mim e me ter sempre feito acreditar que era possível superar as adversidades.

À Dra. Catarina Sousa, Médica Cardiologista, agradeço a orientação no vasto mundo das doenças cardiovasculares.

Por último, mas não menos importante, um agradecimento muito especial:

Ao meu marido Ricardo, por me motivar diariamente e nunca me ter deixado desistir;

Ao meu filho Bernardo, pela fonte de inspiração e de motivação;

Aos meus pais, Elsa e Franco, pelos valores transmitidos ao longo da minha vida, que foram fundamentais para me definir enquanto pessoa e que pautam a minha vida pessoal e profissional;

À minha irmã Rita, pela amizade, pela paciência e por ter sempre uma palavra a dizer;

À minha sogra Dulce, pelo apoio incondicional nesta importante etapa da minha vida;

À restante família e amigos que não mencionei, mas que de alguma forma estiveram presentes, agradeço o apoio, o incentivo, a paciência e a amizade.

Índice Geral

Resumo	iii
Abstract	iv
Agradecimentos	v
Índice Geral.....	vi
Índice de Figuras.....	viii
Índice de Tabelas	ix
Lista de Abreviaturas.....	x

Capítulo 1 – Introdução.....	1
1.1. Hemostase	4
1.1.1. Vasoconstrição	5
1.1.2. Agregação Plaquetária	5
1.1.3. Coagulação Sanguínea	6
1.1.4. Mecanismos de Regulação.....	8
1.2. Principais Indicações Terapêuticas Para a Anticoagulação Oral	8
1.2.1. Fibrilhação Auricular	8
1.2.2. Tromboembolismo Venoso	11
1.2.3. Próteses Valvulares.....	14
1.3. Fármacos Anticoagulantes Orais.....	15
1.3.1. Antagonistas da Vitamina K.....	16
1.3.1.1. Varfarina	17
1.3.1.2. Acenocumarol.....	23
1.3.2. Inibidores Diretos da Trombina	25
1.3.2.1. Dabigatran	26
1.3.3. Inibidores Diretos do Fator Xa	32
1.3.3.1. Rivaroxabano.....	32
1.3.3.2. Apixabano.....	37

Capítulo 2 - Caracterização da Prescrição e do Consumo de Anticoagulantes Orais em Portugal Continental, em Regime de Ambulatório, no Período de 2012 a 2015.....	45
2.1. Introdução	46
2.2. Objetivo Geral e Objetivos Específicos.....	49
2.3. Materiais e Métodos	50
2.3.1. Tipo de Estudo	50
2.3.2. Local do Estudo.....	50

2.3.3. População Alvo.....	50
2.3.4. Tratamento Estatístico	51
2.4. Resultados	51
2.5. Discussão de Resultados	62
Capítulo 3 - Caracterização do Consumo de Anticoagulantes Orais numa Amostra Não Aleatória de Utentes de Farmácias Comunitárias do Distrito de Setúbal	68
3.1. Introdução	69
3.2. Objetivo Geral e Objetivos Específicos.....	70
3.3. Materiais e Métodos	70
3.3.1. Tipo de Estudo	70
3.3.2. Local do Estudo.....	70
3.3.3. População Alvo.....	71
3.3.4. Critérios de Inclusão	71
3.3.5. Dimensão da Amostra	71
3.3.6. Variáveis Estudadas	71
3.3.7. Recolha de Informação.....	72
3.3.8. Tratamento Estatístico	72
3.3.9. Questões Éticas.....	73
3.4. Resultados	73
3.5. Discussão de Resultados	80
Capítulo 4 - Considerações Finais e Perspetivas Futuras.....	89
Capítulo 5 - Referências Bibliográficas	94
Capítulo 6 - Anexos	105

Índice de Figuras

Figura 1. Cascata de Coagulação.	7
Figura 2. Evolução das DDD consumidas nos subgrupos terapêuticos anti-hipertensores, antilipídicos, anticoagulantes e antitrombóticos, em Portugal Continental, de 2009 a 2013.	16
Figura 3. Consumo de anticoagulantes orais em Portugal Continental, no período de 2012 a 2015, em número de embalagens.	53
Figura 4. Consumo de anticoagulantes orais em Portugal Continental, no período de 2012 a 2015, em DDD.	53
Figura 5. Consumo de anticoagulantes orais, no período de 2012 a 2015, por Região de Saúde, em número de embalagens.	54
Figura 6. Consumo de anticoagulantes orais, no período de 2012 a 2015, por Região de Saúde, em DDD.	56
Figura 7. Evolução do consumo dos ACO em número de embalagens, no período de 2012 a 2015, por Região de Saúde.	57
Figura 8. Evolução do consumo dos anticoagulantes orais, em DDD, no período de 2012 a 2015, por Região de Saúde.	61
Figura 9. Anticoagulante oral utilizado.	76
Figura 10. Anticoagulante oral utilizado de acordo com a idade.	76
Figura 11. Frequência da toma do anticoagulante oral de acordo com a doença diagnosticada.	77
Figura 12. Frequência dos efeitos adversos sentidos de acordo com o anticoagulante oral utilizado.	79

Índice de Tabelas

Tabela 1. Principais interações medicamentosas registadas com a toma de varfarina.....	21
Tabela 2. Quadro resumo das principais indicações terapêuticas aprovadas, contraindicações e as principais vantagens e desvantagens dos vários anticoagulantes orais.	43
Tabela 3. Consumo de anticoagulantes orais em Portugal Continental, de 2012 a 2015, em número de embalagens.....	51
Tabela 4. Consumo de anticoagulantes orais em Portugal Continental, de 2012 a 2015, em DDD.	52
Tabela 5. Consumo total de anticoagulantes orais em Portugal Continental, de 2012 a 2015, por Região de Saúde, em número de embalagens.....	54
Tabela 6. Consumo total de anticoagulantes orais em Portugal Continental, de 2012 a 2015, por Região de Saúde, em DDD.	55
Tabela 7. Consumo de varfarina, em número de embalagens, por Região de Saúde.	58
Tabela 8. Consumo de acenocumarol, em número de embalagens, por Região de Saúde.	59
Tabela 9. Consumo de dabigatrano, em número de embalagens, por Região de Saúde.	59
Tabela 10. Consumo de rivaroxabano, em número de embalagens, por Região de Saúde.	60
Tabela 11. Consumo de apixabano, no período de 2012 a 2015, por Região de Saúde.	60
Tabela 12. Caracterização Sociodemográfica da amostra.....	74
Tabela 13. Caracterização das doenças diagnosticadas na amostra.	75
Tabela 14. Relação entre o anticoagulante oral utilizado e as doenças diagnosticadas na amostra.	77

Lista de Abreviaturas

AAS	Ácido Acetilsalicílico
ACO	Anticoagulantes Orais
AINE	Anti-Inflamatórios Não Esteroides
AIT	Acidente Isquémico Transitório
aPTT	Tempo de Tromboplastina Parcial ativada
ATC	Classificação "Anatômica-Terapêutica-Química"
AUC	Área Sob a Curva
AVC	Acidentes Vasculares Cerebrais
AVK	Antagonistas da Vitamina K
CCF	Centro de Conferência de Faturas
CLCr	Depuração da Creatinina
DCV	Doenças Cardiovasculares
DDD	Dose Diária Definida
DM	Diabetes <i>Mellitus</i>
dTT	Tempo de Trombina diluído
EAM	Enfarte Agudo do Miocárdio
ECT	Tempo de Coagulação de Ecarina
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EP	Embolismo Pulmonar
EUA	Estados Unidos da América
EUM	Estudo de Utilização de Medicamentos
FA	Fibrilhação Auricular
FT	Fator Tecidual
FP	Fator plaquetário
FXa	Fator Xa
HBPM	Heparinas de Baixo Peso Molecular
HTA	Hipertensão Arterial
INFARMED	Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento
INR	Razão Normalizada Internacional
L.V.T.	Lisboa e Vale do Tejo
OMS	Organização Mundial de Saúde
PT	Tempo de Protrombina
RCM	Resumo das Características do Medicamento
SCA	Síndrome Coronária Aguda
SNS	Serviço Nacional de Saúde
TEV	Tromboembolismo Venoso
TT	Tempo de Trombina
TVP	Trombose Venosa Profunda
VIH	Vírus da Imunodeficiência Humana

Capítulo 1 – Introdução

As DCV são um conjunto de doenças que afetam o coração e os vasos sanguíneos e incluem as doenças cardíaca coronária, cerebrovascular, arterial periférica, cardíaca reumática e cardiopatia congénita, bem como, a Trombose Venosa Profunda (TVP) e a Embolia Pulmonar (EP). As formas mais comuns de manifestação de DCV são o Enfarte Agudo do Miocárdio (EAM) e o Acidente Vascular Cerebral (AVC), que são eventos agudos, causados principalmente por bloqueios que impedem o sangue de fluir até ao coração e ao cérebro. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), as DCV constituem a principal causa de morte a nível mundial, estimando-se que 17,5 milhões de pessoas morreram em 2012 por este motivo, representando 31% de todas as mortes globais (WHO, 2016). Em Portugal, ainda que se esteja a assistir a uma diminuição das DCV, estas continuam a ser a principal causa de morte, representando 29,5% de todas as mortes globais, justificando que se mantenham no topo das prioridades do planeamento em saúde (Ferreira et al., 2016).

Apesar dos avanços no diagnóstico e tratamento das doenças tromboembólicas, estas continuam a representar uma das principais causas de morbilidade e mortalidade a nível mundial (NHS, 2007; Silva, 2012). Estima-se que a incidência do Tromboembolismo Venoso (TEV), que inclui a TVP e a EP, seja de 56 a 160 por 100.000 pessoas/ano (East & Wakefield, 2010). Tendo por base os dados do Estudo ENDORSE (*Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting*) para Portugal, concluiu-se que existe uma elevada prevalência de doentes em risco de TEV, uma vez que mais de metade dos doentes internados estão em risco de TEV e menos de dois terços estão a receber a profilaxia adequada (França et al., 2011).

Com a realização do estudo FAMA, Bonhorst et al. (2010) determinaram numa amostra representativa da população portuguesa, com 40 ou mais anos, que a prevalência da FA em Portugal era de 2,5% e que tinha tendência a aumentar com a idade. Caldeira et al. (2014) estudaram a prevalência da anticoagulação oral em doentes com FA em Portugal e concluíram que era de apenas 40%. Apesar da evidência e das recomendações em relação ao benefício da terapêutica anticoagulante na redução do risco tromboembólico nos doentes com FA, mais de metade da população em risco não se encontra medicada.

Existe atualmente uma evidência sólida de que a anticoagulação oral reduz o risco de eventos tromboembólicos (Caldeira et al., 2014). Durante vários anos a terapêutica anticoagulante centrou-se nas heparinas e nos ACO designados de Antagonistas da Vitamina K (AVK), que são atualmente utilizados por milhões de doentes em todo o mundo. Os AVK durante muitas décadas foram os únicos medicamentos ACO disponíveis para uso clínico na prevenção primária e secundária de eventos tromboembólicos venosos e arteriais. Apesar da elevada eficácia em muitos contextos, apresentam importantes limitações

resultantes do lento início de ação farmacológica, da estreita janela terapêutica, do metabolismo variável e dependente do citocromo P450, da resposta condicionada por fatores genéticos, do risco potencial de complicações hemorrágicas e das múltiplas interações com alimentos e medicamentos (NHS, 2007; Silva, 2012; Ageno et al., 2012).

A procura pelo anticoagulante ideal levou à descoberta de novas moléculas, algumas das quais já se encontram em fase adiantada de investigação e outras já estão aprovadas e comercializadas para algumas indicações terapêuticas. O rivaroxabano e apixabano (inibidores diretos e seletivos do fator Xa) e o dabigatrano (inibidor direto da trombina) são os fármacos mais estudados, estando já aprovados e recomendados em Portugal para várias indicações terapêuticas. Estes fármacos apresentam-se como mais vantajosos que os AVK, na medida em que dispõem de uma maior comodidade posológica, de uma larga margem terapêutica, de seletividade do mecanismo de ação e previsibilidade do seu efeito anticoagulante, dispensando por isso a monitorização laboratorial da coagulação e apresentando baixo potencial de interações medicamentosas e alimentares. Contudo, apresentam alguns inconvenientes que se encontram por resolver, nomeadamente limitações na avaliação da sua atividade, a falta de testes laboratoriais padronizados e a inexistência de antídotos específicos em casos de hemorragias (Silva, 2012; Reis, 2010; Infarmed, 2012; Macedo, 2006).

A pertinência do presente trabalho reside na importância de conhecer o impacto que a introdução dos novos ACO teve na prescrição e no consumo de ACO, quer por questões de segurança, de adesão ou de monitorização da terapêutica. A questão de investigação que se colocou com a realização do presente trabalho foi: como se caracteriza o padrão de prescrição e de consumo dos ACO, tendo em conta a introdução dos novos ACO no mercado?

O trabalho de investigação tem como objetivos caracterizar a evolução do consumo de ACO em Portugal Continental, em regime de ambulatório no período de 2012 a 2015 e caracterizar o consumo de ACO, numa amostra não aleatória de utentes de Farmácias Comunitárias do Distrito de Setúbal, através da realização de um estudo exploratório.

A presente Dissertação de Mestrado encontra-se estruturada em 6 Capítulos. No primeiro Capítulo apresenta-se a Introdução ao tema em estudo, onde se descreve o processo de hemostase, se caracterizam as principais indicações terapêuticas dos ACO e se apresentam os ACO que se encontram comercializados em Portugal à data da realização do trabalho de investigação. No Capítulo 2 apresenta-se o estudo de “Caracterização da prescrição e consumo de anticoagulantes orais em Portugal Continental, em regime de ambulatório no período de 2012 a 2015” e no Capítulo 3 apresenta-se o estudo de “Caracterização do

consumo de anticoagulantes orais numa amostra não aleatória de utentes de Farmácias comunitárias do Distrito de Setúbal”. No quarto Capítulo tecem-se as considerações finais da presente Dissertação de Mestrado e apresentam-se as perspetivas futuras. No Capítulo 5 são apresentadas as referências bibliográficas para a elaboração da presente Dissertação e no sexto capítulo encontram-se os anexos.

1.1. Hemostase

Os vasos intactos possuem uma série de mecanismos ativos que visam manter a coagulação num estado de repouso. O endotélio saudável expressa ecto-ADPase (CD39) e produz prostaciclina e óxido nítrico, que tendem a bloquear a adesão plaquetária e a manter ativos os mecanismos anticoagulantes (Key et al., 2009).

A hemostase é essencial para proteger a integridade da vasculatura e consiste na ação de controlar uma hemorragia após o comprometimento de um vaso sanguíneo, num equilíbrio dinâmico entre os componentes das paredes dos vasos sanguíneos, as plaquetas, as proteínas plasmáticas e os sistemas de coagulação (Seeley, 2005; Macedo, 2006, Key et al., 2009). Os mecanismos hemostáticos fisiológicos são mais eficazes no tratamento de lesões em pequenos vasos, uma vez que são estes a fonte mais comum de hemorragias no quotidiano (Vander, 2001).

A hemostase desempenha assim um papel fundamental no equilíbrio entre a hemorragia e a coagulação sanguínea. As alterações nas paredes dos vasos sanguíneos, na velocidade do fluxo sanguíneo e nos fatores de coagulação do sangue, conhecidas no seu conjunto por tríade de *Virchow*, podem conduzir à formação de coágulos sanguíneos (Wood & Fitzpatrick, 2010).

Com o objetivo de parar uma hemorragia e evitar a perda excessiva de sangue podem desencadear-se três processos: a vasoconstrição (resposta vascular), a formação de agregados plaquetários (hemostase primária) e a coagulação (hemostase secundária) (Seeley, 2005; Macedo, 2006, Key et al., 2009). A hemostase pode ser assim dividida em duas grandes etapas: a hemostase primária, que se caracteriza pela formação de um tampão plaquetário no local lesado e que é de extrema importância para uma primeira contenção da hemorragia; e a hemostase secundária, que envolve o sistema de coagulação plasmático, cuja ação culmina na produção de fibrina. Esta fortalece o tampão hemostático primário, permitindo que a hemorragia estanque (Seeley, 2005; Macedo, 2006, Key et al., 2009).

1.1.1. Vasoconstrição

A primeira resposta a uma lesão é a vasoconstrição. Esta envolve uma resposta central, resultante de mecanismos reflexos, pela libertação de catecolaminas e uma resposta local, pela redução do calibre do vaso, que diminui o fluxo sanguíneo no local da lesão, pela libertação de endotelinas, que são fortes vasoconstritores derivados das células endoteliais. A contração do músculo liso da parede de um vaso sanguíneo e a consequente redução de calibre do mesmo, origina um possível encerramento temporário e imediato do vaso, que por vezes é suficiente para parar a hemorragia ao nível nas arteríolas. O mecanismo de vasoconstrição consiste numa resposta de curta duração, que para além da diminuição do fluxo sanguíneo na área afetada, ao pressionar as paredes endoteliais facilita as reações enzimáticas nos processos de coagulação e agregação plaquetária (Plaisier, 2001; Vander, 2001).

1.1.2. Agregação Plaquetária

Em vasos de calibre superior entram em ação outros processos, como a agregação plaquetária, que consiste na acumulação de plaquetas que encerraram pequenas roturas nos vasos sanguíneos (Seeley, 2005; Macedo, 2006).

Devido a uma lesão vascular, as plaquetas circulantes rapidamente aderem umas às outras e à parede do vaso sanguíneo. A adesão das plaquetas é mediada pelo fator de *Von Willebrand*, que consiste numa grande proteína multimérica presente no plasma e na matriz extracelular da parede do vaso subendotelial e que facilita a adesão, por atuar como uma ponte entre o subendotélio exposto e a membrana das plaquetas, proporcionando uma resistência suficiente para suportar os níveis elevados de tensão de cisalhamento, que tenderiam a destacá-las com o fluxo de sangue. A adesão plaquetária é também facilitada pela ligação direta ao colagénio subendotelial, através de recetores específicos de membrana de colagénio das plaquetas (Fauci et al., 2008; Plaisier, 2001; Vander, 2001).

A adesão plaquetária resulta numa subsequente ativação e agregação plaquetária. Este processo é melhorado e amplificado por: mediadores humorais no plasma (ex. epinefrina, trombina); mediadores libertados a partir da ativação das plaquetas (ex. difosfato de adenosina, serotonina); e mediadores da matriz extracelular da parede do vaso, que entram em contacto com as plaquetas aderentes (ex. colagénio, fator de *Von Willebrand*). As plaquetas ativadas libertam conteúdos que promovem ainda mais a agregação e inibem os fatores anticoagulantes naturais das células endoteliais. Durante a agregação das plaquetas (interação plaquetas-plaquetas) são recrutadas da circulação plaquetas adicionais para o local da lesão vascular, conduzindo à formação de um tampão oclusivo de plaquetas. O

tampão de plaquetas é ancorado e estabilizado por uma malha de fibrina, que sela o vaso sanguíneo (Fauci et al., 2008; Plaisier, 2001; Vander, 2001).

1.1.3. Coagulação Sanguínea

Os mecanismos de vasoconstrição e agregação plaquetária são insuficientes quando um vaso sanguíneo está gravemente danificado. Nestes casos dá-se início à coagulação do sangue, com a formação de coágulos que consistem numa rede de fibrina que retém células sanguíneas, plaquetas e fluídos, resultante de um processo de ativação sequencial de vários fatores presentes no sangue no estado inativo (Seeley, 2005; Macedo, 2006).

A formação dos coágulos sanguíneos está dependente de um conjunto de fatores de coagulação, que consistem em proteínas que estão normalmente presentes no plasma na forma inativa e que após uma lesão num vaso são ativadas para a formação de trombina em quantidades suficientes para a conversão do fibrinogénio em fibrina e consequente formação de um coágulo. Esta ativação consiste num processo complexo, que pode ser dividido em três fases principais: a fase 1, que consiste na formação da protrombinase, sendo que dependendo da formação desta podem ocorrer duas vias de coagulação distintas: a via de coagulação extrínseca e a via de coagulação intrínseca; a fase 2, onde ocorre a conversão da protrombina em trombina por ação da protrombinase; e a fase 3 que consiste na conversão do fibrinogénio solúvel em fibrina insolúvel, por ação da trombina (Seeley, 2005, Macedo, 2006; Fauci et al., 2008).

Conforme pode ser observado na Figura 1, na via de coagulação intrínseca todos os elementos necessários estão presentes no sangue e a coagulação tem início quando o endotélio é lesado e coloca em contacto o colagénio do tecido conjuntivo (que se encontra abaixo do tecido endotelial do vaso) com o sangue. Quando o fator XII do plasma entra em contacto com o colagénio é ativado e estimula o fator XI, que por sua vez ativa o fator IX. Quando este é ativado liga-se ao fator VIII, aos fosfolípidos plaquetários e aos iões Ca^{2+} para ativar o fator X. Na superfície das plaquetas o fator X ativado, o fator V, os fosfolípidos plaquetários e os iões Ca^{2+} formam um complexo que dá origem à protrombinase (Seeley, 2005; Macedo, 2006).

Na via de coagulação extrínseca a coagulação é desencadeada por fatores químicos que são extrínsecos ao sangue, na qual os tecidos lesados libertam, na superfície dos tecidos endoteliais expostos, Fator Tecidual (FT), fator III ou tromboplastina, fator VII e Ca^{2+} . O FT na presença de iões Ca^{2+} forma um complexo com o fator VII, que vai ativar o fator X. Por combinação do fator X ativado, do fator V, dos fosfolípidos plaquetários e dos iões Ca^{2+} forma-se protrombinase à superfície das plaquetas (Seeley, 2005; Fauci et al., 2008).

Conforme pode ser observado na Figura 1, as duas vias convergem ao nível da ativação do fator X. Na fase 2, a protrombina é convertida em trombina por ação da protrombinase e durante a fase 3 o fibrinogénio, por ação da trombina, é convertido em fibrina, que é uma proteína insolúvel, formando-se assim a rede fibrosa do coágulo. A trombina estimula também a ativação do fator XIII, que é necessário para estabilizar o coágulo (Seeley, 2005; Macedo, 2006).

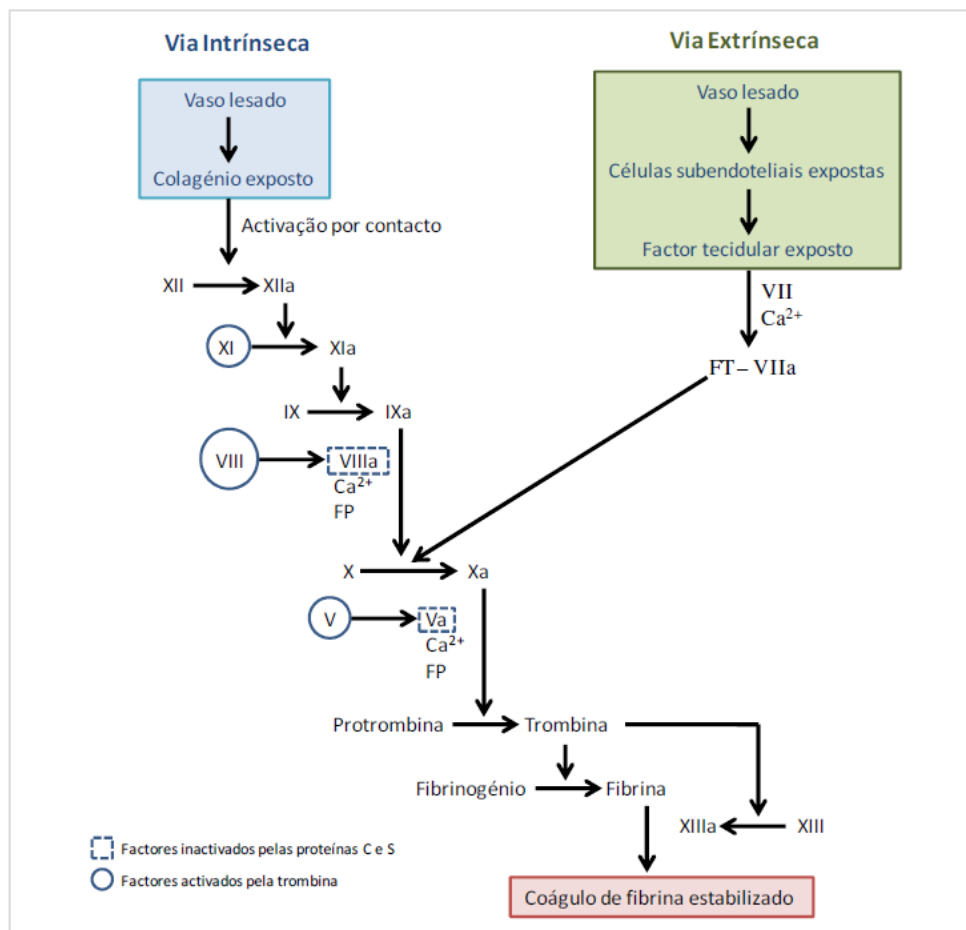


Figura 1. Cascata de Coagulação (Fonte: Oliveira, 2012).

Legenda: Fatores de coagulação na forma inativa – V, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII; Fatores de coagulação na forma ativa – Va, VIIa, VIIIa, IXa, Xa, XIIa, XIIIa; FP - Fator plaquetário; FT – Fator Tecidual

Denote-se que embora tradicionalmente se considerem as duas vias distintas para formação de um coágulo, o complexo FT-VIIa da via extrínseca pode estimular na via intrínseca a formação do fator Xa. Quando existe um tecido danificado, o FT também conduz rapidamente à produção de trombina, que pode ativar outras proteínas coagulantes, nomeadamente o fator XI e a protrombinase. Assim, a trombina faz parte de um sistema de retroação positiva, na qual a produção de trombina estimula a produção de mais trombina. Esta tem também um efeito de retroação positiva sobre a coagulação, na medida em que estimula a ativação das plaquetas (Seeley, 2005).

1.1.4. Mecanismos de Regulação

Os mecanismos de regulação visam preservar a fluidez do sangue e limitar a coagulação sanguínea aos locais focais específicos onde ocorreu a lesão vascular. Se não houvesse um controlo fisiológico, a coagulação propagar-se-ia desde o local de início a todo o aparelho circulatório. Por forma a prevenir a coagulação indesejável, o sangue tem anticoagulantes, tais como, a antitrombina, a heparina e a prostaciclina, que impedem os fatores de coagulação de iniciar coágulos (Macedo, 2006).

As células endoteliais têm muitos efeitos antitrombóticos, na medida em que produzem prostaciclina, óxido nítrico, e ecto-ADPase que atuam inibindo a ligação, a secreção e a agregação das plaquetas. As células endoteliais sintetizam também fatores anticoagulantes como a antitrombina, o inibidor da via do FT e a trombomodulina. A antitrombina é o principal inibidor circulante da coagulação, na medida em que inativa diretamente a trombina, bem como as outras proteases da serina (fatores IXa, Xa, XIa e XIIa), prevenindo a propagação do coágulo. O fator inibidor da via do FT inibe por *feedback* o complexo FT-VIIa, originando uma diminuição da ativação dos fatores IX e X. Por último, a trombomodulina ativa a proteína C, após a ligação à trombina. Conforme pode ser observado na Figura 1, a proteína C ativada inativa os fatores Va e VIIIa, bem como os recetores plaquetários para o fator Xa (Fauci et al., 2008; Vander, 2001).

Um desequilíbrio na coagulação conduz a uma situação pró-hemorrágica ou a um estado pró-trombótico (Seeley, 2005), existindo atualmente uma evidência sólida de que a anticoagulação oral reduz o risco de eventos tromboembólicos (Caldeira et al., 2014).

1.2. Principais Indicações Terapêuticas Para a Anticoagulação Oral

De modo geral, a anticoagulação oral tem indicações terapêuticas na prevenção e no tratamento do TEV e na prevenção dos fenómenos tromboembólicos relacionados com a Fibrilhação Auricular (FA), com próteses valvulares ou com estados crónicos de trombofilia (Hirsh et al., 2008). A FA e o TEV são duas patologias bastante prevalentes nas sociedades desenvolvidas, frequentes na prática clínica dos cirurgiões vasculares e que partilham a indicação para anticoagulação oral a longo prazo (Silvestre et al., 2012).

1.2.1. Fibrilhação Auricular

A FA consiste na arritmia cardíaca mais frequente na população, sendo responsável por um terço das admissões hospitalares por arritmias. Caracteriza-se por uma contractilidade auricular desorganizada, acelerada e irregular, que se traduz num esvaziamento auricular

insuficiente, favorecendo por isso a estase sanguínea e predispondo para o aumento do risco de formação de trombos e de episódios tromboembólicos (Fauci et al., 2008; Ferreira et al., 2009; Aguiar, 2012).

O mecanismo do tromboembolismo na FA é complexo, envolvendo vários fatores como a estase auricular, a lesão e a disfunção endotelial, a inflamação e a hipercoagulabilidade sistêmica ou local. A disfunção endotelial poderá ter um papel trombogénico relevante nos doentes com FA que apresentam fatores de risco aterosclerótico, como a Hipertensão Arterial (HTA) e a Diabetes *Mellitus* (DM), justificando assim o menor risco de AVC nos doentes sem outros fatores de risco, ou seja, apenas com FA isolada (Aguiar, 2012). A FA pode classificar-se em FA valvular e não valvular, consoante a presença de valvulopatia. A FA valvular (com ou sem prótese mecânica) apresenta um maior risco tromboembólico, com um risco de AVC superior em sete vezes, enquanto que a FA não valvular apresenta um risco aumentado em cinco vezes, comparativamente a indivíduos sem FA (Kalra & Lip, 2007).

Do prognóstico da FA destacam-se os fenómenos tromboembólicos, que acarretam significativas consequências em termos de morbilidade e mortalidade (Ferreira et al., 2009; Aguiar, 2012). Apesar dos avanços no tratamento de doentes com FA, esta arritmia continua a ser uma das principais causas de AVC, insuficiência cardíaca, morte súbita e morbilidade cardiovascular no mundo, estimando-se que o número de doentes com esta patologia continue a aumentar nos próximos anos (Kirchhof et al., 2016). Chugh et al. (2014) estimaram em 2010, que o número de homens e mulheres com FA em todo o mundo eram de 20,9 milhões e 12,6 milhões, respetivamente, com taxas de incidência e prevalência superiores nos países desenvolvidos.

As estimativas sugerem uma prevalência de FA de aproximadamente 3% em adultos a partir dos 20 anos, com uma maior prevalência em pessoas mais idosas e em pacientes com doenças como a HTA, insuficiência cardíaca, doença coronária, doença valvular cardíaca, obesidade, DM ou doença renal crónica (Kirchhof et al., 2016).

Com a realização do estudo FAMA, Bonhorst et al. (2010) determinaram, numa amostra representativa da população portuguesa com 40 ou mais anos, que a prevalência da FA em Portugal era de 2,5%, identificando-se 261 indivíduos com FA, num total de 10.447 participantes. Não foram verificadas diferenças significativas entre os sexos, no entanto constataram que a prevalência de FA aumentava com a idade, sendo esta mais elevada nos grupos etários com 70 ou mais anos (70-79 anos: 6,6%; 80 ou mais anos: 10,4%). Denote-se que apenas 1,6% dos indivíduos apresentavam um diagnóstico conhecido de FA. Estima-se que a incidência e prevalência da FA continuem a aumentar, devido principalmente ao

envelhecimento da população e ao aumento da prevalência de doenças cardíacas crônicas (Aguiar, 2012). Segundo o estudo *Framingham*, um em cada quatro indivíduos aos 40 anos irá desenvolver FA (Lloyd-Jones et al., 2004).

O AVC é a complicação tromboembólica mais receada, na medida em que presença de FA aumenta em duas vezes a mortalidade por AVC, sendo responsável por uma em cada seis ocorrências (Wolf, Abbott & Kannel, 1991). Os AVCs decorrentes da FA apresentam uma maior gravidade e pior prognóstico, verificando-se que um em cada seis AVC isquémicos deve-se à FA (Hannon et al., 2010; Aguiar, 2012). O risco anual de AVC em doentes com FA situa-se entre 3% e 8% conforme os fatores de risco associados (Ferreira et al., 2009). Os autores do estudo *Framingham* constataram que dos 50 aos 59 anos apenas 1,5% dos AVCs eram devidos à FA, no entanto esta patologia era responsável por 23,5% dos AVCs registados na faixa etária dos 80 aos 89 anos, demonstrando que o risco de AVC, devido à FA, aumenta com a idade (Wolf, Abbott & Kannel, 1991).

Segundo a OMS, o AVC é a segunda causa de morte no mundo e constitui um grave problema de saúde pública, não só pela mortalidade associada, mas também pelas consequências económicas das incapacidades que daí podem resultar. Em Portugal, o AVC é a principal causa de mortalidade e incapacidade por DCV, tendo os AVCs isquémicos, registado em 2015, cerca de 20 mil episódios e 250 mil dias de internamento, justificando por isso, todas as medidas orientadas para a sua prevenção (Aguiar, 2012; Ferreira et al., 2016).

Para além de a idade ser um fator de risco para o desenvolvimento de FA, outros fatores também se encontram associados, nomeadamente o género masculino, a história familiar de FA, o alcoolismo, a obesidade, o hipertiroidismo, o tromboembolismo pulmonar e diversas patologias cardiovasculares. Destas, destacam-se a insuficiência cardíaca congestiva, a HTA, a doença coronária (principalmente se houver antecedentes de EAM), a doença valvular e a DM (Bonhorst et al., 2010).

Relativamente à sintomatologia, os doentes com FA apresentam uma elevada variabilidade de sintomas. Enquanto muitos são assintomáticos ou referem apenas ligeiras palpitações ou tonturas, outros podem apresentar sinais e sintomas mais graves, nomeadamente, palpitações incapacitantes, comprometimento hemodinâmico grave com hipotensão ou angina de peito (Fauci et al., 2008).

A evidência existente suporta, de forma inequívoca, a necessidade de anticoagulação nos doentes com maior risco tromboembólico. O benefício da utilização de ACO na prevenção do AVC nos doentes com FA está bem estabelecido, com uma redução acentuada da

mortalidade. No entanto, estudos internacionais sugerem que apenas 50 a 60% dos doentes com FA, elegíveis para a toma de ACO, estão a ser medicados e que, mesmo depois de ser iniciada corretamente a terapêutica, esta frequentemente é descontinuada. Em Portugal, Caldeira et al. (2014) determinaram que a prevalência da anticoagulação oral em doentes com FA é mais baixa, sendo de aproximadamente 40%. Apesar da forte evidência da vantagem da anticoagulação oral para prevenção do AVC na maioria dos doentes com FA (exceto doentes que apresentem muito baixo risco de AVC), constatou-se que esta é subutilizada e com frequência os níveis da INR encontram-se abaixo dos valores terapêuticos (Aguiar, 2012; Kirchhof et al., 2016).

1.2.2. Tromboembolismo Venoso

As trombozes arteriais e venosas constituem das principais causas de morbilidade e mortalidade a nível mundial. Enquanto a trombose arterial é a causa mais comum de EAM, de AVC isquémico e de gangrena de membros, a TVP origina frequentemente EP e síndrome pós-trombótico. Os trombos arteriais e venosos diferem entre si, na medida em que os trombos arteriais se formam em condições de elevado fluxo sanguíneo e são constituídos principalmente por plaquetas. Pelo contrário, os trombos venosos normalmente formam-se em locais de estase e são compostos por poucas plaquetas e uma grande quantidade de fibrina e glóbulos vermelhos aprisionados. Devido à predominância das plaquetas, os trombos arteriais parecem brancos, enquanto que os trombos venosos são de cor vermelha, refletindo os glóbulos vermelhos presos (Fauci, 2008).

Nas veias profundas dos membros inferiores o sangue flui mais lentamente através do sistema venoso. As lesões nas válvulas destes vasos ou períodos prolongados sem contração muscular conduzem à estase venosa, reduzindo assim a depuração de fatores de coagulação ativados e o influxo de enzimas reguladoras, culminando na formação de grandes quantidades de fibrina e conseqüentemente de trombos (Büller et al., 2004; Wood & Fitzpatrick, 2010).

O TEV resulta da formação de coágulos na circulação venosa, podendo apresentar-se na forma de uma TVP ou uma EP, sendo que os doentes podem manifestar as duas em simultâneo e uma das quais ser subclínica. O TEV apresenta-se como uma doença debilitante e potencialmente fatal, que é observada com frequência na população idosa. Em alguns casos é assintomático, sendo por vezes evidente apenas após a morte súbita devido a uma EP (Büller et al., 2004; Wood & Fitzpatrick, 2010).

A TVP dos membros inferiores pode ser distal (veias tibiais anteriores ou posteriores, e veias peroniais) ou proximal (veias popliteias, femorais ou ilíacas). Vários estudos sugerem que a TVP proximal apresenta maior importância do ponto de vista clínico, devido a um risco acrescido de fatalidades com a trombose nesta região, nomeadamente de EP silenciosa e risco associado de morbidade e mortalidade (Wood & Fitzpatrick, 2010).

Os sintomas mais comuns de TVP incluem o edema, a dor e uma alteração da coloração no membro associado, podendo estar presente um cordão vascular palpável. Denote-se que a localização dos sintomas nem sempre se encontra correlacionada com a localização da trombose (Wood & Fitzpatrick, 2010).

O TEV é uma doença comum e que aumenta de incidência com a idade, tendo diversos estudos demonstrado uma relação entre a idade avançada e a incidência de TEV, com um aumento significativo de incidência a partir dos 60 anos (Wood & Fitzpatrick, 2010). Na Europa considera-se que o TEV constitui um problema de saúde pública, com aproximadamente 370.000 óbitos/ano por EP e com um custo direto estimado, nos cuidados hospitalares, que ultrapassa os 3 mil milhões de euros/ano. Os Estados Unidos da América (EUA) encontram-se em situação semelhante, com uma estimativa de 2 milhões de casos de TVP e 600 mil casos de EP por ano, enquanto 300.000 pessoas morrem por causas relacionadas (Caprini, J., 2006).

São diversos os fatores de risco que se encontram associados ao desenvolvimento do TEV, sendo este risco cumulativo e crescente em proporção, ao número de potenciais fatores. Anderson & Wheeler (1992) constatarem num estudo de revisão, realizado a 1.231 doentes com TEV, em 16 hospitais de Massachusetts (EUA), que 96% dos indivíduos tinham um ou mais fatores de risco para o desenvolvimento de TEV, existindo ainda fortes evidências de que o risco de TEV aumenta proporcionalmente ao número de fatores predisponentes. Os principais fatores de risco de desenvolvimento de TEV podem ser inerentes ao próprio indivíduo, tais como, idade acima dos 40 anos, gravidez, obesidade, hipercoagulabilidade hereditária ou um episódio prévio, uma vez que o risco de TEV recorrente encontra-se aumentado nos primeiros 6 a 12 meses, podendo após o evento inicial persistir durante mais de 10 anos. No entanto o risco de desenvolvimento de TEV pode também dever-se a uma condição adjacente ou a fatores adquiridos, tais como, neoplasias malignas, imobilidade prolongada, traumatismos, terapêutica com estrogénios, lesões nos membros inferiores, cirurgias ortopédicas dos membros inferiores ou cirurgias que requeiram anestesia por tempo superior a 30 minutos, entre outras (Anderson & Spencer, 2003; Linkins & Kearon, 2009; Wood & Fitzpatrick, 2010).

Por forma a avaliar o risco dos doentes hospitalizados desenvolverem TEV foi realizado em 2008 o estudo ENDORSE, que avaliou mais de 60 mil doentes em 32 países, incluindo Portugal. Neste estudo concluiu-se que existe uma elevada frequência de doentes em risco elevado de desenvolverem TEV, sendo que de uma forma global, a maioria dos doentes hospitalizados avaliados estavam em risco e muitos não recebiam a profilaxia recomendada. No geral, 52% dos doentes hospitalizados apresentavam fatores de risco para desenvolverem TEV, correspondendo 64% a doentes que foram submetidos a cirurgia e 42% a doentes que não foram submetidos a uma intervenção cirúrgica. Relativamente à profilaxia recomendada, esta era prescrita a apenas 50% dos doentes em risco (Cohen et al., 2008). Apesar das disparidades entre as várias populações (sociais, económicas e étnicas), os resultados do estudo ENDORSE em Portugal são bastante semelhantes aos resultados globais, verificando-se que mais de metade dos doentes internados estavam em risco de desenvolverem TEV e menos de dois terços recebiam a profilaxia adequada. Como conclusões do estudo para Portugal, os investigadores constataram que deveria existir uma maior preocupação com os eventos tromboembólicos, principalmente em doentes hospitalizados que são um grupo propenso, bem como ser implementada a nível nacional uma melhor prática terapêutica profilática do TEV, por forma a evitar mortes e complicações a longo prazo (Cohen et al., 2008; França et al., 2011).

Os objetivos do tratamento agudo da TVP consistem em prevenir a coagulação adicional e os êmbolos pulmonares agudos, bem como, reduzir o risco de trombozes recorrentes e evitar o desenvolvimento de complicações, incluindo a insuficiência venosa e a síndrome pós-trombótica. Se não forem tratados, metade dos indivíduos com uma TVP proximal aguda irão desenvolver uma EP. A profilaxia e o tratamento da TVP incluem heparinas, principalmente as HBPM e ACO. Segundo o estudo *Duration of Anticoagulation*, a taxa de incidência de TVP ao fim de dois anos nos doentes anticoagulados durante seis semanas era de 18% e diminuía para 9,5% nos doentes tratados durante seis meses. Apesar de identificada a importância da prevenção secundária ou extensão do tratamento após um episódio agudo de TVP e/ou EP, a sua duração ainda é controversa. No entanto é consensual que a terapêutica anticoagulante deverá manter-se de 3 a 6 meses para um episódio agudo de TEV, num doente com um fator de risco identificado e removível. O prolongamento da terapêutica anticoagulante para além deste período é recomendado a doentes com TEV agudo, sem um fator de risco identificado ou com persistência de fatores de risco não removíveis. A escolha do anticoagulante ideal, a intensidade de anticoagulação e a duração da mesma ainda é um tema em discussão na comunidade científica (Reis, 2012; Wood & Fitzpatrick, 2010).

1.2.3. Próteses Valvulares

As valvulopatias são um grupo de doenças que se caracterizam pela presença de lesões nas válvulas cardíacas, podendo provocar alterações no funcionamento cardíaco e na circulação. Acarretam um grande impacto na qualidade de vida do doente, na sua produtividade e representam um elevado custo para os sistemas de saúde (Carnicelli, 2015).

Nkomo et al. (2006) estudaram a prevalência das valvulopatias nos Estados Unidos da América, e constataram que era de 2,5%, sendo a regurgitação mitral a valvulopatia mais comum e a estenose mitral a menos comum. Concluíram ainda, que a incidência e a prevalência nos países desenvolvidos tende a aumentar devido ao envelhecimento das populações, na medida em que a prevalência das valvulopatias aumenta significativamente com a idade.

Quando uma válvula cardíaca natural não funciona corretamente, necessita de ser cirurgicamente reparada ou então substituída por uma prótese valvular, que visa mimetizar os movimentos normais de abertura e encerramento da válvula natural. As próteses valvulares cardíacas podem ser divididas em mecânicas sintéticas ou em biológicas de tecido humano ou animal, e podem substituir qualquer uma das quatro válvulas cardíacas (aórtica, mitral, pulmonar e tricúspide) (Macedo & Carneiro, 2011).

As válvulas mecânicas apresentam normalmente uma durabilidade superior às válvulas biológicas, na medida em que estas últimas têm uma maior probabilidade de sofrer desgaste e de necessitar de substituição. Por este motivo, as válvulas biológicas são mais frequentemente utilizadas em indivíduos a partir dos 65 a 70 anos, uma vez que a sua esperança de vida é mais baixa. No entanto, apesar da maior durabilidade, as válvulas mecânicas também acarretam a longo prazo um maior risco de tromboembolismo, tendo por isso, os indivíduos que as recebem de tomar ACO para o resto da vida. Já os indivíduos que recebem válvulas biológicas, por o risco de tromboembolismo ser mais baixo, apenas necessitam de tomar ACO durante três meses após a cirurgia (Macedo & Carneiro, 2011).

As complicações trombóticas, embólicas e hemorrágicas associadas à anticoagulação são dos fatores que mais contribuem para a morbidade e mortalidade após a colocação de uma prótese valvular, sendo o risco de complicações tromboembólicas maior nos primeiros três meses após a cirurgia, tanto para os dispositivos mecânicos, como para os biológicos (Brennan et al., 2013).

Segundo as recomendações do *American College of Chest Physicians*, do *American College of Cardiology* e da *American Heart Association*, após a colocação de uma válvula mecânica deverá manter-se a anticoagulação oral de forma indefinida com um AVK, na medida em

que estes demonstraram reduzir significativamente a taxa de embolização sistêmica major, o risco de tromboembolismo total e o risco de trombose valvular. O INR alvo varia consoante a valvular substituída, sendo na válvula aórtica mecânica recomendado um INR alvo de 2,5 (intervalo de 2,0 a 3,0) e na válvula mitral mecânica recomendado um INR alvo de 3,0 (intervalo de 2,5 a 3,5). As recomendações sugerem a adição à terapêutica anticoagulante de um antiagregante plaquetário de baixa dose, como o Ácido Acetilsalicílico (AAS) (50 a 100mg), aos indivíduos que apresentem baixo risco de hemorragia, por reduzir o risco de tromboembolismo e mortalidade, quando comparado com a terapêutica com AVK isoladamente. Para as válvulas biológicas, que apresentam menor risco tromboembólico, recomendam a anticoagulação com AVK, com INR alvo 2,5 (intervalo de 2,0 a 3,0) durante os primeiros três meses após a substituição da válvula mitral. Para a substituição da válvula aórtica recomendam a adição de AAS de baixa dose (50 a 100 mg por dia), para além da terapêutica com os AVK nos primeiros três meses após a cirurgia (Whitlock et al., 2012; Nishimura et al., 2014; Carnicelli, 2015).

1.3. Fármacos Anticoagulantes Orais

O tratamento com anticoagulantes tem como objetivo evitar o aparecimento, a extensão e a recidiva de trombos. Na prática clínica os principais grupos de anticoagulantes utilizados são as heparinas, os ACO, os heparinóides e as hirudinas, que têm em comum o bloqueio da sequência da coagulação, com a redução da deposição da fibrina, diferindo entre eles nos mecanismos de ação (Macedo, 2006).

Durante muitos anos a terapêutica anticoagulante centrou-se nas heparinas e nos ACO designados de AVK, sendo que estes últimos, por serem os únicos disponíveis na forma de apresentação oral, eram amplamente utilizados por milhões de doentes em todo o mundo, na prevenção primária e secundária de eventos tromboembólicos venosos e arteriais. No entanto foram as suas limitações que estimularam a comunidade científica para a descoberta de novos ACO igualmente eficazes, mas com um melhor perfil de segurança e facilidade de utilização (NHS, 2007; Silva, 2012; Silvestre et al., 2012).

A introdução dos novos ACO foi aguardada com enorme expectativa, tendo surgido dois novos alvos terapêuticos: a trombina e o Fator Xa (FXa). Os inibidores diretos da trombina e os inibidores diretos e seletivos do FXa são os grupos de fármacos mais estudados, tendo até então três fármacos (dabigatrano, rivaroxabano e apixabano) concluído com êxito os projetos de investigação que provavam a sua eficácia na prevenção do embolismo cerebral e sistémico em doentes com FA. Apesar de se apresentarem como mais vantajosos que os AVK, quer por a maior comodidade posológica, por apresentarem uma larga margem

terapêutica, terem seletividade do mecanismo de ação e o efeito anticoagulante ser previsível, apresentam alguns inconvenientes, nomeadamente limitações na avaliação da sua atividade, a falta de testes laboratoriais padronizados e a inexistência de antídotos específicos para o seu efeito (Macedo, 2006; Reis, 2010; Morais, 2012; Silva, 2012; Infarmed, 2012).

1.3.1. Antagonistas da Vitamina K

Os AVK são compostos orgânicos com uma estrutura semelhante à da Vitamina K, que diferem entre si no início, duração, intensidade de ação e efeitos secundários (Macedo, 2006). Em Portugal estão comercializados a varfarina (Varfine®) e o acenocumarol (Sintrom®), sendo que a primeira destaca-se pela sua vasta utilização, por apresentar uma semivida mais longa (aproximadamente de 36 horas), proporcionando por isso, em teoria, uma anticoagulação mais estável e evitando assim flutuações do fator VII, que ocorrem com uma maior probabilidade durante o tratamento com o acenocumarol, que apresenta uma semivida de aproximadamente 10 horas (Barcellona et al., 1998).

Conforme se pode observar pela Figura 2, enaltece-se a importância da varfarina quando se analisa a evolução das Dose Diária Definida (DDD) nos subgrupos terapêuticos anti-hipertensores, antilipídicos, anticoagulantes e antitrombóticos, onde a varfarina surge como o anticoagulante oral mais consumido em Portugal Continental, no período de 2009 a 2013 (Informed, 2014).

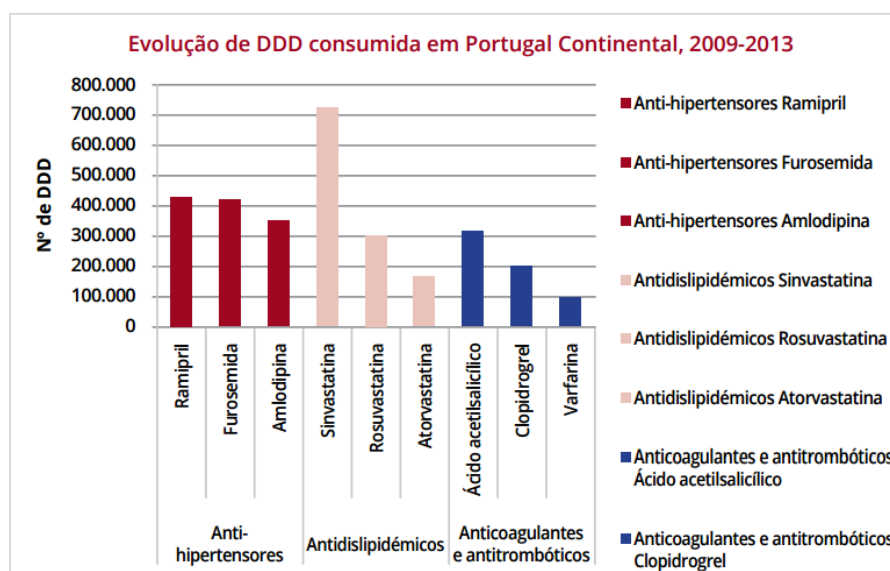


Figura 2. Evolução das DDD consumidas nos subgrupos terapêuticos anti-hipertensores, antilipídicos, anticoagulantes e antitrombóticos, em Portugal Continental, de 2009 a 2013.

(Fonte: Infarmed, 2014).

1.3.1.1. *Varfarina*

Indicações terapêuticas

A eficácia dos AVK está perfeitamente estabelecida, com base em ensaios clínicos bem desenhados. Têm indicações terapêuticas no tratamento e profilaxia de doenças tromboembólicas, nomeadamente na prevenção primária e secundária do TEV e tromboembolismo pulmonar, na prevenção do embolismo sistémico em doentes com FA ou com próteses valvulares cardíacas, como adjuvante na prevenção das embolias sistémicas ou na redução da ocorrência de enfarte do miocárdio (Macedo, 2006; Ansell, 2008; Infarmed, 2006).

Posologia

A dose recomendada no início do tratamento com varfarina é de 5 mg por dia, durante um ou dois dias, diminuindo-se para 2,5 mg ou menos nos doentes idosos ou em risco de hemorragia. A dose de manutenção irá depois depender do tempo de protrombina, estabelecida através da determinação do INR, situando-se normalmente a dose de manutenção entre 2,5mg a 10mg por dia, tomadas diariamente e sempre no mesmo horário. Quando é necessário um rápido efeito anticoagulante, deve ser administrado concomitantemente heparinas não fracionadas ou HBPM, pelo menos durante dois dias para permitir a redução dos fatores de coagulação X e II, e a manutenção do valor de INR (Macedo, 2006; Infarmed, 2006; Ansell et al., 2008).

Mecanismo de Ação

Relativamente ao mecanismo de ação, os AVK vão inibir no fígado o efeito da vitamina K, que é necessária na forma reduzida para a carboxilação de vários resíduos de glutamato, que se encontram na porção terminal das proenzimas inativas (fatores II, VII, IX e X) e dois inibidores (proteínas C e S) necessários à sua fixação, originando proteínas coagulantes biologicamente inativas, porque têm um número reduzido de carboxiglutamatos. Os AVK apresentam um início de ação retardado e requerem um período de 8 a 12 horas entre a administração e o efeito anticoagulante, que apenas surge após o tempo de latência necessário ao consumo dos fatores de coagulação em circulação, não tendo atividade direta sobre os fatores de coagulação já sintetizados. Por este motivo, durante os três primeiros dias de terapêutica pode continuar a haver formação de coágulos intravasculares, recomendando-se por isso a administração simultânea de heparinas até que as proteínas de coagulação afetadas estejam em baixa concentração (Macedo, 2006).

Monitorização

Por os AVK apresentarem uma estreita margem terapêutica e a variabilidade dose resposta ser muito elevada, tornou-se fundamental o controlo regular e cuidado do regime posológico, com base na monitorização dos tempos de protrombina, que deverão ser mantidos dentro dos níveis apropriados, assegurando assim o efeito antitrombótico, sem risco hemorrágico elevado (Bonhorst, 2010).

A medição do tempo de protrombina determina o tempo necessário para iniciar a coagulação, que geralmente é de 9 a 12 segundos e determina-se adicionando tromboplastina ao plasma total. Esta é uma substância química libertada pelos tecidos danificados que desencadeia o processo de coagulação. O tempo de protrombina é reportado por meio da Razão Internacional Normalizada - INR, a qual padroniza o tempo que demora a coagulação, ou seja, consiste na relação entre o tempo de protrombina do doente e o tempo obtido com uma preparação da tromboplastina de referência. Este último foi determinado em 1982, pela Organização Mundial de Saúde e é aceite como padrão internacional pela maior parte dos países ocidentais (Jaffer & Bragg, 2003; Seeley, 2005; Macedo, 2006).

A adoção do INR como método padrão de monitorização dos níveis terapêuticos de AVK constituiu uma ferramenta importante para a uniformização da terapêutica, permitindo uma maior estabilidade e segurança para o doente, com a garantia de que os níveis definidos são comparáveis entre os diversos laboratórios (Bonhorst, 2010).

A segurança e eficácia terapêutica dos AVK dependem da manutenção do INR dentro de uma janela terapêutica que minimiza os riscos hemorrágicos e tromboembólicos. O INR em indivíduos saudáveis sem tratamento anticoagulante será próximo de 1,0 e em indivíduos com terapêutica anticoagulante instituída, ainda que o intervalo terapêutico varie consoante a indicação clínica, na maioria dos casos deverá estar compreendido entre 2,0 e 3,0. A exceção mais comum é para a prevenção secundária após um EAM ou para os doentes com um determinado tipo de válvulas cardíacas, para os quais o INR deverá situar-se entre 2,5 a 3,5 (Jaffer & Bragg, 2003; Macedo, 2006; January et al., 2014). Estudos sugerem que mais de 50% dos doentes tratados com AVK não conseguem manter o INR controlado, o que resulta num aumento do risco de ocorrência de Acidentes Vasculares Cerebrais (AVC) e de hemorragias (Baker et al., 2009). Se os valores de INR forem superiores a 5,0 predispõem o doente para hemorragias, enquanto os níveis baixos para risco de tromboembolismo. Quando os valores de INR estão fora do intervalo pretendido deverá intensificar-se o controlo do mesmo até à normalização e procurar identificar-se o motivo (interação com outros medicamentos, infeções, consumo exagerado de bebidas alcoólicas,

mudanças bruscas na dieta, esquecimento ou duplicação da dose do medicamento anticoagulante, entre outras). Quando o valor de INR se encontra muito elevado aconselha-se o doente a uma redução posológica ou mesmo à omissão de uma ou mais doses. Em alternativa, se o doente estiver em risco hemorrágico elevado poderá ser administrada vitamina K por via oral ou endovenosa (Jaffer & Bragg, 2003; Macedo, 2006; Bonhorst, 2010). As recomendações sugerem que o INR deve ser determinado pelo menos semanalmente durante o início da terapêutica e mensalmente quando já está estável e dentro do intervalo definido (Ansell et al., 2008; January et al., 2014).

Após a determinação do valor de INR é indispensável avaliar a necessidade de um ajuste de dose, dependendo da distância em que este se encontra dos valores mínimo e máximo definidos. Alguns autores recomendam que a dose deverá ser alterada sempre que dois valores consecutivos de INR estejam fora do intervalo ou sempre que dois valores consecutivos sejam mais do que 0,3 unidades acima ou abaixo do intervalo de INR estabelecido. Se houver necessidade de ajuste de dose, este deverá ser entre 5% e 20% da dose semanal total e dependente do valor de INR atual, da dose anterior e de todas as alterações identificadas que poderão ter sido a causa do valor de INR estar fora do intervalo definido (Jaffer & Bragg, 2003).

O ajuste posológico deverá ser realizado de forma sistemática e coordenada, com o objetivo de administrar ao doente a dose efetiva mais baixa, por forma a manter o INR dentro da margem terapêutica definida e durante o maior tempo possível. Para tal é imprescindível a integração de vários fatores, nomeadamente, a educação do doente, a realização seriada dos testes de INR, o seguimento clínico e uma boa comunicação ao doente dos resultados e das decisões relativas ao esquema posológico. Por forma a ajustar as doses em função do resultado de INR são utilizados atualmente diversos métodos, nomeadamente, programas de computador, nomogramas ou protocolos flexíveis (Jaffer & Bragg, 2003; Bonhorst, D., 2010). Já está disponível em Portugal, para alguns casos selecionados e após formação adequada, a delegação no próprio doente do controlo do regime posológico do anticoagulante, através da utilização de um sistema portátil de medição de INR, que ajusta as doses com o auxílio de nomograma apropriado (Bonhorst, 2010).

Os doentes deverão ser sensibilizados e incentivados a monitorizar regularmente o resultado da terapêutica anticoagulante, sendo essencial que este controlo seja reavaliado nas datas indicadas pelo médico, ou sempre que ocorra algum sinal de alarme indicativo de um excesso de anticoagulação, tais como, nódoas negras injustificadas, sangramento anormal das gengivas ou do nariz, ou perante uma nova situação que possa influenciar o

efeito anticoagulante, tal como, doença hepática, diarreias prolongadas, toma ou suspensão de novos medicamentos ou suplementos alimentares (Ávila, 2011).

Farmacocinética

A varfarina é uma mistura racémica, na qual o isómero S é cinco vezes mais potente como antagonista da vitamina K do que o isómero R (Jaffer & Bragg, 2003). Administra-se habitualmente por via oral e é rápida e totalmente absorvida, alcançando o seu valor máximo aos 60 minutos. Apresenta uma longa semivida plasmática de 36 a 42 horas e circula no plasma ligada à albumina (95-99%), acumulando-se rapidamente nos microssomas hepáticos, onde os dois isómeros da varfarina são metabolizados e dão origem a metabolitos inativos que são excretados na urina e nas fezes. Apenas a fração livre do fármaco é ativa, sendo por isso necessário que a primeira dose seja elevada para saturar as ligações à albumina de transporte e ainda existir teor suficiente de fármaco na forma livre. Tal como já foi referido, é necessário um período de 8 a 12 horas entre o máximo de concentração plasmática e o início da resposta terapêutica, na medida em que é o tempo necessário para a depleção dos fatores de coagulação da circulação e para o alcance de uma concentração plasmática constante do fármaco (Macedo, 2006; Infarmed, 2006).

Efeitos Indesejáveis

Relativamente aos efeitos indesejáveis, as hemorragias são comuns a todos os ACO, podendo afetar qualquer órgão, com a consequente formação de hematomas ou desenvolvimento de anemia. As hemorragias mais frequentes têm origem na pele, mucosas do tubo digestivo e das vias urinárias (Macedo, 2006; Infarmed, 2006).

Os AVK podem ocasionar também anorexia e intolerância digestiva, nomeadamente, náuseas, vômitos e diarreia. Ocasionalmente surgem lesões cutâneas, incluindo púrpura, alopecia e necrose da pele do seio entre o 3º e 8º dias de tratamento (Macedo, 2006).

Contraindicações

Este grupo de anticoagulantes estão contraindicados no primeiro trimestre da gravidez, uma vez que atravessam a placenta, podendo causar microcefalia, hipoplasia nasal, atrofia ótica, paralisia dos nervos cranianos e hidrocefalia e em qualquer dos trimestres, anomalias do sistema nervoso central e alterações ósseas. As mulheres em vias de engravidar devem ser alertadas para este risco, uma vez que a suspensão de varfarina antes da sexta semana de gestação pode evitar o risco de mal formação fetal. Relativamente ao aleitamento materno verifica-se que não aparecem em quantidade significativa no leite e que não induzem no lactente o efeito anticoagulante, no entanto só devem ser administrados se for estritamente necessário (Macedo, 2006; Infarmed, 2006).

As contra indicações da toma de AVK estendem-se a casos de hemorragia cerebral ou intraocular recente, úlcera gastroduodenal, hipertensão grave, pericardite, hiperfibrinólise e varizes esofágicas. Como contraindicações relativas têm as alterações da hemostase, associações com alguns grupos de fármacos, trombocitopenia, doença hepatobiliar e mal absorção, insuficiência renal e carências em vitamina k (Macedo, 2006; Infarmed, 2006).

Interações medicamentosas

Num doente que tome varfarina por um longo período de tempo é muito provável que tome algum fármaco que interaja com a farmacocinética ou farmacodinâmica da varfarina. Na Tabela 1 apresenta-se um resumo com as principais interações medicamentosas registadas com a varfarina (Macedo, 2006; Infarmed, 2006).

Tabela 1. Principais interações medicamentosas registadas com a toma de varfarina.

Alteram a farmacodinâmica		Cefalosporinas 2 ^a e 3 ^a geração; Clofibrato; Heparina; Tiroxina.
Alteram a farmacocinética	Aumentam os níveis plasmáticos da varfarina e potenciam o efeito anticoagulante	Alopurinol; Cloranfenicol; Eritromicina; Dissulfiram; Metronidazol; Fluconazol; Cotrimoxazol; Cimetidina; Omeprazol; Amiodarona.
	Reduzem os níveis plasmáticos da varfarina e diminuem o efeito anticoagulante	Colestiramina; Griseofulvina; Hidróxido de magnésio; Laxantes; consumo crónico de álcool; Barbitúricos; Carbamazepina; Rifampicina; Tiroxina.
Aumentam o risco de hemorragia por inibirem a função plaquetária		Aspirina e outros AINES; Penicilinas em doses elevadas; Ticlopidina.

Fonte: Elaboração própria, com base em Macedo (2006) e Infarmed (2006).

Interações com alimentos

A farmacodinâmica da varfarina pode ser influenciada não só por fármacos, mas também por alimentos que afetem a vitamina K, como é o caso de alterações bruscas das fontes dietéticas destas vitaminas que se encontram em alimentos como o abacate, os espinafres

ou os brócolos, que podem inibir o efeito anticoagulante da varfarina se forem ingeridos em grandes quantidades. Em Portugal existe uma variabilidade sazonal significativa no consumo de alimentos frescos como as saladas, que contêm alimentos ricos em vitamina K, e que diminuem a eficácia dos AVK, com necessidade de aumento da dose. Para além dos alimentos, a segurança da varfarina pode também ser comprometida com a utilização concomitante de suplementos alimentares que tenham na sua constituição, por exemplo, alho, *gingko biloba*, glucosamina, soja, melatonina ou hipericão, na medida em que estes podem aumentar ou diminuir o tempo de protrombina. O sumo de mirtilo também deve ser evitado, na medida em que estão descritos aumentos dos valores de INR e episódios de hemorragias associados à sua ingestão. Por outro lado, os complexos vitamínicos, que em muitos casos até são indicados pelo médico, podem incluir vitamina k, interferindo assim com a eficácia da varfarina ou antioxidantes, que em doses elevadas podem exercer uma ação antiplaquetária, aumentando o risco de hemorragia (Infarmed, 2006; Bonhorst, 2010). Os doentes devem por isso estar informados sobre os cuidados a ter com a dieta e com a toma de suplementos ou medicamentos sem indicação médica, por forma a minimizarem alterações no INR.

Antagonistas

No caso do tempo de protrombina estar muito aumentado e se não houver hemorragia, sugere-se a suspensão temporária da administração da varfarina. No entanto, se já houver hemorragia, para além da suspensão da administração do fármaco, deverá administrar-se 5mg de Vitamina K por via oral ou endovenosa. Se a hemorragia for significativa, associar a esta um complexo concentrado de protrombina (fatores II, VII, IX, X), 50 unidades dos fatores IX por Kg de peso corporal ou (se não houver concentrado disponível) plasma fresco congelado. A paragem da hemorragia deverá verificar-se após 3 a 5 horas, que é o tempo necessário para a vitamina K se fixar no fígado, haver a retoma da síntese de fatores de coagulação em défice e a progressiva normalização do tempo de protrombina. No caso de a hemorragia ser mais severa deverá ser administrado, por via endovenosa, sangue total, plasma fresco ou um concentrado do fator IX (que contém ainda os fatores II, VII e X) na dose de 1 ml por Kg de peso (Macedo, 2006).

Fatores relacionados com as características e estilo de vida dos doentes

Ao nível da resposta anticoagulante existe uma grande variabilidade individual a uma mesma dosagem de varfarina, devido não só a fatores genéticos, mas também à idade, a doenças concomitantes e à medicação. Verifica-se que um regime alimentar rico em vitamina K pode reduzir a resposta anticoagulante à varfarina, enquanto que estados de mal

absorção, disfunções hepáticas, estados hipermetabólicos, febre ou hipertireoidismo potenciam o efeito anticoagulante (Macedo, 2006; Bonhorst, 2010).

Apesar da elevada eficácia em muitos contextos, os AVK apresentam importantes limitações resultantes do lento início de ação farmacológica, da estreita janela terapêutica, do metabolismo variável dependente do citocromo P450, da resposta condicionada por fatores genéticos, do risco potencial de complicações hemorrágicas e das múltiplas interações com alimentos e medicamentos (Silva, 2012; Ageno et al., 2012).

Assim, e por estarem hoje bem definidos os fatores de risco hemorrágico, antes da instituição da terapêutica deve realizar-se uma cuidada análise da relação benefício-risco para a escolha da terapêutica, intensidade, duração e monitorização do tratamento (Bonhorst, 2010).

1.3.1.2. Acenocumarol

Indicações terapêuticas

O acenocumarol é um AVK utilizado em menor expressão do que a varfarina e que tem como indicações terapêuticas o tratamento e a prevenção de doenças tromboembólicas (Infarmed, 2014).

Posologia

A posologia do acenocumarol é individualizada e varia em função da situação clínica do doente, sendo essencial monitorizar o valor de INR para estabelecer e ajustar a posologia. Esta deve ser prescrita em dose única diária, sendo que se o INR estiver dentro dos limites normais, a dose inicial habitual varia entre os 2 e 4 mg/dia, podendo em função do INR administrar-se uma dose de carga de 6 mg no primeiro dia, seguidas de 4 mg no segundo dia. A dose de manutenção normalmente está compreendida entre 1 e 8 mg/dia, consoante a indicação clínica e a intensidade da anticoagulação pretendida. Saliencia-se que indivíduos acima dos 65 anos, com doença hepática, com insuficiência cardíaca grave, com congestão hepática ou malnutridos poderão necessitar de doses mais baixas no início e durante o tratamento (Infarmed, 2014).

Nas situações clínicas que requeiram rápido efeito anticoagulante, deverá o tratamento inicial ser feito com heparinas, na medida em que o efeito anticoagulante do acenocumarol é retardado. A toma concomitante dos dois anticoagulantes deve ser mantida durante pelo menos 4 dias após o início do acenocumarol e até que o INR alvo se mantenha dentro dos limites estabelecidos durante pelo menos 2 dias consecutivos (Infarmed, 2014).

O acenocumarol, por ser um derivado cumarínico e funcionar como antagonista da vitamina K, partilha o mesmo mecanismo de ação e monitorização da varfarina (Infarmed, 2014), já descritos anteriormente.

Farmacocinética

O acenocumarol é uma mistura racémica dos enantiómeros óticos R(+) e S(-). É rapidamente absorvido por via oral e pelo menos 60 % da dose administrada está disponível a nível sistémico. As concentrações plasmáticas máximas são atingidas entre 1 a 3 horas após a administração de uma dose única de 10 mg. A ligação às proteínas plasmáticas, principalmente à albumina, é de 98,7% e o volume de distribuição aparente é de 0,16 a 0,18 L/Kg para o enantiómero R(+) e de 0,22 a 0,34 L/Kg para o enantiómero S(-). O acenocumarol é extensamente metabolizado, sendo o principal catalisador o citocromo P450, estando também o CYP1A2, o CYP2C9 e o CYP2C19 envolvidos na metabolização. É eliminado pela urina e pelas fezes, com uma semivida de 8 a 11 horas, sendo que apenas de 0,12 a 0,18% da dose é excretada de forma inalterada na urina (Ansell et al., 2008; Infarmed, 2014).

Efeitos Indesejáveis

Relativamente aos efeitos indesejáveis, o acenocumarol, tal como a varfarina, tem como principal efeito secundário as hemorragias em vários órgãos. As hemorragias poderão estar relacionadas com a posologia do acenocumarol, com a idade do doente e com a doença subjacente, mas não com a duração do tratamento, na medida em que podem surgir em qualquer altura (Infarmed, 2014).

Contraindicações

A utilização do acenocumarol, tal como a varfarina, está contraindicada nas situações em que o risco de hemorragia seja superior ao benefício clínico da utilização do medicamento. Está também contraindicado nas grávidas e lactantes, uma vez que atravessa a barreira placentária e passa para o leite materno, pelo que as mulheres em idade fértil deverão ser aconselhadas a tomar medidas contraceptivas eficazes enquanto fazem o tratamento com o acenocumarol. Encontra-se ainda contraindicado em doentes que não são capazes de colaborar e que não se encontram vigiados, tais como, doentes senis ou com perturbações psiquiátricas. A utilização de acenocumarol também não é recomendada a doentes com compromisso renal ou hepático graves devido ao risco aumentado de hemorragias (Infarmed, 2014).

Interações medicamentosas

Conforme já foi referido anteriormente para a varfarina, os AVK apresentam muitas interações medicamentosas e alimentares, que incluem perturbações na absorção, inibição ou indução do sistema enzimático metabolizante e a redução da biodisponibilidade da vitamina K, que é necessária à gamacarboxilação dos fatores do complexo protrombínico. Os alimentos ricos em vitamina K podem também diminuir os efeitos do acenocumarol (Infarmed, 2014).

Antagonistas

Em caso de hemorragia suspende-se a terapêutica e utiliza-se a vitamina K1, por via oral ou endovenosa, para antagonizar o efeito inibidor do acenocumarol sobre a gama-carboxilação hepática dos fatores da coagulação dependentes da vitamina K em 3 a 5 horas. Em situações de hemorragia grave, independentemente do valor de INR, poderá administrar-se sangue total fresco, plasma congelado fresco ou um concentrado de complexo de protrombina ou fator VIIa recombinante, suplementado com vitamina K1 para os fatores de coagulação voltarem ao normal (Infarmed, 2014).

1.3.2. Inibidores Diretos da Trombina

Os inibidores diretos da trombina foram a primeira classe dos novos ACO a ser avaliada na prevenção do AVC em doentes com FA (Aguiar, 2010). Sabendo que a trombina permite a conversão do fibrinogénio em fibrina durante a cascata de coagulação, os inibidores diretos da trombina ao se ligarem diretamente à trombina impedem a ligação desta aos substratos e a sua inibição previne a formação de trombos. Ao contrário da heparina, os inibidores diretos da trombina atuam também sobre a trombina ligada à fibrina e inibem a agregação plaquetária induzida pela trombina (Morais, 2010; European Medicines Agency, 2013).

Até 2010, foram estudados três fármacos deste grupo: o ximelagatran, o dabigatran e o AZD-0837. O ximelagatran (Exanta[®]) apresentou resultados bastante promissores e inclusivamente foi aprovado em Portugal em Maio de 2004. No entanto, em Fevereiro de 2006 foi retirado do mercado, por um doente incluído no estudo de eficácia SPORTIF III e IV (*Stroke Prevention using Oral Thrombin Inhibitor in atrial Fibrillation*) ter desenvolvido uma lesão hepática grave. Este estudo visava analisar o ximelagatran em profilaxia de longa duração (até 35 dias) do TEV em doentes submetidos a cirurgia ortopédica e conduziu à retirada do mercado do medicamento em estudo (Infarmed, 2005; Diener, 2006; Aguiar, 2010; Morais, 2010).

1.3.2.1. *Dabigatrano*

Após a realização de vários estudos para o medicamento dabigatrano, em Março de 2008 a Comissão Europeia concedeu uma Autorização de Introdução no Mercado, válido para toda a União Europeia, com o nome comercial de Pradaxa®. A forma de apresentação disponível é em cápsulas, atualmente nas dosagens de 75mg, 110mg e 150mg e apenas pode ser dispensado mediante apresentação de receita médica (European Medicines Agency, 2013).

Indicações Terapêuticas

A dosagem de 75mg tem apenas indicação na prevenção primária de fenómenos tromboembólicos venosos em doentes adultos, que foram submetidos a artroplastia eletiva total da anca ou a artroplastia eletiva total do joelho (European Medicines Agency, 2013).

A dosagem de 110mg para além desta indicação terapêutica, está também aprovada para a prevenção do AVC e do embolismo sistémico, em doentes adultos com FA não-valvular, com um ou mais fatores de risco, tais como AVC ou Acidente Isquémico Transitório (AIT) prévios; idade igual ou superior a 75 anos; insuficiência cardíaca sintomática; DM; HTA. Tem também indicação no tratamento da TVP e da EP, bem como na prevenção da recorrência destas duas patologias em adultos. A dosagem de 150mg tem as mesmas indicações da dosagem de 110mg, no entanto não contempla as indicações terapêuticas da dosagem de 75mg (European Medicines Agency, 2013).

Posologia

Aos doentes submetidos a artroplastia eletiva do joelho e da anca recomenda-se que iniciem o tratamento com 110 mg de dabigatrano 1 a 4 horas após a conclusão da cirurgia, continuando posteriormente com 220 mg de dabigatrano uma vez por dia, durante 10 dias para a cirurgia ao joelho e 28 a 35 dias para a cirurgia da anca. Nos doentes com compromisso renal moderado (depuração da creatinina (CLCr) 30-50 ml/min), ou que tomem concomitantemente verapamilo, amiodarona, quinidina ou com idade igual ou superior a 75 anos, o tratamento deverá ser iniciado com 75mg de dabigatrano uma vez por dia, continuando posteriormente com 150mg uma vez por dia, pelo mesmo período supra mencionado consoante seja cirurgia à anca ou ao joelho (European Medicines Agency, 2013).

Na prevenção do AVC e embolismo sistémico em doentes adultos com FA não valvular, com um ou mais fatores de risco, a dose recomendada de dabigatrano é de 150 mg duas vezes por dia, devendo ser mantida a terapêutica a longo prazo. No tratamento da TVP e da EP, e na prevenção da TVP e da EP recorrente em adultos, a dose recomendada é de 150 mg

duas vezes por dia, após o tratamento com um anticoagulante parentérico durante pelo menos 5 dias. Nos doentes com idade igual ou superior a 80 anos ou que tomem concomitantemente verapamilo a dose recomendada é de 110 mg de dabigatrano duas vezes por dia. A duração do tratamento deve ser determinada após uma cuidada avaliação do benefício relativamente ao risco de hemorragia (European Medicines Agency, 2013).

Farmacocinética e Mecanismo de Ação

O dabigatrano é uma molécula muito polar, fortemente básica, muito hidrofílica e sem biodisponibilidade por via oral. Assim, utiliza-se o etexilato de dabigatrano que é um pró-fármaco, que depois de ser absorvido pelo intestino é rapidamente convertido, via hidrólise pelas esterases nos enterócitos na veia porta e no fígado, em dabigatrano (forma plasmática ativa). Este é um inibidor direto, reversível e competitivo da trombina (inibe também a trombina livre, a trombina ligada à fibrina e a agregação plaquetária induzida pela trombina) e apresenta biodisponibilidade absoluta após a administração oral de aproximadamente 6,5% (Eriksson et al., 2009; Aguiar, 2010; Silva, 2012; Ageno et al., 2012; European Medicines Agency, 2013).

Após a administração oral em voluntários saudáveis, o perfil farmacocinético do dabigatrano caracterizou-se por um rápido aumento nas concentrações plasmáticas, alcançando-se a concentração máxima 0,5 a 2,0 horas após a administração. Verificou-se que o dabigatrano é melhor absorvido em meio ácido, pelo que para uma melhor absorção gastrointestinal foi desenvolvida uma formulação com um núcleo de ácido tartárico, aumentando a dissolução e absorção do fármaco, independente de possíveis variações no pH gástrico. Assim, a ingestão de alimentos não afeta a biodisponibilidade do dabigatrano etexilato, ainda que aumente em 2,0 horas o tempo para atingir as concentrações plasmáticas máximas (Eriksson et al., 2009; Aguiar, 2010; Silva, 2012; European Medicines Agency, 2013).

Tal como já foi referido, o máximo de atividade anticoagulante é observado no pico de concentração plasmática, que se verifica aproximadamente até 2 horas após a toma, apresentando uma semivida de aproximadamente 8 horas, sendo que pode chegar até às 12 a 14h com a administração iterada. O declínio das concentrações plasmáticas e o comportamento lento da fase terminal indica que as concentrações terapêuticas poderão ser mantidas durante 24 horas e que com a administração contínua, o estado de equilíbrio é alcançado em 2 a 3 dias. Verifica-se que apresenta uma baixa ligação às proteínas plasmáticas (aproximadamente 35%, não dependente das concentrações plasmáticas), apresenta um baixo risco de interações medicamentosas (por não ser metabolizado pelo citocromo P450) e a eliminação ocorre maioritariamente por via renal (Eisert et al., 2010; Fareed et al., 2012; European Medicines Agency, 2013).

Monitorização

Nas condições clínicas habituais não se verifica a necessidade de monitorização da anticoagulação de rotina para o dabigatrano. No entanto, a medição da anticoagulação pode ser útil para evitar uma exposição excessiva na presença de fatores de risco adicionais. Verificou-se que o teste do INR não é fiável para os doentes que tomam o dabigatrano, na medida em que têm sido notificados falsos positivos de INRs elevados (European Medicines Agency, 2013).

Com base em estudos de fase II, verificou-se que existe uma correlação entre a concentração plasmática do dabigatrano e o grau do efeito anticoagulante. Sabendo que o dabigatrano prolonga o Tempo de Trombina (TT), o Tempo de Coagulação de Ecarina (ECT) e o Tempo de Tromboplastina Parcial ativada (aPTT), a análise destes permite inferir sobre o efeito anticoagulante do dabigatrano. Assim, o teste do TT diluído (dTT) calibrado fornece uma estimativa da concentração plasmática do dabigatrano, que pode ser comparada às concentrações plasmáticas esperadas. O ECT pode fornecer uma medida direta da atividade dos inibidores diretos da trombina e o teste de aPTT fornece uma indicação aproximada da intensidade da anticoagulação obtida com dabigatrano. No entanto, este último apresenta uma sensibilidade limitada e não é adequado para uma quantificação precisa do efeito anticoagulante, principalmente para concentrações plasmáticas elevadas de dabigatrano. Contudo, apesar dos testes de determinação dTT, do ECT e do aPTT fornecerem informações úteis, ainda não se encontram padronizados e validados para a monitorização do tratamento com dabigatrano, pelo que os seus resultados devem ser interpretados e analisados com precaução (Silva, 2012; European Medicines Agency, 2013).

Efeitos adversos

Os efeitos adversos mais comuns da administração de dabigatrano são as hemorragias (observado em mais de 1 doente em cada 10), os efeitos gastrointestinais, nomeadamente, dispepsia, náuseas, dor abdominal, hemorragia gastrointestinal e diarreia (Eisert et al., 2010; Silva, 2012). Como reações adversas frequentes destacam-se ainda a diminuição da hemoglobina e as alterações da função hepática (European Medicines Agency, 2013).

Precauções e contraindicações

O Dabigatrano é contraindicado a doentes com insuficiência renal grave (CLCr inferior a 30-50 ml/min), com hemorragias significativas, com uma patologia que os coloque numa situação de risco significativo de hemorragia grave e a doentes que tomem qualquer outro medicamento anticoagulante (exceto em situações específicas, como é o caso de

substituição de medicamentos anticoagulantes). É ainda contraindicado a doentes com problemas hepáticos graves ou que estejam a tomar os medicamentos como o cetoconazol, itraconazol ou ciclosporina (European Medicines Agency, 2013).

Salienta-se que o dabigatrano deve ser usado com precaução em situações em que o risco de hemorragia possa estar aumentado e em situações de uso concomitante de medicamentos que afetam a hemostase por inibição da agregação plaquetária. Assim, fatores como a função renal diminuída (CLCr 30-50 ml/minuto), idade igual ou superior a 75 anos, baixo peso corporal (inferior a 50 Kg) ou administração concomitante de inibidores fracos a moderados da glicoproteína-P (ex. amiodarona) estão associados a níveis plasmáticos de dabigatrano aumentados (European Medicines Agency, 2013).

Tal como já foi referido o Dabigatrano é predominantemente eliminado por via renal, a uma taxa de filtração glomerular de aproximadamente 100 ml/minuto, motivo pelo qual a eliminação é mais prolongada nos idosos ou nos indivíduos com a função renal comprometida. Nestes casos será necessário um ajuste da dose, uma vez que terão maior exposição sistémica ao fármaco e alongamento do tempo de semivida do mesmo. Por este motivo, indivíduos que apresentem uma CLCr inferior a 30 ml/minuto estão contraindicados à toma do dabigatrano. Idosos ou indivíduos que apresentem compromisso da função renal deverão realizar uma vigilância regular da mesma (Eisert et al., 2010; European Medicines Agency, 2013).

O dabigatrano está também contraindicado em indivíduos com hemorragia ativa e que apresentem lesões ou condições que sejam consideradas um fator de risco significativo para hemorragia *major* (nomeadamente úlceras gastrointestinais atuais ou recentes, presença de neoplasias malignas com elevado risco de hemorragia, lesão recente no cérebro ou na espinal medula, cirurgia cerebral, espinal ou oftálmica recente, hemorragia intracraniana recente, suspeita ou confirmação de varizes esofágicas, malformações arteriovenosas, aneurismas vasculares ou anomalias vasculares *major* intraespinais ou intracerebrais). O tratamento concomitante com quaisquer outros anticoagulantes também está contraindicado, com exceção das circunstâncias específicas de mudança de terapêutica anticoagulante (European Medicines Agency, 2013).

Relativamente à utilização em grávidas e lactantes, não se recomenda a utilização de dabigatrano, na medida em que a quantidade de dados disponíveis é limitada. Assim, as mulheres com potencial para engravidar devem evitar uma gravidez durante o tratamento com o dabigatrano, uma vez que estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva, ainda que o potencial risco para os seres humanos seja desconhecido. Em relação à amamentação não existem dados clínicos relativos ao efeito do dabigatrano em recém-

nascidos, pelo que se recomenda que a amamentação seja interrompida durante o tratamento (European Medicines Agency, 2013).

Interações medicamentosas

Apesar do dabigatrano não ser metabolizado pelos sistemas microsossomais hepáticos, ele é substrato do transportador de efluxo glicoproteína-P, sendo que por este motivo podem surgir algumas interações medicamentosas, nomeadamente com alguns inibidores fracos a moderados da glicoproteína-P (que provocam aumento da concentração plasmática de dabigatrano), como a amiodarona, o verapamilo e a quinidina. Nestes casos a dose deverá ser reduzida para 150 mg, uma vez por dia. Nos doentes com compromisso renal moderado e concomitantemente tratados com dabigatrano e verapamilo, deve ser considerada uma redução da dose do primeiro para 75 mg por dia. A administração de dabigatrano com indutores da glicoproteína-P como a rifampicina, o hipericão, a carbamazepina ou a fenitoína, reduzem a concentração plasmática de dabigatrano, devendo por isso ser evitada (Eriksson et al., 2009; European Medicines Agency, 2013).

A utilização concomitante de ticagrelor aumenta a exposição ao dabigatrano e pode mostrar interação farmacodinâmica, podendo resultar num aumento do risco de hemorragia (European Medicines Agency, 2013).

A utilização de AAS, clopidogrel ou Anti-Inflamatórios Não Esteroides (AINE) concomitante e na presença de esofagite, gastrite ou refluxo gastroesofágico, aumentam o risco de hemorragia gastrointestinal. Nestes casos deverá ser considerada a administração de um inibidor da bomba de prótons para prevenir a hemorragia gastrointestinal. O risco de hemorragia pode estar também aumentado em doentes tratados concomitantemente com inibidores seletivos da recaptção da serotonina ou inibidores seletivos da recaptção de serotonina e norepinefrina (European Medicines Agency, 2013).

Sobredosagem

O dabigatrano até ao momento não apresenta nenhum antídoto específico, pelo que no caso de anticoagulação excessiva sugere-se a interrupção do tratamento e a realização de um dos testes de coagulação supra mencionados (dTT, ECT ou aPTT) poderão fornecer informação para ajudar a determinar o risco de hemorragia, uma vez que o teste do INR não é aconselhado por terem sido notificados INRs elevados falsos positivos (Ageno et al., 2012; European Medicines Agency, 2013).

Poderá considerar-se a administração de concentrados de complexo de protrombina ativado ou fator VIIa recombinante ou concentrados de fatores de coagulação II, IX e X, uma vez

que existe alguma evidência experimental na utilização destes compostos na reversão do efeito anticoagulante do dabigatrano. No entanto, os dados sobre a sua utilidade em ambiente clínico, bem como sobre o possível risco de tromboembolismo *rebound* sejam muito limitados. Por ser um fármaco de excreção maioritariamente renal, nestes casos deverá ser mantida uma diurese adequada e na medida em que é um fármaco dialisável, poderá iniciar-se a sua diálise, apesar da experiência clínica ainda ser limitada (Cotton, 2011; Ageno et al., 2012; Silva, 2012; European Medicines Agency, 2013).

Dabigatrano versus Varfarina

Por forma a comparar o dabigatrano (nas doses de 110 mg e 150 mg, administrados duas vezes por dia) com a varfarina (INR alvo entre 2,0 e 3,0) na prevenção dos eventos tromboembólicos e complicações hemorrágicas, foi realizado um estudo randomizado multicêntrico, com dupla ocultação, denominado RE-LY (*Randomized Evaluation of Long - Term Anticoagulation Therapy*). Neste estudo foram seguidos 18.113 indivíduos com FA e risco de AVC, durante aproximadamente dois anos. Verificou-se que o AVC ou embolismo sistémico ocorreu, por ano, em 1,53% dos doentes no grupo do dabigatrano 110 mg, 1,11% no grupo do dabigatrano 150 mg e 1,69% no grupo da varfarina, demonstrando assim a superioridade do dabigatrano relativamente à varfarina na dose de 150 mg e a não inferioridade na dose de 110 mg. Relativamente à taxa de hemorragia *major*, esta foi mais baixa no grupo do dabigatrano 110 mg (2,71% por ano) e semelhante no grupo do dabigatrano 150 mg (3,11% por ano) quando comparada com o grupo da varfarina (3,36% por ano). Quanto à taxa de hemorragia intracraniana, esta foi mais baixa com o dabigatrano (0,23% por ano na dose de 110 mg e 0,30% por ano na dose de 150 mg) do que com a varfarina (0,74% por ano). O efeito adverso que ocorreu com maior frequência no grupo dos doentes medicados com o dabigatrano (11,8% na dose de 150 mg, 11,3% na dose de 110 mg e 5,8% no grupo da varfarina) foi a dispepsia. A incidência de hemorragia digestiva também foi superior no grupo do dabigatrano 150 mg. Tais efeitos podem encontrar a sua explicação no facto dos comprimidos de dabigatrano terem na sua composição ácido tartárico, que é indispensável à criação do baixo pH para a correta absorção do dabigatrano (Connolly et al., 2009; Ageno et al., 2012).

Em suma, a dose de 110 mg do dabigatrano apresentou uma taxa de AVC e embolismo sistémico semelhante à da varfarina, com uma incidência menor de hemorragia *major*. Já na dose de 150 mg, o dabigatrano apresentou uma taxa de AVC e embolismo sistémico mais baixa do que a varfarina, com uma incidência de hemorragia *major* semelhante (Connolly et al., 2009). Segundo o Infarmed (2014), o dabigatrano apresenta melhor conveniência de

tratamento em relação à varfarina e às heparinas e foi considerado custo-efetivo em relação à varfarina.

1.3.3. Inibidores Diretos do Fator Xa

Na convergência das vias intrínseca e extrínseca da cascata de coagulação, o FXa catalisa a clivagem da protrombina e constitui um ponto de amplificação, na medida em que uma molécula de FXa pode originar mais de 1.000 moléculas de trombina. No sentido contrário, a sua inibição irá atenuar a formação de trombina, prevenindo assim a conversão de fibrinogénio em fibrina (Silva, 2010). Vários inibidores diretos do FXa têm sido desenvolvidos, estando apenas comercializados em Portugal o Rivaroxabano (Xarelto®), autorizado desde Setembro de 2008 e o Apixabano (Eliquis®), autorizado desde Novembro de 2012. O Endoxabano (Lixiana®) apesar de já ter autorização de introdução no mercado nacional desde Junho de 2015, ainda não se encontra comercializado em Portugal (European Medicines Agency, 2015).

1.3.3.1. *Rivaroxabano*

O rivaroxabano é um inibidor oral direto, potente, seletivo e reversível do FXa. Pertence a uma nova classe derivada da oxazolidinona e não aparenta um grupo básico no seu local de ligação ao centro ativo da serina protéase, contribuindo assim para a sua elevada biodisponibilidade e perfil de absorção oral (Silva, 2010; Ageno et al., 2012). O rivaroxabano desenvolve uma inibição rápida, reversível e competitiva do FXa, ligando-se diretamente ao seu centro e bloqueando a interação com o seu substrato, inativando tanto o FXa livre como o FXa ligado ao complexo de protrombinase ou associado a um trombo. A inibição do FXa diminui a formação de trombina (não interfere com a trombina já existente) e consequentemente previne a conversão de fibrinogénio em fibrina. Não precisa da antitrombina para exercer a sua atividade farmacológica, ao contrário dos inibidores indiretos da trombina com administração parentérica (Silva, 2012).

O rivaroxabano apresenta uma seletividade para o FXa que é 10.000 vezes superior do que para outras serinas protéases, tais como a trombina, tripsina, plasmina, fator VIIa, fator IXa, fator XIa ou proteína C ativada. Para além disso, não aparenta exercer efeito sobre as plaquetas, ainda que ao inibir a trombina, possa indiretamente inibir a agregação plaquetária induzida pelo FT. Assim, para além do efeito anticoagulante resultante da inibição direta do FXa, a atuação indireta da agregação plaquetária pode influenciar favoravelmente a prevenção e o tratamento da trombose arterial (Eriksson, 2009; Perzborn, Roehrig, Straub et al., 2010; Ageno et al., 2012).

Indicações Terapêuticas

O rivaroxabano encontra-se comercializado em Portugal nas dosagens de 2,5mg, 10mg, 15mg e 20mg, estando a menor dosagem indicada na coadministração com o AAS isoladamente ou com AAS mais clopidogrel ou ticlopidina na prevenção de acontecimentos aterotrombóticos em doentes adultos, após uma Síndrome Coronária Aguda (SCA) com biomarcadores cardíacos elevados. A dosagem de 10mg é indicada na prevenção do TEV em doentes adultos submetidos a artroplastia eletiva da anca ou joelho. E as dosagens de 15mg e 20mg têm indicações terapêuticas na prevenção do AVC e do embolismo sistémico em doentes adultos com FA não-valvular, com um ou mais fatores de risco, tais como insuficiência cardíaca congestiva, HTA, idade igual ou superior a 75 anos, DM e antecedentes de AVC ou AIT. Têm também indicações terapêuticas no tratamento da TVP e EP, bem como na prevenção da TVP recorrente e EP em adultos (European Medicines Agency, 2015).

Posologia

Para a prevenção de acontecimentos aterotrombóticos em doentes adultos após uma SCA com biomarcadores cardíacos elevados, a dose de rivaroxabano recomendada é de 2,5mg duas vezes ao dia, em coadministração com 75-100mg de AAS isoladamente ou com 75-100mg de AAS mais 75mg de clopidogrel ou 250mg de ticlopidina. O tratamento com o rivaroxabano deverá iniciar-se logo que possível após a estabilização do acontecimento da SCA. A duração do tratamento deverá ser avaliada face ao risco de hemorragia, sendo no entanto a experiência entre os 12 e 24 meses limitada (European Medicines Agency, 2015).

Na prevenção do TEV em doentes adultos submetidos a artroplastia eletiva da anca ou do joelho a posologia recomendada é de 10 mg de rivaroxabano uma vez ao dia, devendo iniciar-se o tratamento 6 a 10 horas após a cirurgia, desde que a hemostase tenha sido estabelecida. Apesar da duração do tratamento depender do risco individual do doente para o TEV, recomenda-se uma duração de 5 semanas em doentes submetidos a cirurgia da anca e de 2 semanas em doentes submetidos a cirurgia do joelho (European Medicines Agency, 2015).

Na prevenção do AVC e do embolismo sistémico a dose recomendada é de 20 mg uma vez por dia (dose máxima recomendada), durante um período prolongado, desde que o benefício supere o risco de hemorragia (European Medicines Agency, 2015).

No tratamento da TVP aguda ou EP a dose recomendada é de 15 mg duas vezes por dia, durante as primeiras três semanas, seguida de 20 mg uma vez por dia para continuação do tratamento e prevenção da TVP recorrente e EP. A duração do tratamento deve ser

estabelecida após avaliação médica ponderada do benefício do tratamento em relação ao risco de hemorragia, sendo que a terapêutica de curta duração (pelo menos 3 meses) deve basear-se nos fatores de risco transitórios (como cirurgia recente, trauma ou imobilização) e a de longa duração nos fatores de risco permanentes ou na TVP idiopática ou EP (European Medicines Agency, 2015).

Farmacocinética e Mecanismo de Ação

O rivaroxabano promove uma inibição dose dependente da atividade do FXa, apresentando um efeito inibitório máximo de 1 a 4 horas após a administração, mantendo-se esse efeito por aproximadamente 12h (com doses superiores a 5 mg). A inibição máxima do FXa variou de 22% para a dose mais baixa a 66% para a dose mais alta (Silva, 2010).

O rivaroxabano é rapidamente absorvido por via oral, apresenta variabilidade interindividual reduzida, previsibilidade farmacocinética consistente e ao contrário do dabigatran não é afetado por variações do pH gástrico. A ligação às proteínas plasmáticas é elevada, de aproximadamente 92% a 95%, sendo a albumina sérica o principal componente de ligação. Atinge a concentração máxima 2 a 4 horas após a administração, com uma biodisponibilidade de aproximadamente 80%. A sua absorção oral é quase completa, com biodisponibilidade elevada (80 a 100%) para as dosagens de 2,5 mg e 10 mg, independentemente da ingestão de alimentos, que não afetam a Área sob a Curva (AUC), ou as concentrações máximas destas doses. No entanto, devido a uma absorção menos extensa em jejum, a biodisponibilidade oral para o comprimido de 20 mg é de 66%. Verificou-se que o comprimido de 20 mg tomado juntamente com alimentos aumenta a AUC em 39%, comparativamente com a ingestão do comprimido em jejum. Assim, recomenda-se que as dosagens de 15 mg e de 20 mg sejam administradas com alimentos (Eriksson, 2009; European Medicines Agency, 2015).

Aproximadamente dois terços do fármaco são metabolizados pelo fígado, por mecanismos independentes e dependentes do citocromo P450 (CYP3A4 e CYP2J2). A excreção ocorre aproximadamente em 66% por via renal e 28% pelas fezes, sendo eliminado em 36% e em 7% como fármaco não metabolizado, respetivamente. Apresenta uma semivida terminal de eliminação de 5 a 9 horas, que em idosos com alguma disfunção renal pode aumentar para 11 a 13 horas. A utilização em doentes com CLCr inferior a 15 ml/ minuto está contraindicada, bem como em doentes com doença hepática associada a coagulopatia, devendo ainda ser utilizado com precaução em casos de cirrose e compromisso hepático moderado (Silva, 2010; Ageno et al., 2012; European Medicines Agency, 2015).

Monitorização

O perfil farmacológico previsível do rivaroxabano permite a administração do medicamento em doses fixas, sem a necessidade de monitorização laboratorial periódica e ajustes posológicos. No entanto, em algumas situações como em casos de sobredosagem, hemorragia, cirurgia de emergência ou avaliação do cumprimento terapêutico, das interações medicamentosas ou da acumulação do fármaco em doentes com insuficiência renal ou hepática, a disponibilidade de um teste de coagulação quantitativo poderá ser importante para fundamentar decisões clínicas. Apesar da previsibilidade do rivaroxabano, do efeito dose-dependente sobre o Tempo de Protrombina (PT) e (em menor grau) o aPTT, não existem atualmente testes laboratoriais validados que possam ser recomendados para monitorizar o rivaroxabano, com exceção da medição dos níveis de rivaroxabano pelo teste quantitativo calibrado anti-fator Xa (Ageno et al., 2012; European Medicines Agency, 2015).

Salienta-se que por nos estudos clínicos, comparativamente ao tratamento com AVK, ter sido observado com maior frequência hemorragias das mucosas e anemia durante o tratamento prolongado com rivaroxabano, para além de uma vigilância clínica adequada, quando se considerar necessário deverão realizar-se testes laboratoriais de hemoglobina/hematócrito. Estes constituem uma mais-valia para detetar hemorragias ocultas, sendo que em caso de diminuição inexplicável da hemoglobina ou da pressão sanguínea deverá pesquisar-se o local hemorrágico (European Medicines Agency, 2015).

Efeitos Adversos

As reações adversas notificadas com maior frequência em doentes a tomar rivaroxabano foram hemorragias, nomeadamente gengival, epistaxe e hemorragias dos tratos gastrointestinal e geniturinário. Como complicações hemorrágicas destaca-se a fraqueza, palidez, tonturas, cefaleias ou edema inexplicável (European Medicines Agency, 2015).

Controlo da hemorragia

Está preconizado que em caso de hemorragia deve atrasar-se ou interromper o tratamento e, se necessário, implementar o tratamento sintomático adequado, tendo em conta que o rivaroxabano apresenta uma semivida de aproximadamente entre 5 a 13 horas. O tratamento implementado deverá atender às características individuais, à situação clínica, à gravidade e à localização da hemorragia e poderá passar pela compressão mecânica, intervenção cirúrgica, reposição hídrica e apoio hemodinâmico ou transfusão de componentes ou derivados do sangue. De acordo com modelos animais (ratinhos), a administração do fator VIIa recombinante é capaz de reverter parcialmente o prolongamento do tempo de hemorragia e do PT, sem afetar a inibição do FXa (Eriksson, 2009; Silva, 2012; European

Medicines Agency, 2015). Salienta-se que a elevada ligação às proteínas plasmáticas (principalmente à albumina, na ordem dos 92 a 95%) impossibilita a sua eliminação por diálise (Pezborn et al., 2010; Silva, 2012).

Contraindicações

O rivaroxabano está contraindicado em caso de lesões ou circunstâncias que apresentem um risco significativo de hemorragia, ou no caso de hemorragia ativa clinicamente significativa. A sua utilização também está contraindicada no caso de doença hepática associada a coagulopatia, no risco de hemorragia clinicamente relevante e no tratamento concomitante com outros anticoagulantes (orais ou endovenosos), exceto em situações específicas de mudança de terapêutica anticoagulante (European Medicines Agency, 2015).

Relativamente à gravidez o rivaroxabano está contraindicado devido à potencial toxicidade reprodutiva, ao risco de hemorragia e ao facto de atravessar a placenta. Está igualmente contraindicado durante a amamentação (European Medicines Agency, 2015).

Interações medicamentosas

Os fármacos que inibem ou induzem o CYP3A4 têm o potencial para interagir com o rivaroxabano. No entanto, apenas aqueles que atuam como inibidores fortes de CYP3A4 e da glicoproteína-P provocam uma redução na eliminação do rivaroxabano, provocando um aumento significativo nas concentrações plasmáticas (Ageno et al., 2012). Assim, considera-se que o rivaroxabano tem um baixo risco de interações medicamentosas, contudo não se recomenda a sua utilização em doentes a receber tratamento sistémico concomitante com antimicóticos azólicos (como o cetoconazol ou o itraconazol) ou inibidores da protease do Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH) (como o ritonavir), uma vez que estes fármacos são inibidores potentes do CYP3A4 e da glicoproteína-P, podendo por isso aumentar as concentrações plasmáticas de rivaroxabano (em média 2,6 vezes), aumentando o risco de hemorragia. Já o uso concomitante de indutores ativos do CYP3A4 (como a rifampicina, a fenitoína, a carbamazepina, o fenobarbital ou o hipericão) podem originar a redução das concentrações plasmáticas do fármaco. (Silva, 2010; European Medicines Agency, 2015).

Doentes tratados concomitantemente com medicamentos que afetem a hemostase, tais como AINEs e inibidores da agregação plaquetária deverão ser usados com precaução pelo risco aumentado de hemorragia (European Medicines Agency, 2015).

Sobredosagem

O rivaroxabano não dispõe de um antídoto específico que antagonize o seu efeito farmacodinâmico. Assim, em caso de sobredosagem deverá considerar-se a utilização de carvão ativado para reduzir a sua absorção (European Medicines Agency, 2015).

Rivaroxabano versus Varfarina

Por forma a comparar o rivaroxabano (20 mg por dia nos doentes com CLCr igual ou superior a 50 ml/minuto e 15 mg por dia nos doentes com CLCr entre 30 e 49 ml/minuto) com a varfarina (INR alvo entre 2,0 e 3,0), na prevenção do AVC ou embolismo sistémico, foi realizado o estudo ROCKET AF (*Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation*). O estudo multicêntrico, randomizado e com dupla ocultação envolveu 14.264 doentes com FA e um risco elevado de AVC. Verificou-se que a ocorrência de AVC ou embolismo sistémico era de 1,2%/ano no grupo do rivaroxabano e 2,2%/ano no grupo da varfarina ($P < 0.001$ para a não-inferioridade do rivaroxabano). Relativamente à taxa de hemorragia *major* e não *major* clinicamente relevante foi semelhante nos dois grupos, sendo que a taxa de hemorragia intracraniana e a taxa de hemorragia fatal foi mais baixa no grupo do rivaroxabano. Pelo contrário, a taxa de hemorragia digestiva *major* foi maior no grupo do rivaroxabano. Assim, ficou demonstrada a não inferioridade do rivaroxabano em relação à varfarina na prevenção do AVC e do embolismo sistémico nos doentes com FA (Patel et al., 2011).

Segundo o Infarmed (2014), o rivaroxabano apresenta melhor conveniência de tratamento e segurança similar nas indicações de tratamento da TVP, EP e FA não valvular em relação à varfarina e demonstrou vantagem económica, por apresentar menores custos comparativamente à utilização de enoxaparina seguida de varfarina. Contudo, não foi aprovada a comparticipação da dosagem de 2,5mg de rivaroxabano para a indicação de prevenção de acontecimentos aterotrombóticos em doentes adultos após uma SCA com biomarcadores cardíacos elevados, na medida em que os estudos determinaram que a eficácia e segurança eram inferiores ao comparador selecionado (varfarina) (Infarmed, 2015).

1.3.3.2. Apixabano

O apixabano é o anticoagulante oral em estudo mais recentemente introduzido no mercado (autorizado desde Novembro de 2012 e comparticipado em Junho de 2014) e é um inibidor oral, potente, reversível, direto e altamente seletivo para o local ativo do FXa, que não

requer a antitrombina III para a sua atividade antitrombótica. O Apixabano inibe o FXa livre e ligado ao coágulo e a atividade da protrombinase. Não tem efeito direto na agregação plaquetária, contudo indiretamente inibe a agregação plaquetária induzida pela trombina e ao inibir o FXa, previne a formação de trombina e conseqüentemente o desenvolvimento do trombo (European Medicines Agency, 2011).

Indicações Terapêuticas

O Apixabano encontra-se comercializado em Portugal nas dosagens de 2,5mg e 5mg. A dosagem de 2,5mg tem indicação terapêutica na prevenção de acontecimentos tromboembólicos venosos em doentes adultos que foram submetidos a artroplastia eletiva da anca ou joelho. As dosagens de 2,5mg e de 5mg têm indicações terapêuticas na prevenção de AVC e embolismo sistémico em doentes adultos com FA não valvular, com um ou mais fatores de risco, nomeadamente, AVC ou AIT prévios, idade igual ou superior a 75 anos, HTA, DM e insuficiência cardíaca sintomática. Apresentam também indicação no tratamento e prevenção de TVP recorrente e EP em adultos (European Medicines Agency, 2011).

Posologia

Na prevenção de TEV na artroplastia eletiva da anca ou joelho a dose recomendada de apixabano é de 2,5 mg duas vezes por dia, sendo que a dose inicial deverá ser tomada 12 a 24 horas após a cirurgia. A duração do tratamento na artroplastia eletiva da anca deverá ser de 32 a 38 dias e no joelho de 10 a 14 dias (European Medicines Agency, 2011).

Na prevenção do AVC e do embolismo sistémico em doentes com FA não valvular, a dose recomendada de apixabano é de 5 mg, duas vezes por dia. No caso de o doente apresentar pelo menos duas das seguintes características: idade igual ou superior a 80 anos, peso corporal igual ou inferior a 60 kg, ou creatinina sérica igual ou superior a 1,5 mg/dl, a dose recomendada de apixabano deve ser reduzida para 2,5 mg duas vezes por dia. A anticoagulação oral deverá ser continuada a longo prazo (European Medicines Agency, 2011).

No tratamento de TVP aguda e EP a dose recomendada de apixabano é 10 mg duas vezes por dia durante os primeiros 7 dias, seguido de 5 mg duas vezes por dia. Para a prevenção de TVP recorrente e EP a dose recomendada é 2,5 mg duas vezes por dia, após completar 6 meses de tratamento com apixabano 5 mg duas vezes por dia ou com outro anticoagulante. Salienta-se que a duração da terapêutica deve ser individualizada e

instituída após rigorosa avaliação do benefício do tratamento em relação ao risco de hemorragia (European Medicines Agency, 2011).

Farmacocinética e Mecanismo de Ação

O apixabano apresenta biodisponibilidade absoluta de aproximadamente 50% para doses até 10 mg e é rapidamente absorvido, apresentando concentrações máximas de 3 a 4 horas após a sua ingestão. Os alimentos não afetam a AUC ou a concentração máxima, podendo ser tomado com ou sem alimentos. O apixabano tem uma depuração total de cerca de 3,3 L/h e uma semivida de aproximadamente 12 horas. A ligação às proteínas plasmáticas é de aproximadamente 87% e o volume de distribuição de aproximadamente 21 litros (European Medicines Agency, 2011).

O apixabano é metabolizado maioritariamente via CYP3A4/5, com algumas contribuições da CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 e 2J2. O apixabano é um substrato de proteínas de transporte, glicoproteína-P e proteína de resistência do cancro da mama. Apresenta várias vias de eliminação, nomeadamente nas fezes, vias renal e biliar (European Medicines Agency, 2011).

Monitorização

O perfil farmacológico previsível do apixabano permite a sua administração em doses fixas, sem a necessidade de monitorização laboratorial periódica e ajustes posológicos. Os testes de coagulação PT, INR e o aPTT são afetados pelo mecanismo de ação do apixabano e as alterações observadas na dose terapêutica esperada são pequenas e sujeitas a um grau elevado de variabilidade. Assim, um ensaio anti-FXa quantitativo calibrado poderá ser útil em determinadas situações que requeiram o conhecimento da exposição ao apixabano para decisões clínicas, como por exemplo, em casos de sobredosagem ou cirurgia de emergência (European Medicines Agency, 2011).

Efeitos Indesejáveis

A utilização de apixabano pode estar associada a um aumento do risco de hemorragia visível ou oculta de um tecido ou órgão e que poderá resultar numa anemia pós hemorrágica. Os sinais, sintomas e gravidade irão variar de acordo com a localização e extensão da hemorragia. As reações adversas notificadas com maior frequência em doentes aos quais foi administrado o apixabano foram hemorragia, contusão, epistaxe e hematomas (European Medicines Agency, 2011).

Contraindicações

Tal como o rivaroxabano, o apixabano também está contraindicado em caso de lesões ou circunstâncias que apresentem um risco significativo de hemorragia ou no caso de hemorragia ativa clinicamente significativa. Tal pode incluir ulceração gastrointestinal, presença de neoplasias malignas com risco elevado de hemorragia, lesão cerebral ou espinal recente, cirurgia cerebral, espinal ou oftalmológica recente, hemorragia intracraniana recente, varizes esofágicas, malformações arteriovenosas, aneurismas vasculares ou alterações vasculares intraspinais ou intracerebrais (European Medicines Agency, 2011).

A sua utilização também está contraindicada no caso de doença hepática associada a coagulopatia, no risco de hemorragia clinicamente relevante e no tratamento concomitante com outros anticoagulantes (orais ou endovenosos), exceto em situações específicas de mudança de terapêutica anticoagulante (European Medicines Agency, 2011).

Relativamente à gravidez o apixabano não é recomendado, uma vez que não existem dados sobre a sua utilização. Estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos relativos à toxicidade reprodutiva. Relativamente à utilização na amamentação não há evidência que o apixabano ou os seus metabolitos sejam excretados no leite humano. Os dados disponíveis em animais evidenciaram a excreção do apixabano no leite, pelo que não pode ser excluído o risco para os recém-nascidos e lactentes (European Medicines Agency, 2011).

Controlo de Hemorragia e Antagonistas

A sobredosagem de apixabano pode resultar num risco aumentado de hemorragia e até agora não existe um antídoto específico. Assim, estabeleceu-se que em caso de hemorragia o tratamento deve ser interrompido, a causa da hemorragia investigada e ser considerado o início do tratamento adequado, nomeadamente, hemostase cirúrgica ou a transfusão de plasma fresco congelado. Se ainda assim a hemorragia não for controlada pode ser considerada a administração do concentrado de complexo de protrombina ou do fator recombinante VIIa, mesmo havendo poucos dados sobre a eficácia da sua utilização (European Medicines Agency, 2011).

Nos casos de sobredosagem ou ingestão acidental de apixabano, a administração de carvão ativado poderá ser útil, desde que tomada atempadamente, na medida em que ficou demonstrado que a administração de carvão ativado, a indivíduos saudáveis, 2 e 6 horas após a ingestão de uma dose de 20 mg de apixabano, reduziu a AUC média em 50% e 27%, respetivamente (European Medicines Agency, 2011).

A hemodiálise não é tida como medida eficaz na gestão de sobredosagem, uma vez que em indivíduos com doença renal em fase terminal, quando foi administrada uma dose única de 5 mg de apixabano oralmente, apenas reduziu a AUC do apixabano em 14% (European Medicines Agency, 2011).

Interações Medicamentosas e Alimentares

Não é recomendada a utilização de apixabano concomitante com inibidores potentes da CYP3A4 e da glicoproteína-P, nomeadamente com os antimicóticos azólicos (como o cetoconazol e itraconazol) e inibidores das proteases do VIH (como o ritonavir). As substâncias ativas que não são consideradas inibidores potentes da CYP3A4 e da glicoproteína-P (como o diltiazem, naproxeno, amiodarona) é esperado que aumentem as concentrações plasmáticas do apixabano em menor extensão, pelo que não é necessário proceder a ajustes da dose quando coadministrado com inibidores menos potentes da CYP3A4 e/ou da glicoproteína-P (European Medicines Agency, 2011).

A utilização concomitante com indutores potentes da CYP3A4 e da glicoproteína-P (como a rifampicina, carbamazepina, ou o hipericão) pode levar a uma redução de aproximadamente 50% nas concentrações plasmáticas de apixabano. Não é necessário efetuar ajustes da dose do apixabano durante a terapêutica concomitante com estes fármacos, no entanto o apixabano não é recomendado para o tratamento de TVP e de EP em doentes a receber tratamento sistémico concomitante com indutores potentes de CYP3A4 e glicoproteína-P, uma vez que a eficácia pode estar comprometida (European Medicines Agency, 2011).

A utilização do apixabano também está contraindicada com AINEs, devido ao risco de hemorragia e no tratamento concomitante com outros anticoagulantes (orais ou endovenosos), exceto em situações específicas de mudança de terapêutica anticoagulante (European Medicines Agency, 2011).

Apixabano versus Varfarina

O estudo ARISTOTLE (*Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation*) é um estudo de não inferioridade para a profilaxia de eventos vasculares, que analisou em 18.201 doentes, o tratamento em dupla ocultação e aleatorizado de 5 mg de apixabano duas vezes por dia, contra o comparador ativo varfarina (na dose suficiente para o intervalo de INR 2,0-3,0), durante uma média de 20 meses. Concluiu-se, que em doentes com FA, o apixabano atingiu superioridade estatisticamente significativa no objetivo principal de prevenção do AVC (hemorrágico ou sistémico) e embolismo sistémico comparativamente à varfarina. Relativamente aos objetivos secundários o apixabano também apresentou superioridade estatisticamente significativa

para a hemorragia *major* e resultou em menor mortalidade (Granger et al., 2011; European Medicines Agency, 2011).

Segundo o Infarmed (2014), por o apixabano ter demonstrado na indicação terapêutica de FA não valvular ser não inferior à varfarina, com eventual maior segurança e conveniência posológica, considerou-se ser custo-efetivo em relação à varfarina.

Ainda, segundo o estudo de Costa (2015) sobre o custo-efetividade dos novos ACO na FA em Portugal, baseado em comparações indiretas, o apixabano revelou ser custo-efetivo *versus* a varfarina e dabigatrano, e dominante *versus* rivaroxabano, em doentes com FA não-valvular, tendo sido os resultados robustos em todas as análises de sensibilidade efetuadas. Esta informação será de especial relevância para os vários decisores em saúde justificarem a escolha da opção terapêutica mais adequada perante o doente individual.

Assim, durante muitos anos a terapêutica ACO centrou-se nos AVK para as indicações de prevenção primária e secundária de eventos tromboembólicos venosos e arteriais. No entanto, e apesar de continuarem a ser amplamente utilizados por apresentarem as vantagens já referidas, os novos ACO têm o potencial de superar algumas das desvantagens dos AVK, nomeadamente por possibilitarem a administração em doses fixas e não requererem monitorização laboratorial. Na profilaxia do TEV, tanto o dabigatrano como o rivaroxabano mostraram um perfil de eficácia e de segurança não inferior ao da varfarina e na FA todos os novos ACO reduziram significativamente o risco de AVC, de eventos tromboembólicos e a ocorrência de hemorragias graves. A dispensa de monitorização do efeito anticoagulante dos novos ACO se por um lado trás vantagens, em termos de comodidade e consumo de recursos, por outro requer um esforço acrescido na sensibilização do utente para a adesão à terapêutica. O preço dos novos ACO poderá também ser considerado uma condicionante a uma utilização generalizada, na medida em que é superior ao dos AVK, mesmo depois de contabilizados os custos da monitorização do INR. Ainda assim, foram considerados pelo Infarmed como custo-efetivos.

Na Tabela 2 encontra-se um resumo das principais indicações terapêuticas aprovadas, contraindicações mais significativas e as principais vantagens e desvantagens dos vários ACO.

Tabela 2. Quadro resumo das principais indicações terapêuticas aprovadas, contraindicações e as principais vantagens e desvantagens dos vários anticoagulantes orais.

	Descrição	Varfarina	Acenocumarol	Dabigatrano	Rivaroxabano	Apixabano
Indicações Terapêuticas Aprovadas no RCM	Terapêutica e profilaxia de doenças tromboembólicas	x	x			
	Terapêutica e profilaxia de TVP e de EP;	x		x	x	x
	Prevenção do tromboembolismo em doentes com FA ou submetidos a plastias valvulares.	x				
	Prevenção do TEV em doentes submetidos a artroplastia eletiva da anca ou do joelho.			x	x	x
	Prevenção do AVC em adultos que apresentem FA não valvular; com um ou mais fatores de risco, tais como: AVC ou AIT prévios, idade ≥ 75 anos, Insuficiência Cardíaca Congestiva, DM ou HTA.			x	x	x
Contraindicações	Gravidez	x	x	x	x	x
	Hemorragias ativas ou risco de hemorragia	x	x	x	x	x
	Doença hepática grave	x	x	x	x	x
	Doença renal grave (CLCr < 30 ml/min)	x	x	x		
Vantagens e Desvantagens	Possibilidade de monitorização de INR	x	x			
	Testes validados para monitorização	x	x			
	Existência de antídoto em caso de hemorragia	x	x			
	Previsibilidade do efeito anticoagulante			x	x	x
	Larga margem terapêutica			x	x	x
	Elevado potencial de interações medicamentosas e alimentares	x	x			
	Custo para o utente mais elevado			x	x	x

Fonte: Elaboração própria, com base em Infarmed (2006, 2014) e European Medicines Agency (2011, 2013, 2015).

Apesar das recomendações terapêuticas (Infarmed, 2006, 2014; European Medicines Agency, 2011, 2013, 2015) e da crescente incidência e prevalência de doenças cardiovasculares em Portugal, o uso de ACO nos doentes elegíveis ainda está aquém do que seria expectável, tendo em conta a evidência científica. É necessário promover hábitos de prescrição de ACO, em concordância com as recomendações internacionais, mediante a

implementação de estratégias que visem aumentar a sua prescrição (Bonhorst et al., 2010; January et al., 2014; Kirchhof et al., 2016). Em Portugal ainda existem poucos estudos sobre a prescrição e consumo de medicação crónica na população em geral, nomeadamente de anticoagulantes orais. Desconhece-se assim o impacto que a introdução dos novos ACO teve na prática clínica, havendo por isso, a necessidade de estudar os novos padrões de prescrição e de consumo dos ACO. Tendo em conta esta realidade, a presente Dissertação de Mestrado pretende aumentar o conhecimento sobre a prescrição e o consumo dos ACO em Portugal, e contribuir para a potencial implementação de estratégias que visem aumentar a profilaxia e o tratamento das doenças tromboembólicas em Portugal e a otimização do uso dos recursos disponíveis.

Assim, com o objetivo de caracterizar a prescrição e o consumo de ACO realizaram-se dois estudos. No Capítulo 2 caracterizou-se a evolução da prescrição e do consumo de ACO, no período de 2012 a 2015, em Portugal Continental, através da análise de uma base de dados relativa ao consumo de ACO em ambulatório. No Capítulo 3 caracterizou-se o consumo de ACO numa amostra não aleatória de utentes de Farmácias Comunitárias do Distrito de Setúbal, mediante a realização de inquéritos aos utentes que adquiriam ACO com receita médica.

Capítulo 2 - Caracterização da Prescrição e do Consumo de Anticoagulantes Orais em Portugal Continental, em Regime de Ambulatório, no Período de 2012 a 2015

2.1. Introdução

Os Estudos de Utilização de Medicamentos (EUM) emergem pela consciência de que os resultados de saúde que advêm de rigorosos ensaios clínicos randomizados não são necessariamente os mesmos da utilização dos medicamentos na prática diária. De um modo geral, os ensaios clínicos visam a obtenção da autorização de introdução no mercado de novos medicamentos e envolvem um número limitado de pacientes, cuidadosamente selecionados, que são tratados e seguidos durante um período relativamente curto e em condições rigorosamente controladas. Assim, não refletem com precisão como a utilização dos medicamentos em larga escala afetará os resultados de saúde na prática quotidiana. Os EUM fornecem informações úteis sobre a eficácia e a segurança dos medicamentos, na medida em que, ao contrário dos ensaios clínicos, avaliam os efeitos dos medicamentos em populações heterogêneas de pacientes em vida quotidiana, estabelecendo uma relação entre o uso racional do medicamento, a farmacovigilância, a medicina baseada na evidência, a farmacoeconomia e a farmacogenética. Podem ainda fornecer dados importantes sobre a morbidade, os custos do tratamento da doença (permitindo definir prioridades para a alocação racional dos orçamentos da Saúde), a conformidade terapêutica, a incidência de reações adversas, a eficácia do consumo de medicamentos e a escolha de comparadores (Jain et al., 2015; World Health Organization Expert Committee, 2003).

A OMS, em 1977, definiu que os EUM têm como objetivos avaliar a comercialização, a distribuição, a prescrição e o uso de medicamentos numa sociedade, com especial atenção sobre as consequências médicas, sociais e económicas resultantes (World Health Organization Expert Committee, 2003).

A investigação sobre a utilização de medicamentos constitui uma parte essencial da farmacoepidemiologia, uma vez que descreve a extensão, a natureza e os determinantes da exposição a fármacos em populações bem definidas, podendo fornecer informações importantes sobre o consumo e a prescrição de medicamentos numa população. Os EUM utilizados em farmacoepidemiologia poderão ser observacionais ou experimentais, sendo que nos observacionais o investigador apenas observa os fatos, sem exercer qualquer intervenção. Estes podem ainda ser divididos em estudos descritivos e estudos analíticos. Enquanto os primeiros procuram descrever os padrões de utilização de medicamentos e identificar eventuais problemas que requeiram estudos mais detalhados, os segundos procuram relacionar os dados da utilização de medicamentos com a morbidade, com os resultados do tratamento e com a qualidade dos cuidados de saúde (World Health Organization Expert Committee, 2003).

A investigação sobre a utilização de medicamentos fornece assim informações úteis sobre o consumo e a prescrição de medicamentos, nomeadamente sobre os seguintes aspetos:

- Padrões de consumo de medicamentos e os custos associados ao longo do tempo;
- Qualidade de utilização, na medida em que comparam a utilização real dos medicamentos com vários fatores, nomeadamente com as *guidelines* de prescrição, com as recomendações orçamentais, com as interações medicamentosas, com as reações adversas e com o custo-benefício do tratamento;
- Determinantes de utilização, que incluem as características do doente (por exemplo, parâmetros sociodemográficos e atitudes em relação aos medicamentos), características do prescriptor (por exemplo a especialidade e os fatores que influenciam as decisões terapêuticas) e características do medicamento (por exemplo, propriedades terapêuticas e acessibilidade);
- Resultados da utilização, ou seja, os benefícios e os efeitos adversos da utilização do medicamento, bem como as consequências económicas (World Health Organization Expert Committee, 2003).

Denote-se que os EUM podem ser orientados para o medicamento, enfatizando a segurança e a eficácia de fármacos individuais ou grupos de fármacos, ou orientada para a utilização, visando melhorar a qualidade da terapêutica medicamentosa através da intervenção pedagógica. Esta última pode centrar-se no fármaco (por exemplo, nos estudos dose-efeito ou concentração-efeito), no prescriptor (por exemplo, nos índices de qualidade da prescrição) ou no doente (por exemplo, na seleção do fármaco e da dose, comparações da função renal, da metabolização do fármaco de acordo com a idade, entre outros) (World Health Organization Expert Committee, 2003).

De entre os EUM, os estudos de monitorização dos padrões de prescrição consistem numa ferramenta essencial para a avaliação da prescrição, distribuição e dispensa de medicamentos. Os objetivos principais destes estudos consistem em promover o uso racional do medicamento e melhorar a qualidade da prescrição, através da implementação de diretrizes, por parte das agências reguladoras, que assegurem que a melhor evidência científica disponível seja implementada na prática clínica. Pretende-se assim diminuir a incidência de erros e aumentar a vantagem económica, tanto para o doente como para a comunidade. O uso racional de medicamentos pode ser definido como os doentes receberem os medicamentos adequados para a sua condição clínica, nas doses apropriadas às suas necessidades individuais, por um período de tempo adequado e ao menor custo para o próprio e para a comunidade. Atualmente o uso irracional do medicamento consiste num problema de saúde pública a nível mundial, estimando a OMS que mais de metade de

todos os medicamentos são prescritos, dispensados ou vendidos de forma inadequada, e que metade dos doentes os toma de forma incorreta (Jain et al., 2015).

Os EUM utilizam várias fontes de informação centradas nos medicamentos, particularmente as bases de dados, que podem ter sido criadas com uma finalidade administrativa, comercial ou clínica, expressando por isso frequentemente os dados em volume de vendas, DDD ou custo. As bases de dados mais comumente utilizadas nos EUM são as disponibilizadas pelos sistemas prestadores de saúde e resultam de prescrições médicas ou da venda de medicamentos. Embora sejam úteis para comparar o impacto económico da utilização dos medicamentos, apresentam limitações metodológicas por não disponibilizarem informação sobre o perfil sociodemográfico e de saúde dos consumidores, nem sobre o grau de adequação ou de efetividade da terapêutica. Para investigações específicas sobre o efeito dos medicamentos torna-se indispensável recorrer à inquirição de amostras representativas das populações em estudo, com o objetivo de recolher diferentes tipos de informação (qualitativa e quantitativa) sobre uma determinada população (Cabrita et al., 2001; World Health Organization Expert Committee, 2003; Gama, 2008), conforme foi realizado no estudo apresentado no Capítulo 3 da presente Dissertação de Mestrado.

O acesso a informações padronizadas e validadas sobre o uso de medicamentos é fundamental para permitir a auditoria de padrões de utilização de medicamentos, identificar problemas na sua utilização, iniciar intervenções educacionais e monitorizar os resultados das mesmas. De modo a tornar os dados dos diferentes EUM comparáveis nos diferentes países, houve a necessidade de recolher e agregar os mesmos de forma uniforme. Assim, surgiram sistemas de classificação de medicamentos, que representam uma linguagem comum para descrever a variedade de fármacos num país ou região, sendo este um pré-requisito para comparações nacionais e internacionais de dados de utilização de medicamentos. Foi assim instituída uma unidade de medida uniformizada, que permite a comparação dos medicamentos nos diferentes países, sem que os resultados sejam comprometidos pelos fatores preço e forma de apresentação. Estabeleceu-se assim para cada medicamento uma DDD, que consiste na dose média diária de manutenção para um determinado medicamento utilizado em adultos, na sua principal indicação terapêutica. Salienta-se que a DDD é uma unidade de medida comparativa, pelo que não corresponde necessariamente à dose diária recomendada ou prescrita. Tendo em conta que as doses são prescritas de acordo com as características individuais (idade, peso, comorbilidades, etc.) é provável que a DDD seja diferente da dose média prescrita ou ingerida. A DDD também não prevê variações no cumprimento do regime terapêutico por parte do doente e o fato de vários fármacos poderem ser utilizados em doses diferentes, dependendo da

indicação ou da associação terapêutica. Assim, segundo a OMS, os ACO em estudo apresentam as seguintes DDD: a varfarina - 7,5 mg; o acenocumarol – 5 mg; o dabigatrano – 300 mg; o rivaroxabano - 20 mg e o apixabano - 10 mg (World Health Organization Expert Committee, 2003).

Houve também a necessidade de criar um sistema unificado que organizasse de forma clara o arsenal terapêutico existente. A classificação "Anatômica-Terapêutica-Química" (ATC) é a recomendada pela OMS para as comparações internacionais, dividindo os fármacos em diferentes grupos de acordo com o órgão ou sistema em que atuam e de acordo com as suas propriedades químicas, farmacológicas e terapêuticas. As substâncias ativas são classificadas em grupos de cinco níveis diferentes, sendo que no primeiro nível são divididas por catorze grupos principais, no segundo e terceiro níveis divididas em subgrupos terapêuticos / farmacológicos. No quarto nível é um subgrupo terapêutico / farmacológico / químico e o quinto nível corresponde à substância química (World Health Organization Expert Committee, 2003). De acordo com a classificação ATC os medicamentos analisados pertencem ao grupo B01A - Agentes Antitrombóticos, nomeadamente do grupo B01AA – Antagonistas da Vitamina K, a Varfarina (B01AA03) e o Acenocumarol (B01AA07), do grupo B01AE – Inibidores Diretos da Trombina, o Dabigatrano Etxilato (B01AE07) e do grupo B01AF – Inibidores Diretos do fator Xa, o Rivaroxabano (B01AF01) e o Apixabano (B01AF02).

O presente estudo pretende caracterizar o padrão de consumo e a prescrição dos ACO, tendo em conta a introdução dos novos ACO no mercado nacional, através da análise de uma base de dados de consumo (expressos em número de embalagens e DDD), com dados recolhidos das vendas de medicamentos ACO nas farmácias comunitárias.

2.2. Objetivo Geral e Objetivos Específicos

O objetivo geral do presente estudo consiste em caracterizar a evolução da prescrição e do consumo de anticoagulantes orais em ambulatório, no período de 2012 a 2015, em Portugal Continental.

Os objetivos específicos do presente estudo consistem em estudar o padrão de utilização dos ACO por Região de Saúde e analisar o impacto da introdução dos novos ACO na prescrição médica.

2.3. Materiais e Métodos

Para melhor compreender a evolução da prescrição e do consumo dos ACO foram analisados os dados de consumo, expressos em número de embalagens e DDD, disponibilizados pelo Centro de Conferência de Faturas (CCF), da Administração Central do Sistema de Saúde ao INFARMED – Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento. A base de dados é referente aos medicamentos comparticipados pelo Serviço Nacional de Saúde (SNS) e subsistemas de saúde públicos, que foram dispensados em regime de ambulatório à população portuguesa, no período de 1 de Janeiro de 2012 a 31 de Dezembro de 2015, em Portugal Continental. Salienta-se que não estão incluídos os medicamentos relativos ao internamento hospitalar.

A análise da prescrição e do consumo dos ACO foi realizada por Região de Saúde. Segundo o Estatuto do SNS, aprovado pelo Decreto-Lei n.º 11/93 de 15 de Janeiro, os Distritos de Portugal encontram-se agrupados em Regiões de Saúde da seguinte forma:

- Região de Saúde do Norte: Braga, Bragança, Porto, Viana do Castelo e Vila Real;
- Região de Saúde do Centro: Aveiro, Castelo Branco, Coimbra, Guarda, Leiria e Viseu;
- Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo (L.V.T.): Lisboa, Santarém e Setúbal;
- Região de Saúde do Alentejo: Beja, Évora e Portalegre;
- Região de Saúde do Algarve: Faro.

2.3.1. Tipo de Estudo

A caracterização da evolução do consumo de anticoagulantes orais em Portugal Continental, em regime de ambulatório, de 2012 a 2015 consiste num estudo descritivo, retrospectivo e observacional.

2.3.2. Local do Estudo

O presente estudo foi realizado através da análise da base de dados disponibilizada pelo Infarmed, resultante dos dados recolhidos pelo CCF no período de 2012 a 2015, relativos aos medicamentos ACO comparticipados pelo SNS, prescritos e dispensados aos utentes do SNS e outros subsistemas de saúde, em Portugal Continental e em regime de ambulatório.

2.3.3. População Alvo

A população alvo foram os utentes que tomavam terapêutica anticoagulante oral, em regime ambulatório, do Serviço Nacional de Saúde e subsistemas públicos, no período em estudo.

2.3.4. Tratamento Estatístico

Para caracterizar a evolução do consumo de ACO em Portugal Continental, em regime de ambulatório, no período de 2012 a 2015, foi realizada uma análise descritiva dos dados disponibilizados. Os dados do consumo, do número de embalagens e de DDD, dos vários anticoagulantes orais encontravam-se na base de dados distribuídos por cidade. Assim, por forma a melhor analisar a evolução do consumo de ACO em Portugal Continental, os dados foram agrupados por Região de Saúde e analisou-se a sua frequência através da elaboração de tabelas e gráficos no programa informático *Excel*[®].

2.4. Resultados

Evolução do Consumo Global de Anticoagulantes Orais em Portugal Continental, em número de embalagens e DDD

De acordo com a base de dados disponibilizada pelo CCF verificou-se que o consumo global de ACO, de 2012 para 2015, aumentou em Portugal Continental, tendo-se verificado no período em estudo, uma variação total de 81,2% em número de embalagens (Tabela 3) e uma variação de 106,9% em DDD (Tabela 4).

Tabela 3. Consumo de anticoagulantes orais em Portugal Continental, de 2012 a 2015, em número de embalagens.

Anticoagulante Oral	N.º de Embalagens Consumidas				
	2012	2013	2014	2015	Variação (%)
Dabigatrano	87.370	208.399	322.180	341.043	290,3
Rivaroxabano	13.759	34.392	95.367	284.812	1.970,0
Apixabano	-----	-----	7.159	85.547	1.095,0
Varfarina	485.286	519.874	533.337	490.554	1,1
Acenocumarol	184.016	195.595	205.697	194.282	5,6
Total	770.431	958.260	1.163.740	1.396.238	81,2

Tabela 4. Consumo de anticoagulantes orais em Portugal Continental, de 2012 a 2015, em DDD.

Anticoagulante Oral	Consumo de DDD				
	2012	2013	2014	2015	Variação (%)
Dabigatrano	2.480.615	6.044.555	9.446.420	10.203.203	311,3
Rivaroxabano	314.730	905.380	3.570.349	14.812.206	4.606,3
Apixabano			350.610	4.090.740	1.066,7
Varfarina	19.311.013	20.676.187	21.310.947	19.608.267	1,5
Acenocumarol	2.944.256	3.129.520	3.291.152	3.108.512	5,6
Total	25.050.614	30.755.641	37.969.478	51.822.928	106,9

Segundo as Tabelas 3 e 4, o rivaroxabano foi o ACO que apresentou, no período em análise, o maior crescimento (com uma variação de 1.970% em número de embalagens e de 4.606% em DDD), seguido do apixabano (com uma variação de 1.095% em número de embalagens e 1.067% em DDD). Apesar de se ter assistido, do ano de 2014 para 2015, a uma diminuição do consumo de varfarina e de acenocumarol, ainda assim verificou-se uma variação positiva dos AVK no período em estudo.

Pela análise das Figuras 3 e 4 verificou-se que o ACO mais prescrito e consumido em Portugal Continental, no período de 2012 a 2015, foi a varfarina. Apesar do consumo ter sido crescente até ao ano de 2014, no ano de 2015 verificou-se um ligeiro decréscimo, com menos 42.783 embalagens vendidas e menos 1.702.680 DDD consumidas. O acenocumarol passou do segundo ACO mais consumido em 2012, para o quarto mais consumido em 2015, no entanto manteve o seu consumo relativamente constante ao longo do período em análise. Relativamente ao dabigatrano, verificou-se que a partir de 2013 foi o segundo ACO mais consumido. Denota-se um consumo crescente deste até ao ano de 2014, abrandando o seu crescimento em 2015. O rivaroxabano foi o ACO com maior crescimento no período em estudo, tendo aumentado exponencialmente o seu consumo, em número de embalagens e DDD, a partir de 2014. Em 2015 apresentou um consumo muito aproximado do dabigatrano. Os dados de consumo de apixabano surgem apenas no ano de 2014, tendo-se verificado um aumento expressivo em 2015.

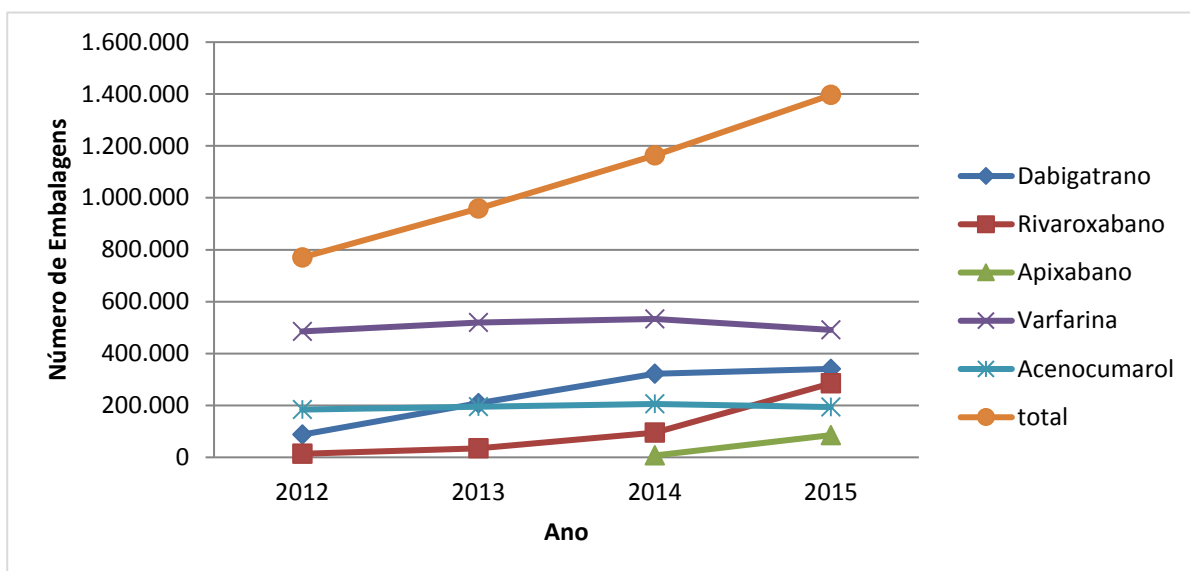


Figura 3. Consumo de anticoagulantes orais em Portugal Continental, no período de 2012 a 2015, em número de embalagens.

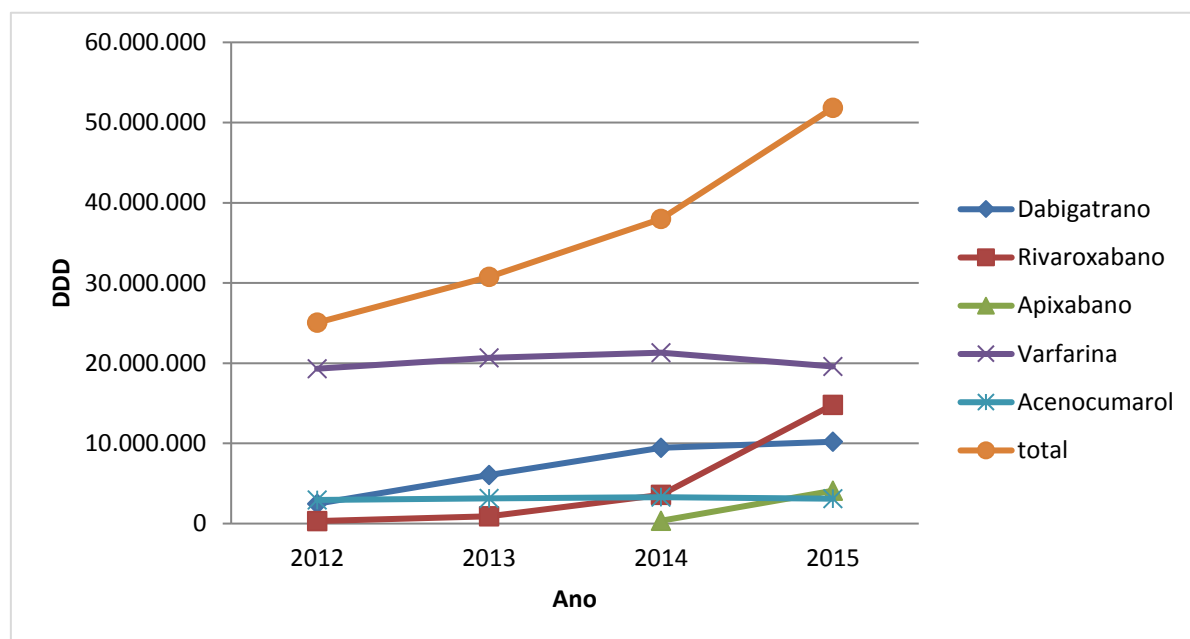


Figura 4. Consumo de anticoagulantes orais em Portugal Continental, no período de 2012 a 2015, em DDD.

Evolução do Consumo Total de Anticoagulantes Orais por Região de Saúde, em número de embalagens e DDD

De acordo a tabela 5 e conforme pode ser observado na Figura 5, verificou-se que a maior variação no consumo total de ACO foi na Região de Saúde de L.V.T., com uma variação de 99,5%, seguida da Região de Saúde do Centro, com uma variação de 98,9%. A menor variação foi registada na Região de Saúde do Norte, com 55,3%. Contudo, no ano de 2012 foi na Região de Saúde do Norte que se verificou o maior consumo de ACO em número de

embalagens e DDD, sendo em 2015 ultrapassada pela Região de Saúde de L.V.T, passando a ser a segunda Região de Saúde com maior consumo total de ACO.

Tabela 5. Consumo total de anticoagulantes orais em Portugal Continental, de 2012 a 2015, por Região de Saúde, em número de embalagens.

Região de Saúde	N.º Total de Embalagens Consumidas				
	2012	2013	2014	2015	Variação (%)
Norte	279.714	329.147	381.955	434.329	55,3
Centro	195.617	250.970	315.694	389.005	98,9
L.V.T.	234.841	306.383	380.228	468.411	99,5
Alentejo	31.735	37.351	44.556	53.710	69,2
Algarve	28.524	34.409	41.307	50.783	78,0
Total	770.431	958.260	1.163.740	1.396.238	81,2

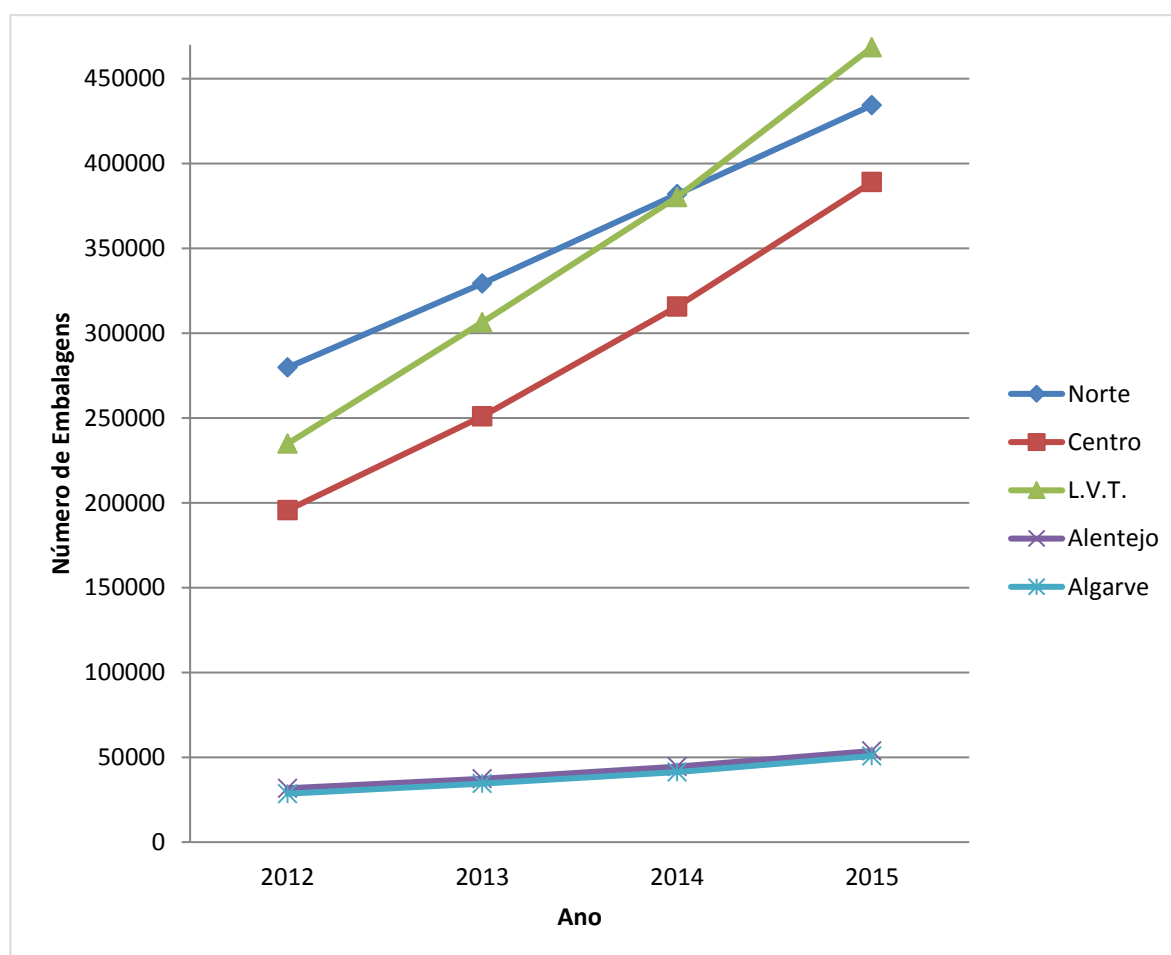


Figura 5. Consumo de anticoagulantes orais, no período de 2012 a 2015, por Região de Saúde, em número de embalagens.

Conforme se pode observar na Figura 5, quando se analisou o consumo total de ACO em número de embalagens, por Região de Saúde, verificou-se que a prescrição e consumo de ACO é muito superior nas Regiões de Saúde do Norte, do Centro e de L.V.T., comparativamente às Regiões de Saúde do Alentejo e do Algarve, onde também se verificou um crescimento menos acentuado face às outras regiões do país. As Regiões de Saúde do Alentejo e do Algarve apresentaram um consumo muito aproximado, em número de embalagens, ainda que a Região de Saúde do Alentejo tenha um consumo ligeiramente superior à do Algarve.

Tabela 6. Consumo total de anticoagulantes orais em Portugal Continental, de 2012 a 2015, por Região de Saúde, em DDD.

Região de Saúde	Consumo total de DDD			
	2012	2013	2014	2015
Norte	8.818.743	10.333.698	12.110.773	15.174.789
Centro	6.262.467	7.940.093	10.205.585	14.634.853
L.V.T.	7.903.228	10.083.362	12.729.037	17.915.312
Alentejo	1.050.974	1.217.515	1.488.009	2.062.915
Algarve	1.015.202	1.180.974	1.436.074	2.035.058
Total	25.050.614	30.755.641	37.969.478	51.822.928

Pela análise da Figura 6 constatou-se que o consumo de ACO em DDD, nas Regiões de Saúde do Alentejo e do Algarve foi muito semelhante, sobrepondo-se inclusivamente na figura as linhas correspondentes a cada Região de Saúde. No entanto, pela análise da Tabela 6 verificou-se que o consumo de ACO, em DDD, ainda que seja semelhante nestas duas Regiões de Saúde, a do Alentejo apresenta um consumo de ACO em DDD superior.

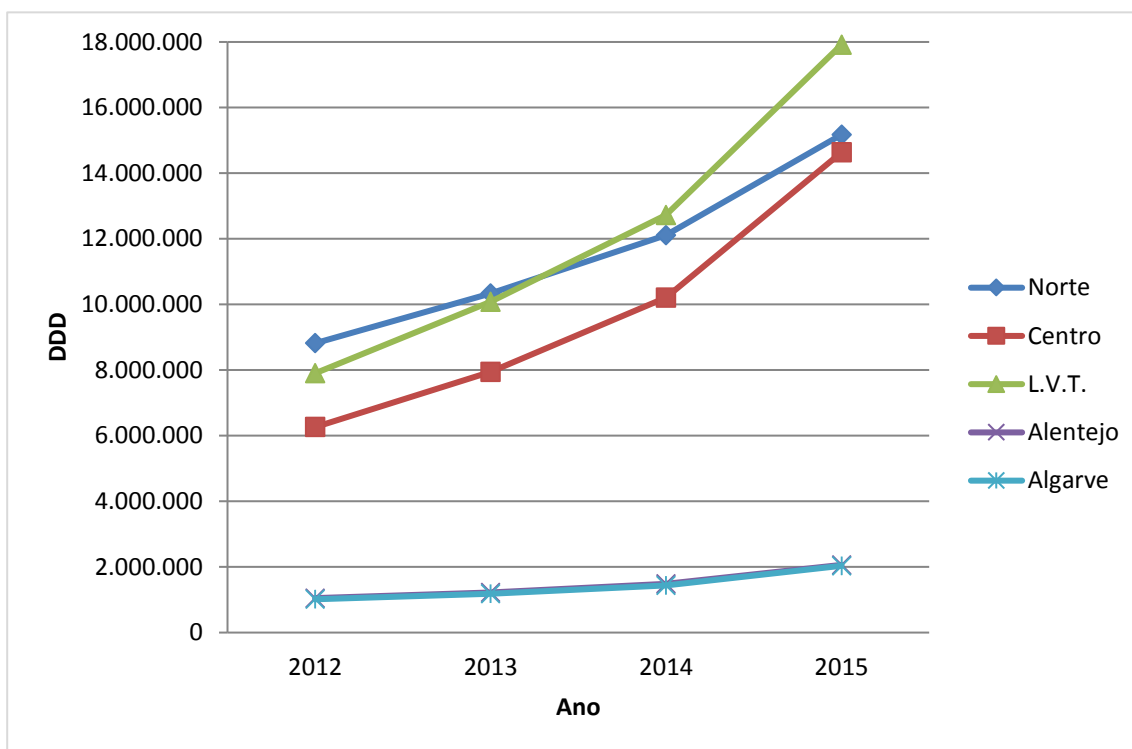


Figura 6. Consumo de anticoagulantes orais, no período de 2012 a 2015, por Região de Saúde, em DDD.

Quando se comparou o consumo em número de embalagens com o consumo em DDD de 2012 a 2015, por Região de Saúde, verificou-se que o consumo era proporcional nas diferentes Regiões de Saúde, ou seja, quando maior fosse o consumo do número de embalagens, maior seriam as DDD consumidas. Todavia, no ano de 2014 o consumo em número de embalagens foi superior na Região de Saúde do Norte (com mais 1.727 unidades vendidas), enquanto que o consumo em DDD foi superior na Região de Saúde de L.V.T. (com mais 618.264 DDD consumidas).

Evolução do Consumo de Anticoagulantes Orais, por Região de Saúde, em número de embalagens

Conforme pode ser observado na Figura 7, a varfarina foi o ACO mais prescrito e consumido no período em estudo, em todas as Regiões de Saúde, tendo-se verificado que manteve um consumo relativamente constante até ao ano de 2014, diminuído em 2015 em todo o país.

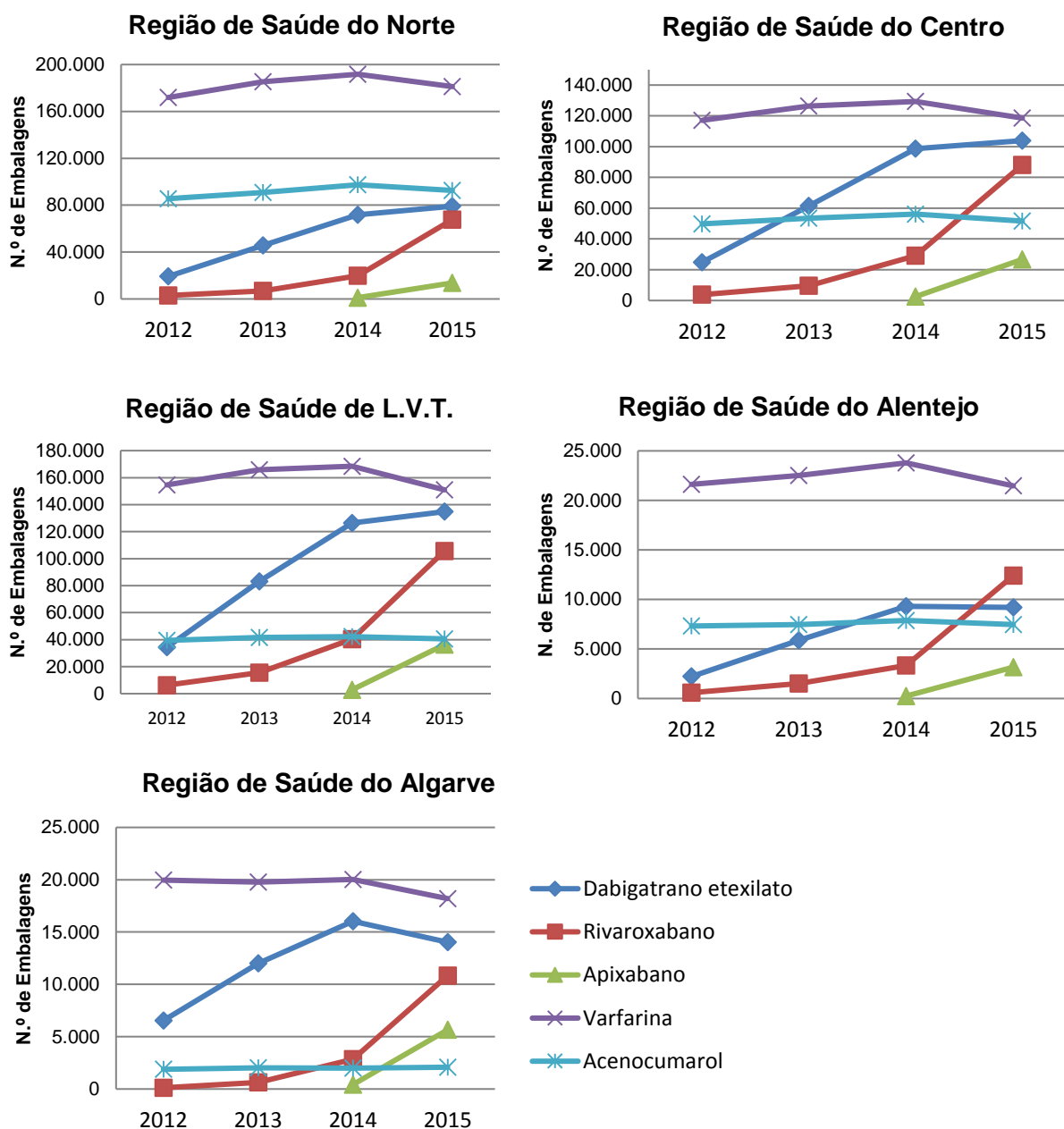


Figura 7. Evolução do consumo dos ACO em número de embalagens, no período de 2012 a 2015, por Região de Saúde.

Segundo a Figura 7, o dabigatran apresentou um consumo, em número de embalagens, crescente até ao ano de 2014, tendo-se verificado um abrandamento no ano de 2015, em todas as regiões de Saúde, exceto na Região de Saúde do Algarve, onde o consumo

efetivamente diminuiu. Verificou-se que o rivaroxabano apresentou um aumento ligeiro no consumo, em número de embalagens, até ao ano de 2014, no entanto no ano de 2015 assistiu-se a uma subida exponencial em todas as Regiões de Saúde, tendo inclusivamente neste último ano ficado muito próximo do consumo registado pelo dabigatran. No ano de 2015, na Região de Saúde do Alentejo, verificou-se que o consumo em número de embalagens de rivaroxabano ultrapassou o de dabigatran. Relativamente ao apixabano, este apenas apresentou dados de consumo a partir do ano de 2014, no entanto estes foram bastante expressivos, principalmente na Região de Saúde de L.V.T., onde se verificou um consumo de aproximadamente 37.000 embalagens em 2015. O acenocumarol apresentou um consumo em número de embalagens relativamente constante no período em estudo, destacando-se o seu consumo na Região de Saúde do Norte, onde foi o segundo ACO mais prescrito e consumido durante o período em estudo.

Quando se analisou a variação dos ACO durante o período em estudo, verificou-se que enquanto os novos ACO tiveram sempre variações positivas e bastante expressivas, a varfarina e o acenocumarol tiveram variações mais discretas, tendo inclusivamente a varfarina apresentado variações negativas. Conforme pode ser observado na Tabela 7, a varfarina registou nas Regiões de Saúde do Algarve, de L.V.T. e do Alentejo uma variação negativa do consumo durante o período em análise. Contudo, nas regiões de Saúde do Norte e do Centro, mesmo apesar de se ter registado uma diminuição do consumo no ano de 2015, assistiu-se a uma variação positiva de 5,5% e 1,3%, respetivamente.

Tabela 7. Consumo de varfarina, em número de embalagens, por Região de Saúde.

Região de Saúde	N.º de Embalagens Consumidas de Varfarina				
	2012	2013	2014	2015	Varição (%)
Norte	171.911	185.381	191.746	181.322	5,5
Centro	117.107	126.377	129.335	118.635	1,3
L.V.T.	154.685	165.843	168.443	150.936	-2,4
Alentejo	21.607	22.504	23.786	21.467	-0,6
Algarve	19.976	19.769	20.027	18.194	-8,9

Relativamente ao Acenocumarol, pela análise da Tabela 8, verificou-se que o seu consumo foi relativamente constante durante o período em estudo. De salientar que em 2012 era, em todas as Regiões de Saúde, com exceção do Algarve, o segundo ACO mais prescrito e consumido. No ano de 2015 apenas se manteve como segundo ACO mais consumido, em número de embalagens, na Região de Saúde do Norte, onde registou uma variação de 8,1%. Foi na Região de Saúde do Algarve onde se verificou uma maior variação no período

em estudo (10,6%), no entanto também foi nesta Região de Saúde que o acenocumarol apresentou a menor expressão no consumo em número de embalagens.

Tabela 8. Consumo de acenocumarol, em número de embalagens, por Região de Saúde.

Região de Saúde	N.º de Embalagens Consumidas de Acenocumarol				
	2012	2013	2014	2015	Variação (%)
Norte	85.573	90.966	97.435	92.472	8,1
Centro	49.795	53.476	56.152	51.618	3,7
L.V.T.	39.447	41.664	42.237	40.643	3,0
Alentejo	7.320	7.464	7.881	7.469	2,0
Algarve	1.881	2.025	1.992	2.080	10,6

De acordo com a Tabela 9, verificou-se que o dabigatrano apresentou uma tendência de crescimento expressivo até ao ano de 2014, no entanto abrandou o seu crescimento no ano de 2015. Destacam-se as Regiões de Saúde do Centro, do Norte e do Alentejo com uma variação média de aproximadamente 314% no período em estudo.

Tabela 9. Consumo de dabigatrano, em número de embalagens, por Região de Saúde.

Região de Saúde	N.º de Embalagens Consumidas de Dabigatrano				
	2012	2013	2014	2015	Variação (%)
Norte	19.278	45.809	71.910	79.121	310,4
Centro	24.920	61.451	98.572	103.907	317,0
L.V.T.	34.402	83.266	126.361	134.797	291,8
Alentejo	2.222	5.880	9.306	9.198	314,0
Algarve	6.548	11.993	16.031	14.020	114,1

O rivaroxabano foi o ACO com maior crescimento no período em estudo, registando um aumento exponencial a partir de 2014. De acordo com a Tabela 10, a Região de Saúde do Algarve destacou-se com uma variação de aproximadamente 9.008%, na medida em que enquanto foram consumidas apenas 119 embalagens no ano de 2012, em 2015 registaram-se 10.838 embalagens consumidas. O consumo de rivaroxabano assumiu uma maior expressão da Região de Saúde de L.V.T., sendo por isso também esta a Região de Saúde que apresentou menor variação, uma vez que já em 2012 o seu consumo se destacava das restantes Regiões de Saúde.

Tabela 10. Consumo de rivaroxabano, em número de embalagens, por Região de Saúde.

Região de Saúde	N.º de Embalagens Consumidas de Rivaroxabano				
	2012	2013	2014	2015	Variação (%)
Norte	2.952	6.991	19.758	67.716	2.193,9
Centro	3.795	9.666	29.095	88.123	2.222,1
L.V.T.	6.307	15.610	40.337	105.723	1.576,3
Alentejo	586	1.503	3.338	12.412	2.018,1
Algarve	119	622	2.839	10.838	9.007,6

Conforme já foi observado pela análise da Figura 7, os dados do consumo de apixabano surgiram apenas no ano de 2014, tendo-se verificado um aumento expressivo para o ano 2015, sendo por isso o ACO, a seguir ao rivaroxabano, a registar a maior variação de crescimento no período em estudo. De acordo com a Tabela 11, a maior variação registou-se na Região de Saúde do Algarve, com um crescimento em número de embalagens de aproximadamente 1.252% e a menor variação foi na Região de Saúde do Centro, com um crescimento de 952%. No entanto, denote-se que esta última é a segunda região do país a apresentar o maior consumo de número de embalagens de apixabano. A Região de Saúde de L.V.T. é onde o consumo de apixabano é mais expressivo, com um consumo de 36.312 embalagens em 2015.

Tabela 11. Consumo de apixabano, no período de 2012 a 2015, por Região de Saúde.

Região de Saúde	N.º de Embalagens Consumidas de Apixabano				
	2012	2013	2014	2015	Variação (%)
Norte	-----	-----	1.106	13.698	1.138,5
Centro	-----	-----	2.540	26.722	952,0
L.V.T.	-----	-----	2.850	36.312	1.174,1
Alentejo	-----	-----	245	3.164	1.191,4
Algarve	-----	-----	418	5.651	1.251,9

Evolução do Consumo de Anticoagulantes Orais, por Região de Saúde, em DDD

Segundo a análise da Figura 8, constatou-se que a varfarina é o ACO que apresenta maior consumo em DDD. Verificou-se que o rivaroxabano foi o ACO que apresentou maior crescimento, tendo sido o aumento do consumo em DDD bastante expressivo de 2014 para 2015, conforme já se tinha verificado na Figura 7, pelo consumo em número de embalagens. Pode ainda constatar-se que nas Regiões de Saúde do Centro e de L.V.T., o consumo em DDD de rivaroxabano ficou muito próximo do consumo em DDD de varfarina.

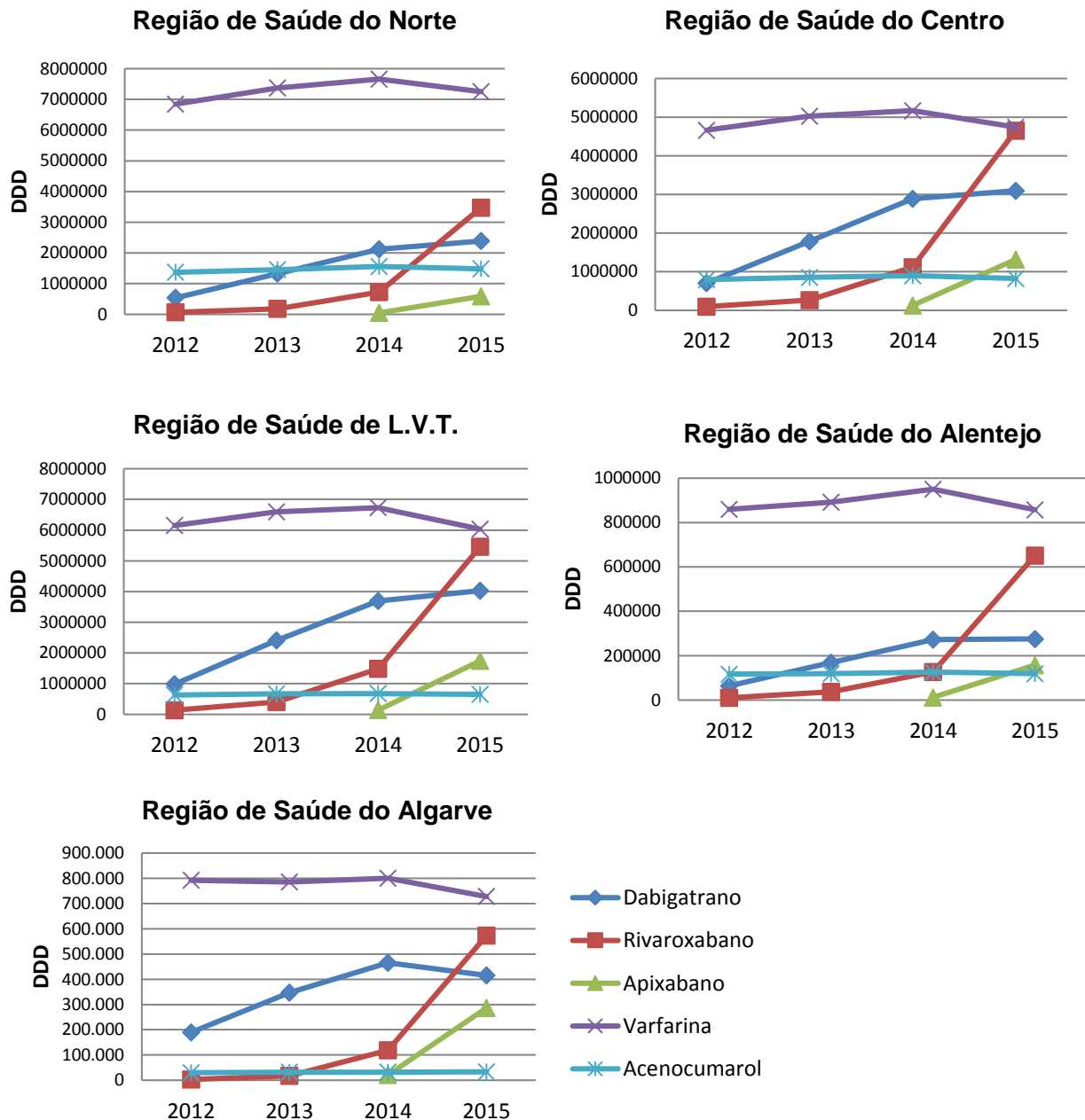


Figura 8. Evolução do consumo dos anticoagulantes orais, em DDD, no período de 2012 a 2015, por Região de Saúde.

2.5. Discussão de Resultados

Com a realização do presente estudo verificou-se que o consumo global de ACO aumentou em Portugal Continental de forma bastante significativa, registando-se no período de 2012 a 2015, uma variação total de 81,2%. Este aumento do consumo advém da crescente incidência e prevalência de doenças tromboembólicas, e do facto da comunidade médica e científica estar mais desperta para a importância da profilaxia e do tratamento com ACO nas patologias cardiovasculares, contribuindo também para uma maior aposta na prevenção. Não obstante, a maior facilidade na monitorização da terapêutica e a maior acessibilidade ao medicamento são fatores que também poderão ter contribuído para o aumento do consumo de ACO.

Verificou-se que o ACO mais prescrito e consumido em Portugal Continental, no período em estudo, foi a varfarina. Apesar do consumo ter sido crescente até ao ano de 2014, em 2015 verificou-se um ligeiro decréscimo, com menos 42.783 embalagens vendidas. A varfarina apesar das suas limitações ao nível da estreita janela terapêutica, do metabolismo dependente do citocromo P450, da resposta condicionada por fatores genéticos, do potencial risco de complicações hemorrágicas e das múltiplas interações com alimentos e medicamentos, continua a ser de todos os ACO, o fármaco melhor conhecido e estudado. O facto de permitir um maior controlo da sua ação através da determinação do INR, apresentar um início e duração de ação previsíveis, uma excelente biodisponibilidade, um antídoto específico em caso de hemorragia e uma elevada eficácia em muitos contextos, contribuem para que continue a ser o ACO preferencial para o tratamento e profilaxia de doenças tromboembólicas. O ligeiro decréscimo da sua utilização em 2015 pode dever-se a vários fatores, nomeadamente: a mudança para um novo ACO; dificuldade em conseguir manter o INR dentro dos limites estabelecidos, na medida em que mais de 50% dos doentes tratados com AVK não consegue manter o INR controlado (entre 2,0 e 3,0) (Baker et al., 2009); ou abandono do tratamento. Aproximadamente 30 a 50% dos doentes tratados com AVK descontinuam a terapêutica ao final de um ano (Reynolds et al., 2006), por vários motivos, tais como: manifestação de efeitos secundários (hemorragias), incómodo na determinação periódica do INR, condição económica desfavorável, entre outras.

Todavia, apesar de se ter verificado uma ligeira diminuição de consumo de varfarina no ano de 2015, esta continuou a ser o ACO mais prescrito e consumido, tanto em Portugal como em países desenvolvidos como a Inglaterra, a Dinamarca, o Brasil ou o Canadá, que registaram valores de consumo de varfarina superiores aos portugueses. Nestes países, apesar do aumento do consumo dos novos ACO, continuou a ser a varfarina o ACO mais prescrito e consumido, mesmo existindo várias *guidelines* a darem preferência aos novos

ACO, em detrimento da varfarina, na indicação terapêutica de prevenção de AVC nos pacientes com FA (Blann, Landray & Lip, 2002; Furtado, 2005; Ávila, 2011; Weitz et al., 2015).

O acenocumarol passou do segundo ACO mais consumido em 2012, para o quarto mais consumido em 2015, no entanto manteve o seu consumo relativamente constante ao longo do período em análise, o que evidência o aumento do consumo dos outros ACO. Apesar do acenocumarol ser um AVK, o seu consumo é muito inferior ao da varfarina. A diferença ao nível da prescrição e do consumo do acenocumarol e da varfarina poderá estar relacionada com a maior semivida da varfarina, o que permitirá em teoria uma maior estabilidade de anticoagulação (Barcellona et al., 1998).

Apesar de se ter assistido a uma diminuição do consumo de varfarina e de acenocumarol no ano de 2015, ainda assim, no período em estudo, verificou-se uma variação positiva dos AVK. Esta tendência crescente de consumo dos AVK até 2014 vai de encontro aos dados apresentados pelo Observatório do Medicamento e Produtos de Saúde, que estudou a evolução da utilização dos anticoagulantes e antitrombóticos em Portugal Continental entre 1999 e 2003. Concluíram que neste período houve um aumento de utilização total de 22% de ACO e antitrombóticos, ainda que neste estudo apenas tenham sido avaliados os AVK. A varfarina apresentou uma utilização muito superior ao acenocumarol, tendo registado no período em estudo um aumento de 33% em valor absoluto e uma quota de consumo a nível nacional entre os 10 e 27%, enquanto que o acenocumarol se situou entre os 2 e 8% (Furtado, 2005).

Relativamente aos novos ACO, verificou-se que o dabigatrano a partir de 2013 foi o segundo ACO mais consumido, tendo-se verificado um consumo crescente e expressivo até ao ano de 2014, abrindo este crescimento em 2015. Quanto ao rivaroxabano foi o ACO com maior crescimento no período em estudo, tendo aumentado exponencialmente o seu consumo a partir de 2014, registando em 2015 um consumo muito aproximado ao do dabigatrano. Segundo o Infarmed, a comercialização do dabigatrano e do rivaroxabano está autorizada em Portugal desde Março de 2008 e Setembro de 2008, respetivamente. A aprovação das comparticipações surgiu em Março de 2010 para as dosagens de 75mg e 110mg de dabigatrano e em Maio de 2010 para a dosagem de 10mg de Rivaroxabano, ambos apenas nas indicações de profilaxia do TEV em doentes adultos que foram submetidos a artroplastia eletiva total da anca ou a artroplastia eletiva total do joelho. Em 2011 foram alargadas as indicações terapêuticas do dabigatrano 110mg, passando a ser aprovada a sua utilização na FA não valvular, motivo pelo qual, em 2012 se verificou uma diferença tão acentuada no consumo de dabigatrano e rivaroxabano, uma vez que a

população alvo para o tratamento da FA é muito superior à população submetida a artroplastia eletiva total da anca ou a artroplastia eletiva total do joelho. A diferença nas indicações terapêuticas dos dois ACO teve um forte impacto no consumo dos mesmos até ao ano de 2014, assistindo-se até então a um consumo significativamente superior de dabigatrano em relação ao rivaroxabano. Contudo, esta diferença desvaneceu-se no ano de 2015, onde o consumo de dabigatrano teve apenas um ligeiro aumento em relação ao ano anterior, enquanto o de rivaroxabano teve uma subida exponencial. Esta alteração deveu-se ao início da comparticipação, em Março de 2015, do rivaroxabano 15mg e 20mg para as indicações terapêuticas de prevenção do AVC e do embolismo sistémico em doentes adultos com FA não valvular, com um ou mais fatores de risco, tais como insuficiência cardíaca congestiva, HTA, idade igual ou superior a 75 anos, DM, antecedentes de AVC ou AIT, bem como no tratamento da TVP e EP e prevenção da TVP recorrente e EP em adultos. Em 2015 não se verificou uma diminuição do consumo de dabigatrano com a introdução do rivaroxabano de 15mg e 20mg, uma vez que a dosagem de 150mg de dabigatrano foi também comparticipada em Março de 2015, para a prevenção do AVC e embolismo sistémico em doentes adultos com FA não-valvular, com um ou mais fatores de risco, tais como AVC prévio ou AIT, idade igual ou superior a 75 anos, insuficiência cardíaca sintomática, DM e HTA.

Os dados do consumo do apixabano surgiram apenas no ano de 2014, tendo-se verificado um aumento expressivo em 2015. Segundo o Infarmed, o apixabano foi autorizado em Portugal em Maio de 2011 na dosagem de 2,5mg e em Novembro de 2012 na dosagem de 5mg, para as indicações terapêuticas de prevenção do TEV em doentes adultos que foram submetidos a artroplastia eletiva da anca ou do joelho e prevenção de AVC e embolismo sistémico em doentes adultos com FA não valvular, com um ou mais fatores de risco, tais como AVC ou AIT prévios, idade igual ou superior a 75 anos, HTA, DM ou insuficiência cardíaca sintomática. No entanto apenas em Junho de 2014 foi aprovada a comparticipação das duas dosagens, motivo pelo qual só existem dados de consumo a partir desse ano.

Quando se analisou o consumo total de ACO por Região de Saúde, verificou-se que a prescrição e o consumo de ACO é muito superior nas Regiões de Saúde do Norte, do Centro e de L.V.T., comparativamente às regiões de Saúde do Alentejo e do Algarve, onde se verificou um crescimento ligeiro face às outras regiões do país. Estes dados já seriam esperados tendo em conta a densidade populacional de cada Região de Saúde. De acordo com os dados da “Estatística do medicamento 2013”, apresentados pelo Infarmed (2015), verificou-se que num total de 665.004.334 utentes do SNS, as vendas de medicamentos comparticipados pelo SNS se encontram distribuídas em 29,9% na Região de Saúde do

Norte, 24,9% na Região de Saúde do Centro, 36,6% na Região de Saúde de L.V.T., 4,6% na Região de Saúde do Alentejo e 4,0% na Região de Saúde do Algarve.

Assistiu-se a uma maior variação no consumo total de ACO na Região de Saúde de L.V.T., com uma variação de 99,5%, seguida da Região de Saúde do Centro, com uma variação de 98,9%. A menor variação foi registada na Região de Saúde do Norte, com 55,3%. Contudo, no ano de 2012, era na Região de Saúde do Norte onde se verificava um maior consumo de ACO, sendo em 2015 ultrapassada pela Região de Saúde de L.V.T, passando a ser a segunda Região de Saúde com maior consumo total de ACO.

Os dados apresentados vão de encontro ao estudo de Oliveira (2012) onde, ainda que apenas se tenha estudado o consumo (expresso em DDD por 1.000 habitantes) de AVK entre 2000 e 2007 em Portugal Continental, se constatou que foi a Região de Saúde do Norte a apresentar os maiores níveis de consumo de ACO. Em 2007 era a Região de Saúde de L.V.T. que apresentava os menores valores de consumo global, motivo pelo qual foi esta a Região de Saúde a apresentar uma maior variação de consumo de total de ACO (99,5%) no período de 2012 a 2015.

Apesar de a varfarina ter sido o ACO mais prescrito e consumido em Portugal Continental, no período em estudo, assistiu-se nas Regiões de Saúde do Algarve, de L.V.T. e do Alentejo a uma variação negativa no seu consumo. Os dados do presente estudo vão de encontro aos dados apresentados na Austrália, onde foi estudada a taxa de prescrição de rivaroxabano, de apixabano, de dabigatrano e de varfarina no período de Julho de 2010 a Junho de 2015. Verificou-se que em 2013 houve uma subida exponencial de rivaroxabano e, ainda que em menor expressão, de apixabano e dabigatrano. Em igual período houve uma tendência de diminuição da prescrição de varfarina. O motivo do aumento da prescrição dos novos ACO deriva do facto de em Agosto de 2013 o governo australiano ter aprovado as comparticipações dos novos ACO para a prevenção de AVC em pacientes com risco de FA (Castles, Tsay & Gaal, 2016). O estudo de Xu et al. (2013) também corrobora os dados apresentados no presente estudo, na medida em que estes investigadores estudaram os padrões de prescrição para os novos ACO no Canadá, nos primeiros dois anos de aprovação dos mesmos para a indicação de prevenção do AVC em doentes com FA. Verificaram que as prescrições subiram em mais de vinte vezes, passando de 16 para 336 prescrições por 100.000 habitantes. Durante o período do estudo (Outubro de 2010 a Setembro de 2012), a taxa de prescrição da varfarina diminuiu com o aumento da utilização de novos ACO, diminuindo as prescrições mensais de 1526 para 1316 por 100.000 habitantes.

O consumo de acenocumarol foi relativamente constante durante o período em estudo. Contudo, verificou-se que foi o ACO com uma utilização mais díspar em Portugal Continental, na medida em que registou no ano de 2015 um consumo de 92.472 embalagens na Região de Saúde do Norte e de apenas 2.080 embalagens na Região de Saúde do Algarve. Em 2012 era o segundo ACO mais consumido em todas as Regiões de Saúde, com exceção da Região de Saúde do Algarve. No entanto, com a introdução dos novos ACO este paradigma alterou-se e, em 2015, apenas se manteve como segundo ACO mais consumido na Região de Saúde do Norte. O facto desta Região de Saúde registar um elevado consumo de acenocumarol e da Região de Saúde do Algarve registar um baixo consumo, não apresenta aparentemente outra justificação se não a de hábitos de prescrição diferentes entre os médicos de cada região e vai de encontro aos resultados apresentados por Oliveira (2012), no “Estudo de Análise da Evolução do Consumo de Anticoagulantes Orais em Portugal Continental no período de 2000 a 2007”.

O rivaroxabano foi o ACO com maior crescimento no período em estudo, registando um aumento exponencial a partir de 2014. A Região de Saúde onde o seu consumo foi mais expressivo foi na de L.V.T., sendo também por isso a região que apresentou menor variação, na medida em que no ano de 2012 o rivaroxabano já apresentava valores de consumo muito superiores na Região de Saúde de L.V.T em comparação com o resto do país.

Denote-se que apesar da Região de Saúde do Algarve ter registado o mais baixo consumo de acenocumarol de Portugal Continental, foi a Região de Saúde que apresentou a variação mais elevada para este ACO, no período em estudo. Foi igualmente nesta Região de Saúde que se verificou uma maior variação no consumo de rivaroxabano e de apixabano, bem como uma variação no consumo negativa da varfarina. Estes dados sugerem que, para além do aumento da utilização de ACO, terá havido uma transferência da utilização da varfarina para os novos ACO. A questão da acessibilidade poderá ter contribuído para esta decisão, na medida em que na Região de Saúde do Algarve a acessibilidade aos cuidados de saúde não está tão facilitada como nas Regiões de Saúde de L.V.T. ou do Norte, podendo ser vantajoso para os utentes tomarem um ACO que não requeira constantes deslocações aos serviços de saúde para a determinação do INR e ajustes posológicos frequentes.

Quando se comparou, por Região de Saúde, o consumo em número de embalagens com o consumo em DDD, no período de 2012 a 2015, verificou-se que nas várias Regiões de Saúde, quando maior fosse o consumo do número de embalagens, maior seriam as DDD consumidas. No entanto, no ano de 2014 o consumo em número de embalagens foi superior

na Região de Saúde do Norte, enquanto que o consumo em DDD foi superior na Região de Saúde de L.V.T. Apesar de nestas duas Regiões de Saúde ter sido a varfarina o ACO mais prescrito e consumido, diferiram no consumo do segundo ACO. No ano de 2014, na Região de Saúde do Norte, o segundo ACO com maior expressão foi o acenocumarol, que apresenta uma DDD de 5 mg, enquanto que na Região de Saúde de L.V.T., o segundo ACO mais consumido foi o dabigatranol que apresenta uma DDD de 300 mg.

Segundo a Direção Geral da Saúde (2015), apesar das doenças cerebrovasculares se manterem como principal causa de morte na população portuguesa, em 2014 foi registada a mais baixa taxa de mortalidade dos últimos anos, com 113,5 óbitos por 100.000 habitantes, revelando-se este como um indicador positivo da crescente utilização de ACO. No entanto, apesar do aumento do consumo de ACO verificado entre 2012 e 2015 ser um fator bastante positivo, parece ainda estar aquém do registado noutros países como Inglaterra, Dinamarca, Suécia ou Noruega (Furtado, 2005). Este especto é motivo de preocupação, tendo em conta a evidência científica sobre a eficácia terapêutica da utilização de ACO na prevenção e tratamento de doenças tromboembólicas. Pretende-se assim que este estudo contribua para a potencial implementação de estratégias que visem aumentar a prescrição e consumo de ACO na prevenção e no controlo das doenças tromboembólicas.

Como limitações do presente estudo podem identificar-se os seguintes pontos, que poderão eventualmente influenciar os resultados obtidos, mas não invalidar as conclusões que se podem retirar da informação tratada:

- Os dados disponibilizados excluem os consumos hospitalares, dos subsistemas privados e dos medicamentos dispensados sem receita médica, dificultando por isso uma comparação direta do consumo de ACO com as características da população em geral;
- Os dados referem-se apenas à dispensa dos medicamentos e não ao real consumo dos mesmos, na medida em que não se poderá inferir que todas as embalagens de ACO dispensadas foram consumidas;
- Os dados encontram expressos em DDD, não refletindo por isso a dose diária prescrita;
- O desconhecimento do número de indivíduos expostos à terapêutica anticoagulante oral dificulta a inferência sobre os motivos que levaram às variações do consumo;
- O facto de se analisar bases de dados de consumo, expressas em unidades vendidas e DDD não permite inferir sobre o perfil sociodemográfico e sobre a saúde do indivíduo, nem avaliar o grau de adequação ou de efetividade da terapêutica.

Capítulo 3 - Caracterização do Consumo de Anticoagulantes Orais numa Amostra Não Aleatória de Utentes de Farmácias Comunitárias do Distrito de Setúbal

3.1. Introdução

Está comprovado que indivíduos com doenças tromboembólicas, nomeadamente FA, doenças das válvulas cardíacas e TVP, apresentam um risco aumentado de formação de trombos, podendo estes desencadear situações graves e potencialmente fatais, tais como AVC e EP. A anticoagulação oral apresenta clara evidência científica na redução do risco de eventos tromboembólicos, tendo-se centrado durante várias décadas nas heparinas e nos AVK. No entanto, as suas limitações levaram ao aparecimento de novos ACO, nomeadamente o dabigatrano, o rivaroxabano e o apixabano, que se apresentaram como mais vantajosos que os AVK devido a uma maior comodidade posológica, larga margem terapêutica, seletividade do mecanismo de ação e previsibilidade do seu efeito anticoagulante. Contudo, apresentam algumas limitações nomeadamente na avaliação da sua atividade e não existência de um antídoto específico em caso de hemorragia (Caldeira et al., 2014; Silva, 2012; Reis, 2010; Infarmed, 2012; Macedo, 2006).

Segundo a OMS, o padrão de utilização de medicamentos numa população constitui um indicador sanitário importante, que contribui para a identificação e estimativa da prevalência das principais patologias e permite melhor compreender a forma como as populações utilizam os seus recursos terapêuticos. Os estudos descritivos do padrão de utilização dos medicamentos visam caracterizar as variações e tendências no consumo, os custos associados e a qualidade da utilização dos medicamentos pelas populações, desempenhando por isso, um papel fundamental na identificação de situações que contribuam para o desenvolvimento de uma intervenção adequada (Dukes, 1993).

Conforme já foi referido, os EUM utilizam várias fontes de informação centradas nos medicamentos, nomeadamente a utilização de bases de dados, com dados em volume de vendas, DDD ou custo, que são disponibilizadas pelos sistemas prestadores de saúde. No entanto, para analisar o padrão de consumo dos medicamentos nas populações é indispensável inquirir amostras representativas das populações em estudo, com o objetivo de recolher diferentes tipos de informação, nomeadamente, de caracterizar o perfil sociodemográfico, psicológico e de saúde do utilizador, identificar preditores de consumo e o padrão de consumo de medicamentos, entre outros. Os questionários são uma das ferramentas mais simples para a recolha de dados sobre a utilização de medicamentos, sendo o método mais utilizado em investigações populacionais. No entanto, os indivíduos nem sempre estão dispostos a relatar aspetos sobre a sua saúde ou doença, ou sobre o seu comportamento em relação a determinado tratamento, constituindo esta uma importante limitação da realização de entrevistas ou aplicação de questionários (Dukes, 1993; Cabrita et al., 2001; World Health Organization Expert Committee, 2003; Gama, 2008).

Em Portugal ainda existem poucos estudos sobre a prescrição e o consumo de medicamentos na população em geral. Face a esta realidade, o presente estudo pretende caracterizar o padrão de consumo dos ACO, tendo em conta a introdução dos novos ACO no mercado. Com os resultados da presente Dissertação de Mestrado pretende-se contribuir para aumentar o conhecimento da prescrição e do consumo de ACO em geral e dos novos ACO em particular, contribuindo assim para a potencial implementação de medidas que visem o controlo das doenças tromboembólicas e os custos associados, a prevenção das complicações decorrentes do consumo de ACO e a otimização do uso dos recursos disponíveis.

3.2. Objetivo Geral e Objetivos Específicos

O objetivo geral do presente estudo consiste em caracterizar o consumo de ACO numa amostra não aleatória de utentes de Farmácias Comunitárias do Distrito de Setúbal, mediante a realização de um estudo exploratório.

Os objetivos específicos do presente estudo consistem em estudar o padrão de utilização dos ACO; estudar o impacto da introdução dos novos anticoagulantes na prescrição médica; caracterizar o perfil sociodemográfico, comportamental e clínico do doente que toma terapêutica anticoagulante oral; e explorar os determinantes da prescrição médica entre os ACO clássicos e os novos ACO, em termos do perfil sociodemográfico, comportamental e clínico.

3.3. Materiais e Métodos

3.3.1. Tipo de Estudo

A caracterização do consumo de anticoagulantes orais numa amostra não aleatória de utentes de Farmácias Comunitárias do Distrito de Setúbal foi realizada através de um estudo exploratório descritivo, transversal e observacional.

3.3.2. Local do Estudo

O presente estudo foi realizado numa amostra não aleatória de utentes de Farmácias Comunitárias localizadas no Distrito de Setúbal, nomeadamente na Farmácia Centro Farmacêutico, localizada em Pinhal Novo, na Farmácia Nova Montijo, localizada em Montijo, na Farmácia Giraldes, localizada em Montijo, na Farmácia Moderna, localizada em Montijo e na Farmácia Holon Barreiro, localizada em Barreiro.

3.3.3. População Alvo

A população alvo foram todos os utentes das Farmácias Centro Farmacêutico, Nova Montijo, Giraldes, Moderna e Holon Barreiro que tomavam terapêutica anticoagulante oral e que se deslocaram às referidas farmácias para comprar um ACO (varfarina, acenocumarol, dabigatrano, rivaroxabano ou apixabano) com receita médica, durante o período em estudo.

3.3.4. Critérios de Inclusão

Como critérios de inclusão definiu-se: ter mais de 18 anos; adquirir na Farmácia selecionada para o estudo, mediante receita médica, um anticoagulante oral para consumo próprio; compreender a língua portuguesa e não apresentar sinais de deficiência cognitiva.

3.3.5. Dimensão da Amostra

De acordo com o resultado do CENSOS 2011, a população residente no Distrito de Setúbal era de 851.258 habitantes. A dimensão da amostra foi determinada assumindo uma prevalência do fenómeno em estudo desconhecida, com um nível de confiança de 90% e uma precisão de 7,5%.

O cálculo da dimensão da amostra obteve-se através da fórmula: $N = Z^2 \times \frac{p q}{d^2}$

- ✓ Z (grau de confiança) = 1.65 para um nível de confiança de 90%
- ✓ p (prevalência da ocorrência do fenómeno em estudo na comunidade) é desconhecido = 50%
- ✓ q = 1-p
- ✓ d (valor máximo aceite para a diferença relativamente à prevalência estimada) = 7,5%

Assim para um erro de 7,5% e uma confiança de 90%, tem-se que N= 120 indivíduos.

O processo de amostragem foi por conveniência, tendo sido recrutados todos os doentes que cumpriam os critérios de inclusão e que aceitaram participar no estudo.

3.3.6. Variáveis Estudadas

As variáveis estudadas encontram-se descritas numa tabela em anexo (Anexo 1) e foram as seguintes:

- Sociodemográficas: idade, género, estado civil, grupo étnico, nível educacional e agregado familiar (local onde vive, partilha de casa e apoio domiciliário);
- Comportamentais: consumo de álcool (tipo de bebida e frequência);
- Clínicas: doenças diagnosticadas, monitorização do INR (frequência, local e último valor);

- Terapêuticas: ACO utilizado, médico que prescreveu pela primeira vez o ACO, toma do ACO (altura do dia, tempo de toma, dose prescrita, frequência da toma, motivos para o não cumprimento da toma), tomou outro ACO para a mesma patologia, recomendação médica especial por toma de ACO, efeitos adversos (reporte ao médico, atitude do médico).

3.3.7. Recolha de Informação

A recolha de informação nas Farmácias Comunitárias foi realizada no período de 1 de Fevereiro de 2014 a 31 de Maio de 2015, através da aplicação de um questionário (Anexo 2), aos utentes que se dirigiram às farmácias supra citadas para adquirirem um ACO (varfarina, acenocumarol, dabigatrano, rivaroxabano ou apixabano) mediante a apresentação de uma receita médica.

O questionário era composto essencialmente por perguntas fechadas, na medida em que se pretendia estudar os aspetos já descritos nos objetivos específicos do presente estudo. O questionário era constituído por três grupos de questões, sendo que no primeiro grupo se pretendia caracterizar o doente ao nível das variáveis sociodemográficas, comportamentais e clínicas. No segundo grupo pretendia-se caracterizar o consumo da terapêutica anticoagulante oral e no terceiro grupo pretendia-se caracterizar o tipo de monitorização do INR, sendo que apenas os utentes que tomavam AVK foram questionados sobre este último aspeto.

Previamente foi realizado um pré-teste ao questionário a cinco utentes, selecionados por conveniência na Farmácia Centro Farmacêutico, com o objetivo de avaliar o tempo necessário para a aplicação do questionário, a clareza e a compreensão das questões colocadas, bem como aferir os procedimentos da entrevista e testar o tratamento de dados. Verificou-se que o tempo de preenchimento dos questionários aplicados no pré-teste foi em média de 7 minutos, tendo-se reformulado algumas questões por forma a torná-las mais claras, objetivas e facilitar o tratamento estatístico.

3.3.8. Tratamento Estatístico

Os dados recolhidos das entrevistas foram tratados estatisticamente no programa informático *SPSS Statistics 19*[®]. Cada variável foi sujeita a uma análise descritiva exploratória, através da determinação das frequências absolutas e relativas, da determinação das medidas de localização - média e de dispersão - desvio padrão, mínimos e máximos. Quando aplicável foi realizada uma análise bivariada.

3.3.9. Questões Éticas

Conforme a Declaração de Helsínquia, de ética em pesquisa envolvendo Seres Humanos, foram cumpridos todos os requisitos éticos, nomeadamente: foi obtido o termo de consentimento informado dos inquiridos; foi assegurado o anonimato dos participantes no estudo, recolhendo apenas para a identificação as iniciais do nome; foi garantida a confidencialidade dos dados obtidos no processo de recolha e no decorrer da análise e tratamento estatístico dos mesmos.

O protocolo de investigação do presente estudo foi submetido e aprovado pelo Conselho Científico da Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa, a 13 de Dezembro de 2013.

3.4. Resultados

Caracterização Sociodemográfica

Para a realização do presente estudo foram inquiridos 120 utentes, com uma média de idades de $64,13 \pm 1,35$ anos, num intervalo compreendido entre os 19 e os 87 anos.

De acordo com os dados apresentados na Tabela 12, verificou-se que a amostra era constituída por 53,3% de indivíduos do género masculino. No que se refere ao grupo étnico, verificou-se que 98,3% dos inquiridos eram caucasianos. Relativamente ao estado civil, 68,3% eram casados/unidos de facto, 16,7% viúvos, 9,2% solteiros e 5,8% divorciados. Quanto ao nível educacional verificou-se que 51,7% apresentavam frequência ao ensino primário, 20% ao ensino secundário, 15,8% ao ensino básico, 9,2% ao ensino superior e 3,3% eram analfabetos.

Em relação à constituição do agregado familiar, constatou-se que 95,8% viviam em casa particular e os restantes (4,2%) em lares/residências. Dos utentes inquiridos que viviam em casa particular verificou-se que aproximadamente 80% partilhava a casa com outro familiar. Aproximadamente 6% dos utentes que viviam em casa particular reportaram ter algum tipo de apoio domiciliário.

Tabela 12. Caracterização Sociodemográfica da amostra.

Variável	Domínio	Frequência	N (%)
Idade	19 – 29 anos	2	1,7
	30 – 39 anos	9	7,5
	40 – 49 anos	12	10
	50 – 59 anos	10	8,3
	60 – 69 anos	39	32,5
	70 – 79 anos	32	26,7
	80 – 89 anos	16	13,3
Género	Masculino	64	53,3
	Feminino	56	46,7
Grupo Étnico	Caucasiano	118	98,3
	Asiático	2	1,7
Estado Civil	Solteiro	11	9,2
	Casado/Unido de Facto	82	68,3
	Separado/Divorciado	7	5,8
	Viúvo	20	16,7
Nível educacional	Analfabeto	4	3,3
	Primário	62	51,7
	Básico	19	15,8
	Secundário	24	20
	Superior	11	9,2
Residência	Casa Particular	115	95,8
	Lar/ residência	5	4,2
Partilha de casa	Não	19	15,8
	Sim	96	80
	Não se aplica	5	4,2
Apoio domiciliário	Não	108	90
	Sim	7	5,8
	Não se aplica	5	4,2

Caracterização comportamental

Relativamente aos hábitos de consumo de bebidas alcoólicas, verificou-se que aproximadamente 33% dos inquiridos referiu consumir habitualmente vinho. Relativamente à

frequência e consumo de bebidas alcoólicas, aproximadamente 63% referiu consumir 2 vezes por dia, 25% uma vez por dia e os restantes ocasionalmente.

Caracterização clínica

No que concerne às doenças diagnosticadas pelo médico e que estavam na origem da toma dos ACO (Tabela 13), verificou-se que a doença mais prevalente foi a trombose venosa em 28,3% dos inquiridos. Denote-se que 15% dos inquiridos não sabiam que doença lhes tinha sido diagnosticada para terem de tomar o ACO.

Tabela 13. Caracterização das doenças diagnosticadas na amostra.

Doença Diagnosticada	Frequência	N (%)
Trombose Venosa	34	28,3
FA	18	15
EAM	17	14,2
Portador de válvula cardíaca	16	13,3
EP	5	4,2
AVC	3	2,5
EAM e Portador de válvula cardíaca	3	2,5
EAM e AVC	1	0,8
EP e AVC	1	0,8
Outra patologia	4	3,3
Não sabe	18	15

Caracterização terapêutica

Relativamente ao ACO utilizado, conforme pode ser observado na Figura 9, 42,5% dos inquiridos tomavam varfarina, 30,8% dabigatrano, 13,3% rivaroxabano, 7,5% acenocumarol e 5,8% apixabano.

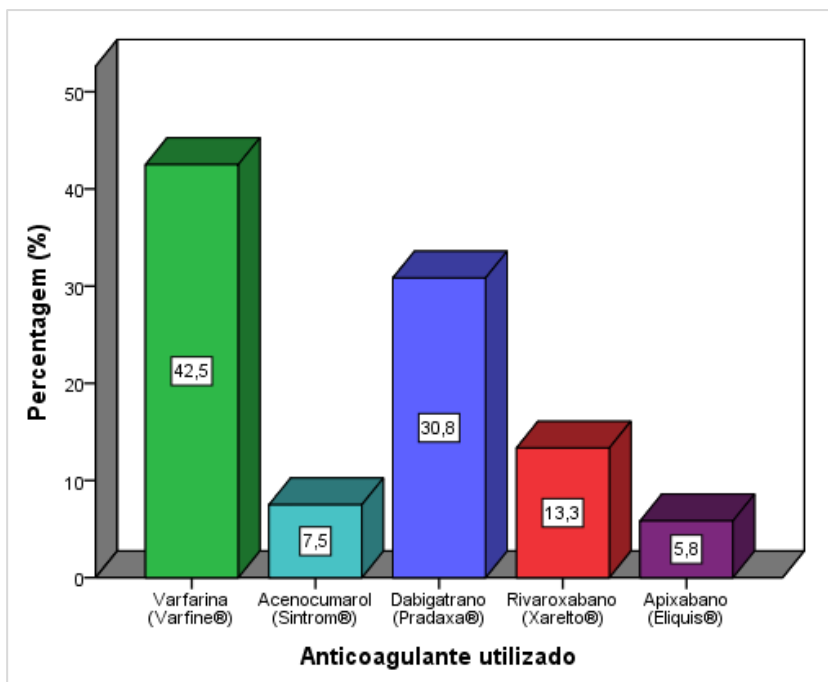


Figura 9. Anticoagulante oral utilizado.

Quando se analisou na Figura 10 o ACO utilizado de acordo com a idade do doente, constatou-se que utentes mais novos utilizavam mais o rivaroxabano e que este não foi prescrito a nenhum utente acima dos 79 anos. A varfarina, apesar de ser o anticoagulante mais utilizado, assumiu maior expressão a partir dos 60 anos.

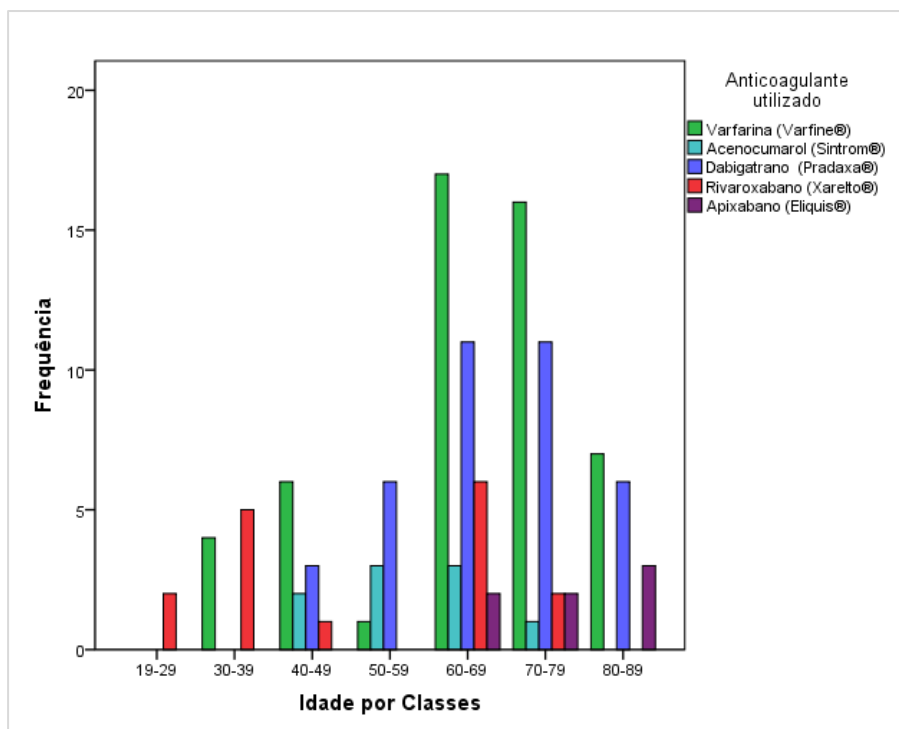


Figura 10. Anticoagulante oral utilizado de acordo com a idade.

Tabela 14. Relação entre o anticoagulante oral utilizado e as doenças diagnosticadas na amostra.

Doença Diagnosticada	Anticoagulante oral utilizado					Frequência total N (%)
	Varfarina	Acenocumarol	Dabigatrano	Rivaroxabano	Apixabano	
Trombose Venosa	17 (14,2)	2 (1,7)	10 (8,3)	5 (4,2)	0	34 (28,3)
FA	4 (3,3)	0	11 (9,2)	3 (2,5)	0	18 (15)
EAM	9 (7,5)	2 (1,7)	6 (5)	0	0	17 (14,2)
Portador de válvula cardíaca	5 (4,2)	3 (2,5)	5 (4,2)	3 (2,5)	0	16 (13,3)
EP	1 (0,8)	0	0	3 (2,5)	1 (0,8)	5 (4,2)
AVC	2 (1,7)	1 (0,8)	0	0	0	3 (2,5)
EAM e Portador de válvula cardíaca	1 (0,8)	0	2 (1,7)	0	0	3 (2,5)
EAM e AVC	0	1 (0,8)	0	0	0	1(0,8)
EP e AVC	0	0	0	0	1 (0,8)	1(0,8)
Outra patologia	2 (1,7)	0	1 (0,8)	1 (0,8)	0	4(3,3)
Não sabe	10 (8,3)	0	2 (1,7)	1 (0,8)	5 (4,2)	18(15)

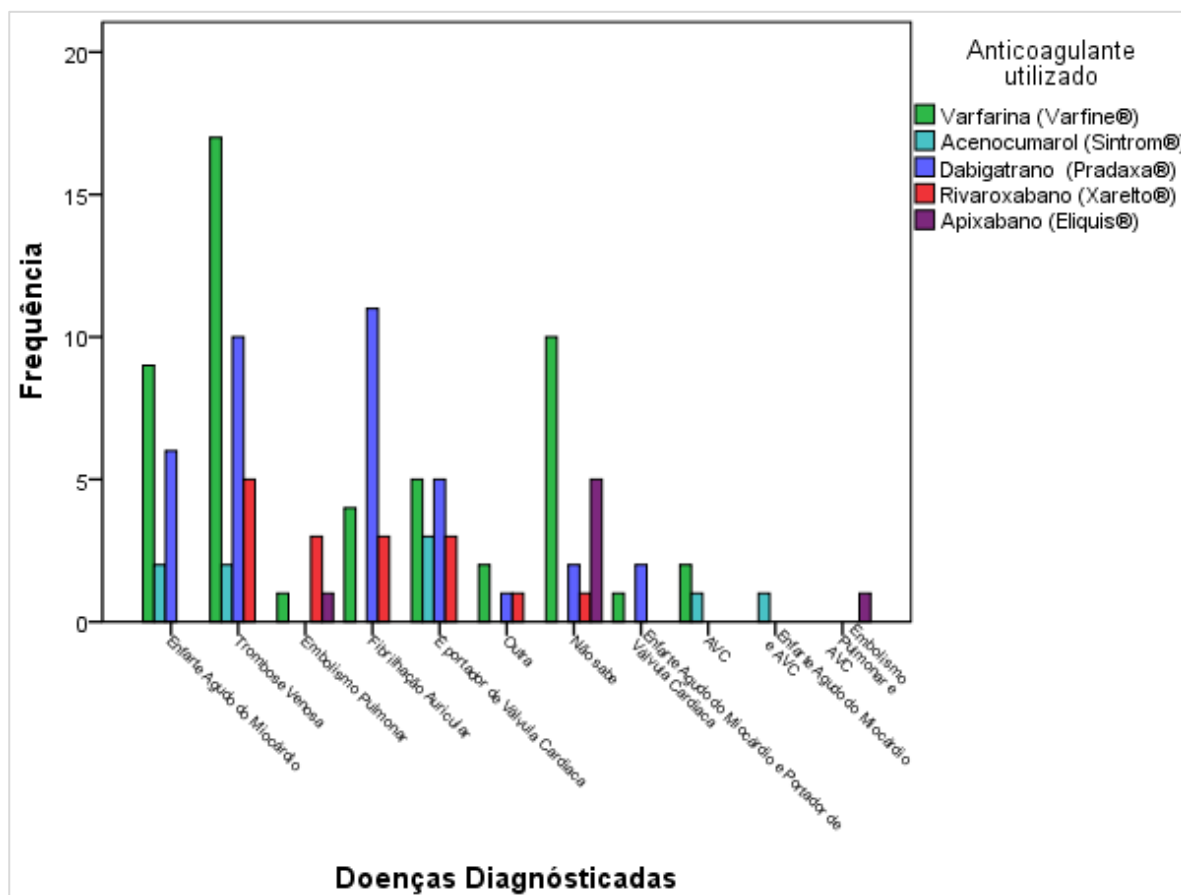


Figura 11. Frequência da toma do anticoagulante oral de acordo com a doença diagnosticada.

Quando se relacionou a doença diagnosticada com o ACO utilizado (Tabela 14 e Figura 11), verificou-se que para a trombose venosa e para o EAM, o ACO mais utilizado foi a varfarina (14,2% e 7,5%, respetivamente), seguido do dabigatrano (8,3% e 5%, respetivamente). No EAM, o rivaroxabano não foi prescrito a nenhum utente inquirido, tendo sido na trombose venosa onde este apresentou maior expressão, com 4,2%, tendo esta indicação terapêutica desde 2015. Foi igualmente nesta última patologia que a varfarina apresentou maior frequência. Na FA constatou-se que é um dos novos ACO, o dabigatrano, a ser o mais prescrito (9,2%), seguindo-se a varfarina (3,3%) e o rivaroxabano (2,5%). Dos portadores de válvula cardíaca verificou-se que a varfarina e o dabigatrano são prescritos de igual forma (4,2%), seguindo-se o rivaroxabano e o acenocumarol com a mesma expressão (2,5%). No embolismo pulmonar verificou-se que o rivaroxabano é o ACO mais utilizado (2,5%), mesmo tendo apenas indicação terapêutica para esta patologia desde 2015. Salienta-se que 8,3% dos inquiridos que tomavam varfarina e 4,2% dos que tomavam apixabano não sabiam porque patologia os tomavam.

Em relação ao médico que prescreveu o ACO pela primeira vez verificou-se que maioritariamente foi o médico cardiologista (74,2%), seguindo-se o médico de família (14,2%), o médico da consulta de anticoagulação (7,5%) e o ortopedista (1,7%).

Relativamente à altura do dia em que os utentes tomavam o ACO, verificou-se que a varfarina era tomada maioritariamente ao jantar (47%) e o acenocumarol ao almoço (44%). O dabigatrano era tomado pela maioria dos inquiridos ao pequeno-almoço e jantar (54%), o rivaroxabano ao pequeno-almoço (63%) e todos os utentes que tomavam apixabano faziam-no ao pequeno-almoço e jantar.

Quando os utentes foram questionados relativamente ao tempo de toma da terapêutica ACO (menos de 6 meses, entre 6 meses a 1 ano ou mais de 1 ano), verificou-se que a varfarina foi o ACO que os utentes tomavam há mais tempo (32,5%), seguindo-se o dabigatrano (18,3%) e o acenocumarol (7,5%). Já os ACO tomados há menor tempo (inferior a 6 meses) foram o rivaroxabano (10,8%) e o dabigatrano (8,3%). Verificou-se ainda que nenhum utente inquirido tomava o apixabano há mais de 1 ano, sendo que 4 dos 7 utentes que o tomavam, faziam-no há menos de 6 meses e os restantes entre 6 meses a 1 ano.

Quanto à dose tomada, verificou-se que 65% dos inquiridos tomavam a varfarina na dose de 5mg por dia, 67% tomavam o acenocumarol na dose de 4mg por dia, 59% tomavam o dabigatrano na dose de 220mg por dia, 69% tomavam o rivaroxabano na dose de 20mg por dia e o apixabano era tomado por 71% dos inquiridos na dose de 5mg por dia.

Quando questionados relativamente à adesão à terapêutica anticoagulante, aproximadamente 23% referiu por vezes não tomar, enquanto os restantes referiram tomar sempre. Dos que referiram por vezes não tomar, aproximadamente 31% tomavam varfarina, 29% apixabano, 22% acenocumarol e 1% dabigatrano. Denote-se que os utentes que tomavam rivaroxabano referiram tomar sempre. Quanto ao motivo do incumprimento da terapêutica anticoagulante, 72% alegaram esquecimento, 25% a falta do medicamento e 3% a manifestação de efeitos secundários. No caso da varfarina, do acenocumarol e do apixabano verificou-se que a maioria dos utentes que não os tomavam sempre referiu o motivo de esquecimento. Pelo contrário, no caso do dabigatrano, 62,4% dos inquiridos revelaram ser a falta do medicamento o motivo para não o tomarem sempre e 12,4% afirmaram sentir efeitos secundários.

Verificou-se que 39,2% dos utentes inquiridos já tinham tomado outro medicamento anticoagulante ou antitrombótico e destes, 58,3% tinha sido a varfarina.

Salienta-se que 70% dos inquiridos revelou não ter recebido qualquer recomendação especial por estarem a tomar o ACO prescrito. Destes, todos os utentes inquiridos que tomavam rivaroxabano referiram não ter recebido qualquer recomendação especial, bem como, 94,8% dos utentes inquiridos que tomavam dabigatrano, 77% dos utentes que tomavam acenocumarol, 57% dos utentes que tomavam apixabano e 43% dos utentes que tomavam varfarina.

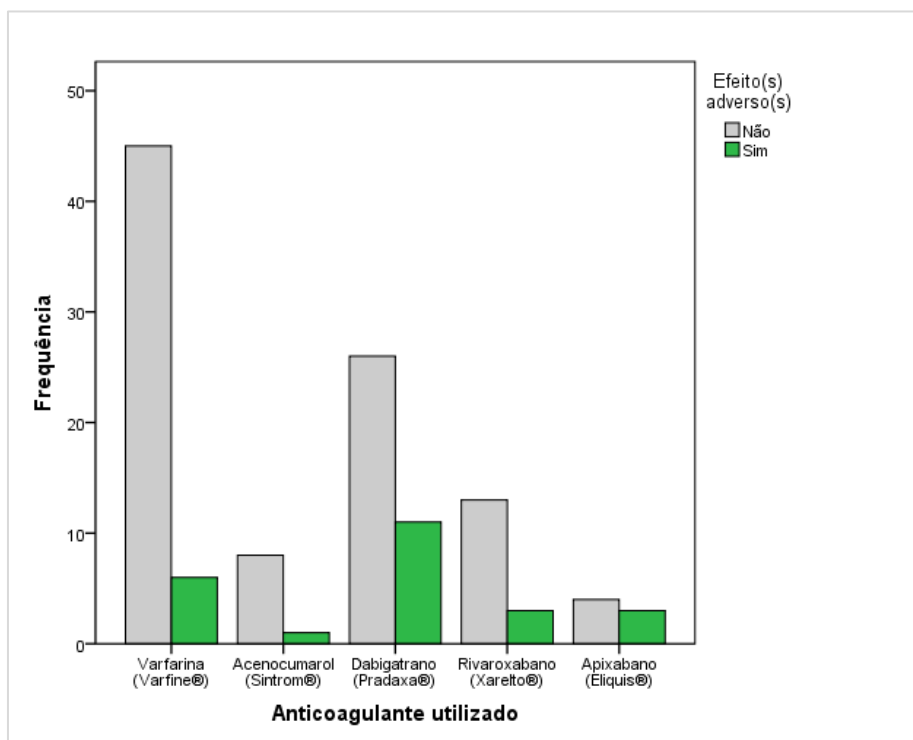


Figura 12. Frequência dos efeitos adversos sentidos de acordo com o anticoagulante oral utilizado.

Relativamente aos efeitos adversos sentidos (Figura 12), verificou-se que 20% dos inquiridos afirmaram já os ter sentido. Destes, 50% tomavam dabigatrano, 20% varfarina, 15% rivaroxabano, 10% apixabano e 5% acenocumarol. Dos efeitos adversos relatados, 40% afirmou ter sentido dores de estômago (35% dos inquiridos que tomavam dabigatrano e 5% dos que tomavam rivaroxabano), 25% hemorragias (10% dabigatrano, 10% apixabano e 5% rivaroxabano) e 20% hemorragias gengivais (10% varfarina, 5% acenocumarol e 5% rivaroxabano). Também foram referidas as hemorragias nasais (5%) e nódoas negras (5%) nos indivíduos que tomavam varfarina. Dos 20% dos inquiridos que revelou ter sido efeitos adversos, 91,7% reportou-os ao médico, tendo este em 50% dos casos ajustado a dose e em 27% mudado o medicamento.

Em relação ao controlo do INR verificou-se que 94% dos indivíduos que tomavam a varfarina e 78 % dos que tomavam acenocumarol monitorizavam o INR, sendo este controlo realizado em aproximadamente 75% dos casos mensalmente, em 51% no hospital, em 33% no centro de saúde, em 12% em clínicas de anticoagulação e em 4% na farmácia. No entanto, salienta-se que aproximadamente 6% dos utentes que tomavam varfarina e 22% dos que tomavam acenocumarol não realizavam esta monitorização.

Em relação ao valor do INR do último controlo verificou-se que apenas metade dos inquiridos o sabia. O valor médio de INR era $2,75 \pm 0,61$, sendo os valores mínimo e máximo registados de 1,61 e 4,59, respetivamente. Verificou-se que aproximadamente 72% dos inquiridos que sabiam o valor tinham o INR compreendido entre 2,0 e 3,0.

3.5. Discussão de Resultados

Relativamente ao ACO utilizado, verificou-se que 42,5% dos inquiridos tomavam varfarina, 30,8% dabigatrano, 13,3% rivaroxabano, 7,5% acenocumarol e 5,8% apixabano. O facto do ACO mais consumido pelos utentes das farmácias em estudo ser a varfarina, seguido do dabigatrano, vai de encontro à análise apresentada no Capítulo 2, relativo à base de dados do CCF do consumo de ACO em Portugal Continental, em regime de ambulatório no período de 2012 a 2015, onde na Região de Saúde de L.V.T., também era a varfarina o ACO mais consumido, seguida do dabigatrano.

Segundo o Observatório do Medicamento e Produtos de Saúde, que estudou a evolução da utilização dos anticoagulantes e antitrombóticos em Portugal Continental entre 1999 e 2003, a varfarina era o ACO mais utilizado (Furtado, 2005). Os resultados do presente estudo vão de encontro também aos dados apresentados em estudos internacionais de países desenvolvidos, como a Inglaterra, onde também é a varfarina o ACO mais prescrito e consumido (Blann, Landray & Lip, 2002; Ávila, 2011).

Relativamente às doenças diagnosticadas pelo médico e que estavam na origem da toma dos ACO, verificou-se que 28,3% dos inquiridos tinham diagnosticada trombose venosa, 15% FA, 14,2% EAM, 13,3% eram portadores de válvula cardíaca e 4,2% tinham diagnosticado EP. O estudo de Ferreira (2012) mostrou-se concordante com o presente estudo, na medida em que foi a trombose venosa a doença mais referida para a toma do ACO. O estudo de Ferreira (2012) foi realizado em Portugal e ainda que a amostra tenha sido por conveniência e inferior à do presente estudo (n=22), a média de idades foi aproximada (69 anos). No estudo de Carvalho (2013) também foi trombose venosa a doença mais diagnosticada para a toma do ACO. Este estudo foi realizado no Brasil e teve uma amostra de 78 indivíduos, com uma média de idade inferior à do presente estudo (57 anos).

Salienta-se que 15% dos inquiridos não sabiam que doença lhes tinha sido diagnosticada para tomarem o ACO prescrito, muito possivelmente por esquecimento, falta de interesse ou falha na informação prestada pelo médico. Denote-se que o grau de escolaridade na população em estudo também não é muito elevado, sendo que aproximadamente 52% tinham frequência apenas do ensino primário e 3,3% eram analfabetos.

Quando se relacionou a doença diagnosticada com o ACO utilizado verificou-se que, para a trombose venosa, o ACO mais utilizado foi a varfarina (14,2%), seguida do dabigatrano (8,3%) e do rivaroxabano (4,2%), sendo inclusivamente nesta patologia que este último apresentou maior expressão. Importa referir que na profilaxia do TEV, tanto o dabigatrano como o rivaroxabano mostraram um perfil de eficácia e de segurança não inferior ao da varfarina, tendo apenas participação para esta indicação terapêutica desde Março de 2015. Por este motivo, quando os utentes foram questionados sobre há quanto tempo tomavam o ACO, o rivaroxabano e o dabigatrano foram indicados como tomados há menor tempo (inferior a 6 meses). Recorde-se que a recolha de dados do presente estudo foi realizada entre Fevereiro de 2014 e Maio de 2015 e apenas em Março de 2015 é que o rivaroxabano de 15mg e 20mg e o dabigatrano 150mg tiveram participação para as indicações terapêuticas de prevenção do AVC e embolismo sistémico em doentes adultos com FA não-valvular, com um ou mais fatores de risco, bem como no tratamento da TVP e EP, e prevenção da TVP recorrente e EP em adultos, motivo pelo qual terá aumentado a sua prescrição. Até essa data, o rivaroxabano tinha apenas indicação na prevenção do TEV em doentes adultos submetidos a artroplastia eletiva da anca ou joelho e o dabigatrano para além desta indicação, tinha também a indicação de prevenção do AVC e da formação de coágulos em adultos que apresentassem FA não valvular, com um ou mais fatores de risco, motivo pelo qual apresentava também maior consumo do que o rivaroxabano. Tendo sido alargadas as indicações terapêuticas, a sua prescrição aumentou, sendo por isso que o

dabigatrano aparece tanto nos ACO tomados há mais tempo, como nos tomados há menos tempo.

Na FA constatou-se que foi um dos novos ACO, o dabigatrano, que foi o mais prescrito (9,2%), seguindo-se a varfarina (3,3%) e o rivaroxabano (2,5%). Denote-se que o dabigatrano já tinha indicação terapêutica para esta patologia desde 2011, enquanto que o rivaroxabano apenas tinha desde 2015. Salienta-se que na FA, em comparação com a varfarina, todos os novos ACO (dabigatrano, rivaroxabano e apixabano) reduziram significativamente o risco de AVC, de eventos tromboembólicos e a ocorrência de hemorragias graves. A redução do risco de AVC hemorrágico por parte destes novos fármacos sugeriu a existência de um risco específico associado à varfarina, possivelmente relacionado com a inibição simultânea de vários fatores de coagulação ou com a interação entre a varfarina e os complexos de fator VIIa no cérebro (Silvestre et al., 2012). Por este motivo, verificou-se que na FA foi um dos novos ACO o mais prescrito, estando o rivaroxabano (que obteve comparticipação para esta indicação terapêutica apenas em 2015) muito próximo de alcançar e ultrapassar a varfarina.

No que concerne ao tempo de toma da terapêutica ACO, conforme seria esperado verificou-se que a varfarina era o ACO que os utentes tomavam há mais tempo (32,5%), seguindo-se o dabigatrano (18,3%) e o acenocumarol (7,5%). A varfarina foi o ACO mais utilizado e há mais tempo, na terapêutica e na profilaxia de doenças tromboembólicas e na prevenção do tromboembolismo em doentes com FA ou submetidos a plastias valvulares, tendo autorização no mercado nacional desde 1962.

Verificou-se ainda que nenhum utente inquirido tomava o apixabano há mais de 1 ano, sendo que 4 dos 7 utentes que o tomavam, faziam-no há menos de 6 meses e os restantes entre 6 meses a um ano. Este aspeto está relacionado com o facto do apixabano apenas ter iniciado a comercialização no mercado nacional em 2014.

Quando se analisou o ACO consumido de acordo com a faixa etária do doente, constatou-se que utentes mais novos utilizavam mais um dos novos ACO, nomeadamente o rivaroxabano, e que este não foi prescrito a nenhum utente acima dos 74 anos. Já a varfarina, apesar de ser o ACO mais utilizado, assumiu maior expressão a partir dos 54 anos. Apesar de a idade ser um fator de risco para hemorragias, mesmo para indivíduos que não realizem terapêutica ACO, segundo a *Italian Federation of Anticoagulation Clinics*, a idade por si só não pode constituir um facto de exclusão para a anticoagulação, desde que o controlo desta seja realizado de forma adequada e por profissionais devidamente habilitados (Poli et al., 2011). Apesar das limitações da varfarina estarem bem identificadas, a monitorização periódica do INR permite que os doentes estejam mais vigiados e

controlados. Este aspeto vai de encontro ao estudo de Witt et al. (2010), onde constataram que a idade avançada (superior a 70 anos) predispõe para uma coagulação mais estável. Especula-se ainda que doentes mais idosos adiram melhor à terapêutica por receio de complicações, preferindo nestes casos os médicos prescrever a varfarina em detrimento dos novos ACO, quando há essa indicação terapêutica e desde que os doentes consigam manter os valores controlados.

Em relação ao médico que prescreveu o ACO pela primeira vez verificou-se que maioritariamente foi o médico cardiologista (74,2%), seguido do médico de família (14,2%), do médico da consulta de anticoagulação (7,5%) e do ortopedista (1,7%). Constatou-se que em todos os ACO foi o médico cardiologista o principal médico prescritor, principalmente para os novos ACO. Segundo um relatório do Infarmed (2014) foram os médicos dos cuidados privados que adotaram mais rapidamente a prescrição de dabigatrano na prática clínica, sendo que no final de 2013 a prescrição deste ACO correspondia a quase 50% do total de anticoagulantes prescritos no sector privado, apresentando o sector público um padrão de prescrição mais conservador no que respeita à prescrição dos novos ACO. Estes dados vão de encontro aos dados apresentados, na medida em que os médicos de família (maioritariamente pertencem ao sector público) prescreveram mais a varfarina, enquanto que o médico cardiologista (tanto pode pertencer ao sector público como privado) prescreveu tanto a varfarina como os novos ACO. Esta inércia na generalização da prescrição ao nível do sector público poderá estar relacionada com o fator custo, na medida em que embora os novos ACO, segundo os estudos de custo-efetividade realizados pelo Infarmed, tenham demonstrado ser vantajosos em relação à varfarina e constituam uma alternativa bastante interessante aos AVK e aos custos inerentes à determinação do INR, o encargo superior para o utente e para o estado no momento da aquisição do fármaco pode constituir um primeiro entrave à sua utilização generalizada.

Destaca-se a prescrição do ortopedista para o rivaroxabano, na medida em que uma das indicações terapêuticas deste é a prevenção do TEV em doentes adultos submetidos a artroplastia eletiva da anca ou joelho. O médico de família assumiu uma maior expressão no caso da varfarina, uma vez que era o ACO utilizado há mais tempo e desde que os utentes estejam controlados através da monitorização periódica do INR, poderá ser este a realizar a renovação da medicação nas consultas periódicas de medicina geral e familiar.

Segundo um estudo de Weitz et al. (2015), que estudaram no Canadá as tendências de prescrição de ACO entre 2008 e 2014, os novos ACO são predominantemente prescritos por cirurgiões ortopédicos, cardiologistas e neurologistas. Esta constatação não foi surpreendente, na medida em que os novos ACO têm indicação terapêutica na prevenção

do TEV em doentes adultos submetidos a artroplastia eletiva da anca ou joelho, sendo os cirurgiões ortopédicos os principais prescritores de ACO para esta indicação terapêutica. Já os médicos cardiologistas e os neurologistas são os especialistas mais frequentemente envolvidos no tratamento de doentes com FA e AVC, sendo estas outras das indicações terapêuticas dos novos ACO.

Quanto à dose administrada, verificou-se que a varfarina era tomada pela maioria dos utentes na dose de 5mg por dia e o acenocumarol na dose de 4mg por dia. Estas doses vão de acordo às recomendadas no Resumo das Características do Medicamento (RCM). No caso do dabigatrano era tomado maioritariamente na dose de 220mg por dia, o que evidência que os utentes tomavam duas vezes por dia a dosagem de 110mg, sendo o esquema preferencial ao pequeno-almoço e jantar. No estudo de Xu et al. (2013) também verificaram que a maior parte das prescrições de dabigatrano foram para a dosagem de 110 mg, apesar de a dosagem de 150mg também estar disponível. Relativamente ao rivaroxabano a dose mais utilizada foi de 20mg por dia. Tendo esta sido comparticipada apenas em Março de 2015, demonstra que os doentes já a estão a tomar para as novas indicações terapêuticas comparticipadas e já referidas anteriormente.

Segundo o estudo de Ávila et al. (2011) sobre a adesão farmacológica aos ACO e os fatores que influenciam na estabilidade do INR, mais de metade dos pacientes apresentavam adesão média ou baixa ao tratamento com ACO, sendo que encontraram uma associação estatisticamente significativa entre custo da medicação e a adesão ao tratamento. No presente estudo 23% dos inquiridos revelaram por vezes não tomar o ACO, sendo que no caso do dabigatrano, que era o ACO que acarretava maior custo para o utente, o principal motivo para o incumprimento foi a falta do medicamento, podendo-se especular que esta falta poderá estar relacionada com a dificuldade económica para a aquisição do mesmo. Não obstante, é fundamental a sensibilização do doente para a adesão rigorosa aos esquemas posológicos definidos pelo médico, podendo o profissional de farmácia desempenhar um papel fulcral na advertência ao doente para os riscos associados ao incumprimento da terapêutica e na identificação de potenciais problemas relacionados com a toma do ACO, nomeadamente interações medicamentosas.

Verificou-se que 39,2% dos utentes inquiridos já tinham tomado outro medicamento anticoagulante ou antitrombótico e destes, 58,3% dos casos tinha sido a varfarina. Estes dados sugerem que apesar da prescrição dos novos ACO ter sido, na maioria dos casos, a doentes que não estavam a tomar outro ACO, ainda assim, assistiu-se a uma transferência significativa de prescrições de varfarina para um dos novos ACO. Ainda que não tenha sido explorado o motivo da alteração, poderá ter-se devido a manifestação de efeitos

secundários, por comodidade de não ter de determinar periodicamente o INR ou pelo perfil de interações medicamentosas e alimentares ser mais favorável nos novos ACO. Os dados apresentados são superiores aos encontrados no estudo realizado por Vaz et al. (2013), em que quando analisaram os dados preliminares do estudo sobre a prescrição de dabigatrano (Pradaxa®) na Administração Regional de Saúde de L.V.T., verificaram que apenas 15% dos utentes já tinham tomado varfarina ou acenocumarol nos 6 meses anteriores à primeira prescrição do novo ACO (dabigatrano), sugerindo que o aumento da prescrição de novos ACO não estava a ser feito custa do “switch” terapêutico. No entanto, no estudo de Castles, Tsay & Gaal (2016), verificou-se que quando foi aprovada a comparticipação na Austrália dos novos ACO, para a prevenção de AVC em pacientes em risco de FA, assistiu-se a um aumento do consumo de rivaroxabano, dabigatrano e apixabano, e a uma diminuição do consumo de varfarina. De igual forma, no Canadá assistiu-se ao mesmo paradigma, tendo Xu et al. (2013) também verificado que a taxa de prescrição da varfarina diminuiu com o aumento da utilização dos novos ACO.

Salienta-se que 70% dos inquiridos revelou não ter recebido qualquer recomendação especial por estarem a tomar o ACO prescrito. Considera-se estes dados preocupantes, na medida em que a educação do doente constitui uma importante estratégia na utilização bem-sucedida de qualquer terapêutica anticoagulante.

Os utentes deverão ser alertados para a importância de cumprirem o esquema posológico prescrito, na medida em que múltiplas doses perdidas podem levar a uma anticoagulação insuficiente. De igual forma, deverão ser alertados para o risco aumentado de hemorragia, o que fazer no caso de sentirem este efeito adverso frequente, os possíveis riscos e as interações medicamentosas e alimentares de cada ACO, já referidas anteriormente no Capítulo 1. Por fim, os utentes deverão também ser lembrados de informar todos os profissionais de saúde que estão a tomar um ACO, particularmente antes de qualquer procedimento invasivo ou toma de um novo medicamento (Albert, 2014).

Relativamente aos efeitos adversos, 20% dos inquiridos afirmaram já os ter sentido. Dos efeitos adversos relatados, 40% afirmou ter sentido dores de estômago, principalmente os indivíduos que tomavam dabigatrano. Quanto às hemorragias, 25% afirmou ter sentido hemorragias ainda que não tenham especificado a localização, no entanto 20% dos indivíduos referiram hemorragias gengivais, 5% hemorragias nasais e nódoas negras. Estes efeitos adversos vão de encontro ao RCM de todos os ACO, onde se encontra como principal efeito adverso as hemorragias. A dor de estômago, referenciada principalmente pelos indivíduos que tomavam dabigatrano, vai de encontro aos dados apresentados no estudo comparativo do dabigatrano com a varfarina (estudo RE-LY), onde se manifestaram

reações adversas gastrointestinais em 35% dos doentes que tomavam dabigatrano, sendo o efeito secundário mais comum. Estas reações adversas incluíam dispepsia, dor abdominal, desconforto epigástrico, refluxo ácido, esofagite, gastrite erosiva, hemorragia gástrica e úlcera gastrointestinal (Connolly et al., 2009).

Em relação ao controlo do INR verificou-se que a maioria dos utentes que tomavam a varfarina e o acenocumarol monitorizava o INR, no entanto 5,8% dos utentes que tomavam varfarina e 22% dos que tomavam acenocumarol referiu não realizar esta monitorização. Os utentes que referiram não realizar a determinação do INR periodicamente apresentavam idades compreendidas entre os 65 e os 78 anos, na maioria tinham frequência ao ensino básico e mencionaram não tomar sempre a medicação. Estes casos poderão estar relacionados com barreiras de comunicação entre o médico prescriptor e os pacientes, que não percecionam a real importância da determinação periódica do INR e o risco inerente à não determinação do mesmo.

Relativamente à periodicidade na determinação do INR, 75% dos que determinavam referiram fazê-lo com uma periodicidade mensal. A realização com esta frequência está de acordo com as recomendações do *American College of Chest Physicians*, que recomendam um intervalo de 4 a 6 semanas para os indivíduos que se encontrem controlados, podendo esta frequência ser ainda aumentada em doentes particularmente estáveis. Denote-se que segundo as *guidelines* do *American College of Chest Physicians*, a frequência ideal de monitorização do INR a longo prazo é influenciada pela adesão do doente, por flutuações transitórias na gravidade das comorbilidades, pela introdução ou interrupção de medicamentos ou suplementos alimentares que interajam com os AVK, por alterações na dieta, pela qualidade das decisões de ajustamento da dose e pela resposta estável do doente à dose prescrita.

Em relação ao valor do INR do último controlo verificou-se que apenas metade dos inquiridos tinha conhecimento do valor, sendo que destes, aproximadamente 72% tinham o INR compreendido entre 2,0 e 3,0. Pode inferir-se que estes apresentavam um valor dentro dos limites estabelecidos, ainda que o valor de INR possa variar de acordo com as indicações terapêuticas (por exemplo, para a FA ou trombose venosa pretende-se que o INR esteja compreendido entre 2,0 – 3,0, no entanto para pacientes com válvulas cardíacas mecânicas pretende-se que esteja entre 2,5 – 3,5) (Witt et al., 2012). No entanto, salienta-se que apenas metade dos indivíduos que determinavam o INR periodicamente tinham conhecimento do seu valor, não podendo extrapolar estes dados para os restantes indivíduos. Estudos realizados em países desenvolvidos, com populações com nível educacional mais elevado, demonstraram ter baixos níveis de estabilidade do INR (Ávila,

2011). Estes dados poderão sugerir que os utentes inquiridos que não indicaram o valor do INR, podem não ter respondido porque efetivamente não sabiam o valor da última determinação de INR ou poderão ter sentido constrangimento em assumir perante o profissional de farmácia que recolheu os dados, que o valor não estava dentro dos parâmetros estabelecidos.

Dos utentes que realizavam o controlo do INR regularmente, 51% referiu fazê-lo no hospital, 33% no centro de saúde e 12% em clínicas de anticoagulação. Segundo um estudo apresentado por Cruz & Campos (2012), em Portugal a modalidade mais frequente de monitorização do INR é a nível hospitalar e em clínicas de anticoagulação, apesar de em 2012 já se estar a disseminar a monitorização nos centros de saúde. O presente estudo vai de encontro aos dados apresentados, na medida em que foi nas unidades hospitalares que o controlo foi realizado na maioria dos casos, no entanto já foram os centros de saúde o segundo local a registar maior frequência, certamente pela proximidade das populações. Salienta-se que nenhum utente referiu realizar o autocontrolo, uma vez que, apesar de já existir no nosso país para um grupo selecionado de utentes, com capacidade económica e nível educacional mais elevado, ainda não se encontra generalizada a sua utilização por apresentar várias limitações, nomeadamente, o preço dos aparelhos e das tiras de teste ser elevado e requerer o acesso à internet para o ajuste das doses (Cruz & Campos, 2012).

Como limitações do presente estudo destacam-se:

- O possível viés do entrevistador no processo de seleção, na medida em que os utentes foram inquiridos numa Farmácia e em horário laboral do entrevistador, o que poderá ter condicionado a realização da entrevista. Devido ao volume de trabalho poderá não se ter conseguido entrevistar todos os utentes que apresentavam critérios de inclusão para o estudo, perdendo-se a oportunidade de aumentar a amostra e consequentemente o grau de confiança do estudo;
- O possível viés resultante do facto dos questionários terem sido aplicados por diferentes entrevistadores, nas diferentes farmácias. Para minimizar este viés todos os entrevistadores (colaboradores das farmácias comunitárias escolhidas para o estudo) tiveram uma formação, onde lhes foram apresentados os objetivos do estudo, o questionário a aplicar e os critérios de inclusão no estudo;
- Houve alguma dificuldade no recrutamento dos participantes, na medida em que vários alegaram não ter disponibilidade de tempo para responder ao questionário;
- Por o questionário ter sido aplicado por um profissional de farmácia, os utentes poderão ter sentido algum constrangimento na resposta a determinadas perguntas, nomeadamente na adesão à terapêutica, podendo as respostas não refletir totalmente a realidade. Também

deverá considerar-se os potenciais lapsos de memória dos entrevistados, que poderão condicionar a resposta a algumas perguntas;

- No protocolo de investigação foi determinado um período de 3 meses para a recolha de dados, contudo este espaço temporal revelou-se claramente insuficiente para a recolha dos 120 questionários, que foi o número determinado para que o estudo tivesse um erro de 7,5% e uma confiança de 90%. Por forma a obter os 120 questionários respondidos, o tempo de recolha de dados foi aumentado em 10 meses (inquéritos realizados de Fevereiro de 2014 a Maio de 2015).

- Os dados recolhidos não poderão ser extrapolados para a população em geral, na medida em que a amostragem foi realizada por conveniência.

Capítulo 4 - Considerações Finais e Perspetivas Futuras

Com a realização do estudo de caracterização da evolução da prescrição e do consumo de anticoagulantes orais em ambulatório, no período de 2012 a 2015, em Portugal Continental constatou-se que o consumo global de ACO aumentou em Portugal Continental de forma bastante significativa, registando-se no período de 2012 a 2015, uma variação total positiva de 81,2%.

O ACO mais prescrito e consumido em Portugal Continental, no período em estudo, foi a varfarina, ainda que em 2015 se tenha registado um ligeiro decréscimo no seu consumo. O acenocumarol passou do segundo ACO mais consumido em 2012, para o quarto mais consumido em 2015, no entanto manteve o seu consumo relativamente constante ao longo do período em análise, o que evidencia o aumento do consumo dos outros ACO. Relativamente aos novos ACO, verificou-se que o dabigatrano a partir de 2013 foi o segundo ACO mais consumido, tendo-se verificado um consumo crescente e expressivo até ao ano de 2014, abrandando este crescimento em 2015, com a introdução do rivaroxabano de 15 e 20mg para novas indicações terapêuticas. Quanto ao rivaroxabano foi o ACO com maior crescimento no período em estudo, tendo aumentado exponencialmente o seu consumo a partir de 2014, registando em 2015 um consumo muito aproximado do dabigatrano. O consumo de apixabano surge apenas no ano de 2014, por ter sido nesse ano aprovada a sua comparticipação, tendo-se verificado um aumento de consumo muito marcado em 2015.

Quando ao estudo de caracterização do consumo de ACO numa amostra não aleatória de utentes de Farmácias Comunitárias no Distrito de Setúbal concluiu-se que a maioria dos inquiridos tomava varfarina (42,5%), seguida do dabigatrano (31%) e do rivaroxabano (13%). Estes dados foram de encontro aos dados apresentados no estudo de caracterização da evolução da prescrição e do consumo de anticoagulantes orais em ambulatório, no período de 2012 a 2015, em Portugal Continental. Verificou-se que na Região de Saúde de L.V.T. também foi a varfarina o ACO mais consumido, seguida do dabigatrano e do rivaroxabano. Constatou-se que os utentes mais novos utilizavam mais os novos ACO e que, no caso do rivaroxabano, não foi prescrito a nenhum utente acima dos 79 anos. A varfarina, apesar de ser o ACO mais utilizado, assumiu maior expressão a partir dos 60 anos. Verificou-se que o médico que mais prescreveu pela primeira vez o ACO foi o médico cardiologista. No que concerne ao tempo de toma da terapêutica ACO, conforme seria esperado verificou-se que a varfarina foi o ACO que os utentes tomavam há mais tempo (32,5%), seguindo-se o dabigatrano (18,3%) e o acenocumarol (7,5%). Verificou-se ainda, que 39,2% dos utentes inquiridos já tinham tomado outro medicamento anticoagulante ou antitrombótico e destes, em 58,3% dos casos tinha sido a varfarina. Estes dados sugerem que apesar da maioria das novas prescrições serem de doentes que não estavam a tomar

outro ACO, assistiu-se a uma transferência significativa de prescrições da varfarina para um dos novos ACO.

Salienta-se também o facto de que 70% dos inquiridos ter revelado não ter recebido qualquer recomendação especial por estarem a tomar o ACO prescrito. Considerou-se estes dados preocupantes, na medida em que a educação do doente é uma importante estratégia na utilização bem-sucedida de qualquer terapêutica anticoagulante.

Relativamente aos efeitos adversos, 20% dos inquiridos afirmaram já os ter sentido, sendo que destes, 40% dos casos referiram as dores de estômago, principalmente nos indivíduos que tomavam dabigatran.

Em relação ao controlo do INR verificou-se que a maioria dos utentes que tomavam a varfarina e o acenocumarol monitorizava o INR com uma periodicidade mensal e, dos que tinham conhecimento do valor, aproximadamente 72% tinham o INR compreendido entre 2,0 e 3,0.

Como principal conclusão dos estudos realizados nos Capítulos 2 e 3, destaca-se o aumento no consumo geral de ACO, com especial relevância nos novos ACO. Este aumento do consumo poderá dever-se à crescente incidência e prevalência das doenças cardiovasculares e ao facto da comunidade médica e científica estar mais desperta para a importância da profilaxia e do tratamento com ACO nestas patologias.

Durante muitos anos a terapêutica ACO centrou-se nos AVK para as indicações de prevenção primária e secundária de eventos tromboembólicos venosos e arteriais. No entanto, e apesar de continuarem a ser amplamente utilizados por apresentarem uma eficácia bem estabelecida, com início e duração de ação previsíveis e excelente biodisponibilidade, foram as suas limitações que levaram a comunidade científica a procurar novos ACO igualmente eficazes, mas com um melhor perfil de segurança e facilidade de utilização. Os novos fármacos ACO têm o potencial de superar as várias desvantagens dos AVK, por possibilitarem a administração em doses fixas e não requererem monitorização laboratorial. Na profilaxia do TEV, tanto o dabigatran como o rivaroxabano mostraram um perfil de eficácia e de segurança não inferior ao da varfarina e na FA todos os novos ACO (dabigatran, rivaroxabano e apixabano) reduziram significativamente o risco de AVC, de eventos tromboembólicos e a ocorrência de hemorragias graves. Os AVK estão associados a uma redução de 64% do risco de AVC e os novos ACO mostraram-se pelo menos tão eficazes quanto os primeiros. Apesar das vantagens, os novos ACO também apresentam importantes limitações, nomeadamente a inexistência de um antídoto específico que reverta o efeito anticoagulante e a ausência de um teste laboratorial padronizado de determinação

do seu efeito terapêutico. A dispensa de monitorização do efeito anticoagulante dos novos ACO, contrariamente aos AVK, se por um lado trás vantagens em termos de comodidade e consumo de recursos, por outro obriga a um esforço acrescido na sensibilização do utente para a adesão à terapêutica. O custo dos novos ACO poderá ser considerado outra limitação, uma vez que apresentam um preço de aquisição superior aos AVK. No entanto, foram considerados pelo Infarmed como custo-efetivos.

Apesar das recomendações terapêuticas e da crescente incidência e prevalência de doenças cardiovasculares, segundo o estudo ENDORSE realizado em 2011, mais de metade dos doentes internados estavam em risco de TEV, menos de dois terços estavam a receber a profilaxia adequada e apenas 30 a 50% dos doentes com pelo menos um fator de risco para a ocorrência de AVC decorrente da FA, recebia tratamento com um anticoagulante. Dores et al. (2011) verificaram que os ACO nem sempre são prescritos quando estão indicados, sendo ainda a taxa de adesão dos médicos à prescrição de ACO baixa. Em 2011, o estudo de Pereira da Silva et al. (2013) sobre os impedimentos à prescrição de anticoagulantes na FA e a atitude face aos novos ACO, concluiu que a taxa de prescrição de ACO na FA era baixa e os fatores mais associados à não prescrição foram o uso prévio de antiagregantes plaquetários, o doente estar acamado e/ou ter demência avançada, a ausência de insuficiência cardíaca e o número de fatores de risco hemorrágico, sendo que o impedimento mais referido pelos médicos foi a perceção de elevado risco hemorrágico. No entanto, com a realização do presente estudo verificou-se que, no período de 2012 a 2015, houve um consumo crescente de ACO em Portugal Continental, sugerindo que a comunidade médica está mais desperta para a importância da anticoagulação oral no tratamento e na profilaxia das DCV.

No entanto, apesar de se ter constatado que o consumo de ACO aumentou no geral, considera-se que ainda existe um longo caminho a percorrer até que todos os doentes que tenham indicação para a anticoagulação oral a estejam efetivamente a tomar. Caldeira et al. (2014) estudaram a prevalência da anticoagulação oral em doentes com FA em Portugal e concluíram que era de aproximadamente 40%. Apesar da evidência e das recomendações em relação ao benefício da terapêutica anticoagulante na redução do risco tromboembólico nos doentes com FA, mais de metade da população em risco não se encontra medicada. Concluiu-se assim que é necessário promover a mudança dos hábitos de prescrição de anticoagulantes em doentes com FA em Portugal, em concordância com as recomendações internacionais. O nosso país ainda se encontra aquém de países como a Inglaterra ou o Canadá, o que constitui um motivo de preocupação, tendo em conta a evidência científica sobre a eficácia da terapêutica anticoagulante. O aumento da prescrição e consumo de ACO só será possível através da implementação de estratégias que visem aumentar a prescrição

e mediante um esforço conjunto das entidades reguladoras, dos diversos profissionais envolvidos (médicos, enfermeiros, profissionais de farmácia) e do próprio doente, no acompanhamento individualizado para o controlo da doença e na monitorização da adesão à terapêutica.

Com a consciencialização de que os EUM são imprescindíveis para a deteção, análise e resolução dos problemas da utilização inadequada dos medicamentos, e na implementação de medidas que promovam o uso racional dos mesmos na população, considera-se que deve aumentar o investimento nestes estudos e o número instituições que apoiem e facilitem a sua realização. Em Portugal, ainda existem poucos estudos sobre a prescrição e consumo de medicação crónica na população em geral, nomeadamente de ACO.

Tendo em conta esta realidade, com os resultados da presente Dissertação de Mestrado pretendeu-se contribuir para um maior conhecimento sobre a prescrição e o consumo dos ACO, ajudando assim na potencial implementação de medidas que visem ajudar a aumentar a profilaxia e o tratamento das doenças tromboembólicas em Portugal e a otimização do uso dos recursos disponíveis.

O aumento crescente da utilização dos novos ACO levanta também preocupações ao nível da monitorização das reações adversas e da adesão à terapêutica, motivos pelos quais estes fármacos deverão continuar a ser alvo de estudo por parte das entidades reguladoras e da comunidade científica, no sentido de desenvolverem antídotos específicos e testes de monitorização laboratorial que relacionem a eficácia dos fármacos e a prevenção de acontecimentos tromboembólicos.

Tendo ainda em conta as participações do dabigatrano, rivaroxabano e apixabano para novas indicações terapêuticas no ano de 2015, seria pertinente que no futuro fosse realizada uma nova análise da evolução do consumo, de forma a identificar possíveis flutuações na utilização dos AVK após a introdução destas novas indicações terapêuticas, estudando também a sua efetividade e segurança nas diversas patologias utilizadas.

Capítulo 5 - Referências Bibliográficas

Agno, W., Gallus, A., Wittkowsky, A., Crowther, M., Hylek, E., & Palareti, G. (2012). Oral anticoagulant therapy - Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*, 141 (2 Suppl), e44S-e88S. Consultado em Setembro 2015, em:

<http://journal.publications.chestnet.org/data/Journals/CHEST/23443/112292.pdf>

Aguiar, C. (2010). Avanços recentes na prevenção do tromboembolismo na fibrilhação auricular. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, 29 (Supl. II), 33-45.

Aguiar, C. (2012). Prevenção do tromboembolismo na fibrilhação auricular. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, 31 (Supl. I), 17-26.

Albert, N. (2014). Use of novel oral anticoagulants for patients with atrial fibrillation: Systematic review and clinical implications. *Heart & Lung*, 43, 48-59.

Anderson, J. & Wheeler, H. (1992). Physician practices in the management of venous thromboembolism: a community-wide survey. *Journal of Vascular Surgery*, 16, 707–714.

Anderson, J. & Spencer F. (2003). Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation*, 107, I9–I16.

Ansell, J., Hirsh, J., Hylek, E., Jacobson, A., Crowther, M. & Palareti, G. (2008). Pharmacology and management of the vitamin K antagonists. *Chest*, 133, 160S-198S.

Ávila, C., Aliti, G., Feijó, M. & Rabelo, E. (2011). Adesão farmacológica ao anticoagulante oral e os fatores que influenciam na estabilidade do índice de normatização internacional. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, 19 (1), 1-8.

Baker, W., Cios, D., Sander, S., & Coleman, C. (2009). Meta-analysis to assess the quality of warfarin control in atrial fibrillation patients in the United States. *Journal of Managed Care Pharmacy*, 15 (3), 244-252.

Barcellona, D., Vannini, M., Fenu, L., et al. (1998). Warfarin or acenocoumarol: which is better in the management of oral anticoagulants?. *Thrombosis and Haemostasis*, 80, 899-902.

Blann, A., Landray, M., & Lip, G. (2002). Abc of antithrombotic therapy: an overview of antithrombotic therapy. *British Medical Journal*, 325, 762 – 765.

Bonhorst, D. (2010). Regras práticas no doente hipocoagulado. *Revista Factores de Risco*, 16, 20-26.

Bonhorst, D., Mendes, M., Sousa, J., Primo, J., Adragão, P., Andrade, S., et al. (2010). Epidemiologia da fibrilhação auricular. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, 29, 1207-1217.

Bonhorst, D., Mendes, M., Adragão, P., et al. (2010). Prevalência de fibrilhação auricular na população portuguesa com 40 ou mais anos. Estudo FAMA. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, 29, 331-350.

Brennan, J., Edwards, F., Zhao, Y., et al. (2013). Long-term safety and effectiveness of mechanical versus biologic aortic valve prostheses in older patients: Results from the society of thoracic surgeons adult cardiac surgery national database. *Circulation*, 127, 1647-55.

Büller, H., Agnelli, G., Hull, R., Hyers, T., Prins, M., & Raskob, G. (2004). Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: the seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest.*, 126 (3), 401S-428S.

Cabrita, J., Ferreira, H., Iglesias, P., Baptista, T., Rocha, E., Silva, A., et al. (2001). Estudo do padrão de consumo de medicamentos pelos estudantes da Universidade de Lisboa. *Revista Portuguesa de Saúde Pública*, 19 (2).

Caldeira, D., Barra, M., David, C., Costa, J., Ferreira, J., & Pinto F. (2014). Prevalência da anticoagulação oral em doentes com fibrilhação auricular em Portugal: revisão sistemática e meta-análise de estudos observacionais. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, 33 (9), 555-560.

Camm, A., Kirchhof, P., Lip, G., Schotten, U., Savelieva, .I, Ernst, S., et al. (2010). Guidelines for the management of atrial fibrillation: the task force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, 31, 2369–429.

Caprini, J. (2006). Compliance with antithrombotic guidelines: current practice, barriers, and strategies for improvement. *Managed Care*, 49-66.

Carnicelli, A. (2015). Anticoagulation for valvular heart disease. *American College of Cardiology*. Consultado em Janeiro de 2017, em:
<http://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2015/05/18/09/58/anticoagulation-for-valvular-heart-disease>

Carvalho, A., Ciol, M., Tiu, F., Rossi, L., & Dantas, R. (2013). Anticoagulação oral: impacto da terapia na qualidade de vida relacionada à saúde ao longo de seis meses. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, 21.

Castles, A., Tsay, I. & Gaal, W. (2016). Trends in prescription of novel oral anticoagulants (NOACS) and warfarin in Australia 2010-2015. *Heart, Lung and Circulation*, 25 (2), S135.

Instituto Nacional de Estatística (2011). Censos 2011. Consultado em Junho 2015, em: http://censos.ine.pt/xportal/xmain?xpid=CENSOS&xpgid=censos_quadros

Chugh, S., Havmoeller, R., Narayanan, K., Singh, D., Rienstra, M., Benjamin, E., et al. (2014). Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a global burden of disease 2010 Study. *Circulation*, 129, 837–847.

Cohen, A., Tapson, V., Bergmann, J., Goldhaber, S., Kakkar, A., Deslandes, B., et al. (2008). Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study. *The Lancet*, 371, 387-394.

Connolly, S., Ezekowitz, M., Yusuf, S., et al (2009). Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *The New England Journal of Medicine*, 361, 1139-1151.

Costa, J., Fiorentino, F., Caldeira, D., Inês, M., Pereira, C., Pinheiro, L., et al. (2015). Custo-efetividade dos novos anticoagulantes orais na fibrilhação auricular em Portugal. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, 34 (12), 723-737.

Cotton, B., McCarthy, J., & Holcomb J. (2011). Acutely injured patients on dabigatran. *The New England Journal of Medicine*, 365, 2039-2040.

Cruz, E., & Campos, M. (2012). Clínicas de anticoagulação, situação actual e perspectivas futuras. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, 31 (Supl. I), 51-57.

Diener, H. (2006). Stroke prevention using the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran in patients with non-valvular atrial fibrillation: pooled analysis from the SPORTIF III and V studies. *Cerebrovascular Disease*, 21, 279-293.

Dores, H., Cardiga, R., Ferreira, R., Araújo, I., Gândara, F., Abreu, A., et al. (2011). Fibrilhação auricular e risco tromboembólico: Que aderência às recomendações na prática clínica?. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, 30, 171-80.

Dukes, M. (1993). Drug utilization studies – Methods and uses. *WHO Regional Publications, European Series*, 45.

East, A., & Wakefield, T. (2010). What is the optimal duration of treatment for DVT? An update on evidence-based medicine of treatment for DVT. *Seminars in Vascular Surgery*, 23 (3), 182-191.

Eisert, W., Huel, N., Stangier, J., et al. (2010). Dabigatran: an oral novel potent reversible nonpeptide inhibitor of thrombin. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*, 30, 1885-1889.

Eriksson, B., Quinlan, D., & Weitz, J. (2009). Comparative pharmacodynamics and pharmacokinetics of oral direct thrombin and factor Xa inhibitors in development. *Clinical Pharmacokinetics*, 48, 1-22.

European Medicines Agency (2011). Resumo das características do medicamento: Eliquis®. Consultado em Outubro de 2016, em:

http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002148/WC500107728.pdf

European Medicines Agency (2013). Resumo das características do medicamento: Pradaxa®. Consultado em Junho 2015, em:

http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf

European Medicines Agency (2014). Resumo do EPAR destinado ao público: Pradaxa®. Consultado em Junho 2015, em:

http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000829/WC500041060.pdf

European Medicines Agency (2015). Resumo das características do medicamento: Xarelto®. Consultado em Janeiro 2016, em:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000944/human_med_001155.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

Fareed, J., Thethi, I., & Hoppensteadt, D. (2012). Old versus new oral anticoagulants: focus on pharmacology. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 52, 79-99.

Fauci, A., Braunwald, E., Isselbacher, K., Wilson, J., Martin, J., Kasper D., et al. (2008). *Bleeding and thrombosis*. In: Harrison's Principles of Internal Medicine 17th edition. New York: The McGraw-Hill Companies.

Ferreira, S. (2012). *A importância das interações medicamento-alimento no controlo da terapêutica com varfarina*. Dissertação de Mestrado, Faculdade de Ciências e Tecnologias da Saúde - Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, Lisboa.

Ferreira, R., Aguiar, C., Macedo, M., Sousa, J., Ferro, J., Henriques, I., Rodrigues, V., & Neves, R. (2009). *Terapêutica antitrombótica da fibrilhação auricular*. Coordenação Nacional para as Doenças Cardiovasculares. Portugal.

Ferreira, R., Neves, R., et al. (2016). Portugal - doenças cérebro-cardiovasculares em números – 2015. *Direcção Geral da Saúde*. Consultado em Dezembro de 2016, em: <https://www.dgs.pt/em-destaque/portugal-doencas-cerebro-cardiovasculares-em-numeros-201511.aspx>

França, A., Reis, A., Paulino, A., Lohman, C., Cartucho, D., Campello, G., Morais, L., Moreira, P., Abreu, R., & Abreu, T. (2011). Doentes em risco de tromboembolismo venoso e práticas de trombopprofilaxia - Resultados do estudo ENDORSE em Portugal, práticas de trombopprofilaxia. *Acta Médica Portuguesa*, 24 (6), 951-960.

Furtado, C. (2005). Análise da evolução da utilização dos anticoagulantes e antitrombóticos em Portugal continental entre 1999 e 2003. *Observatório do Medicamento e Produtos de Saúde*.

Gama, H. (2008). Drug utilization studies. *Arquivos de Medicina*, 22 (2/3), 69-74.

Granger, C., Alexander, J., McMurray, J., et al. (2011). Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *The New England Journal of Medicine*, 365, 981–992.

Gomes, E., Campos, R., Morais, R., & Fernandes, M. (2015). *Estudo FATA*: Prevalência de fibrilhação auricular e terapêutica antitrombótica nos cuidados de saúde primários de um concelho do norte de Portugal. *Acta Médica Portuguesa*, 28 (1), 35-43.

Hannon, N., Sheehan, O., Kelly, L., et al. (2010). Stroke associated with atrial fibrillation – incidence and early outcomes in the North Dublin population stroke study. *Cerebrovascular Disease*, 29, 43-49.

Hirsh, J., Chair, G., Gregory, W., Robert, H., & Holger, J. (2008). Antithrombotic and Thrombolytic Therapy, 8th Ed: ACCP Guidelines. *Chest*, 133 (6), 67S-886S.

Infarmed (2005). Circular informativa: Melagatran AstraZeneca® (megalatran)/Exanta® (ximelagatran) - Retirada do mercado por motivos de segurança. Consultado em Junho 2015, em: <http://www.infarmed.pt/portal/pls/portal/docs/1/8670646.PDF>

Infarmed (2006). Resumo das características do medicamento: Varfine®. Consultado em Junho 2015, em: http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=9007&tipo_doc=rcm

Infarmed (2012). *Prontuário Terapêutico 2012*. Consultado em Junho 2015, em:

http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PUBLICACOES/PRONTUARIO/pt10_web.pdf

Infarmed (2014). Relatório de avaliação do pedido de comparticipação de medicamento para uso humano: Eliquis®. Consultado em Outubro 2016, em:

http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/A_VALIACAO_ECONOMICA_E_COMPARTICIPACAO/MEDICAMENTOS_USO_AMBULATORIO/MEDICAMENTOS_COMPARTICIPADOS/PDF/Apixabano_Eliquis_ACO_parecernet_20140616.pdf

Infarmed (2014). Relatório de avaliação do pedido de comparticipação de medicamento para uso humano: Xarelto®. Consultado em Outubro 2016, em:

http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/A_VALIACAO_ECONOMICA_E_COMPARTICIPACAO/MEDICAMENTOS_USO_AMBULATORIO/MEDICAMENTOS_COMPARTICIPADOS/PDF/rivaroxabano_Xarelto_ACO_parecernet_20140616.pdf

Infarmed (2014). *Anticoagulantes 2000-2013. Gabinete de Informação e Planeamento Estratégico*. Consultado em Outubro 2016, em:

http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MONITORIZACAO_DO_MERCADO/OBSERVATORIO/INTRODUCAO_DE_FICHEIROS/Relatorio_Anticoagulantes_05012015.pdf

Infarmed (2014). *Resumo das características do medicamento: Sintrom®*. Consultado em Janeiro de 2017, em:

http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=7906&tipo_doc=rcm

Infarmed (2015). Relatório de avaliação do pedido de comparticipação de medicamento para uso humano: Xarelto®. Consultado em Outubro 2016, em:

http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/A_VALIACAO_ECONOMICA_E_COMPARTICIPACAO/MEDICAMENTOS_USO_AMBULATORIO/MEDICAMENTOS_COMPARTICIPADOS/PDF/Parecer_net_Xarelto_indeferimento_comparticipacao_SCA.pdf

Infarmed (2015). *Estatística do Medicamento 2013*. Consultado em Outubro 2016, em:

<http://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/monitorizacao-mercado/relatorios-anuais/estatistica-do-medicamento-anteriores>

Jaffer, A., & Bragg, L. (2003). Practical tips for warfarin dosing and monitoring. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 70 (4), 361-371.

Jain, S., Upadhyaya, P., Goyal, J., Kumar, A., Jain, P., Seth, V., et al. (2015). A systematic review of prescription pattern monitoring studies and their effectiveness in promoting rational use of medicines. *Perspectives in Clinical Research*, 6 (2), 86–90.

January, C., Wann L., Alpert J., Calkins, H., Cigarroa, J., Cleveland, J., et al. (2014). AHA/ACC/HRS Guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Journal American College of Cardiology*, 64, 2246–2280.

Kalra, L., & Lip, G. (2007). Antithrombotic treatment in atrial fibrillation - Guideline development group for the NICE clinical guideline for the management of atrial fibrillation. *Heart*, 93, 39–44.

Key, N., Makris, M., O’Shaughnessy, D., & Lillicrap, D. (2009). *Practical hemostasis and thrombosis*, 2 Ed. Reino Unido: Blackwell Publishing.

Kirchhof, P., Benussi, S., Kotecha, D., Ahlsson, A., Atar, D., Casadei, B., et al. (2016). ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal*. Consultado em Dezembro de 2016, em: <https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Atrial-Fibrillation-Management>

Linkins, L., & Kearon, C. (2009). Venous thromboembolism. *Practical Hemostasis and Thrombosis*, 13 (135).

Lloyd-Jones, D., Wang, T., Leip, E., et al. (2004). Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the framingham heart study. *Circulation*, 110, 1042-1046.

Macedo, T. (2006). Modificadores da hemostase. In: Osswald, W.; Guimarães, S. (2006). *Terapêutica Medicamentosa e suas Bases Farmacológicas*. Porto: Porto Editora.

Macedo, C., & Carneiro, A. (2011). O que é uma substituição valvular?. *Programa Harvard Medical School Portugal*. Consultado em Janeiro de 2017, em: <https://hmsportugal.wordpress.com/2011/11/05/o-que-e-uma-substituicao-valvular-2/>

Morais, J. (2010). Anticoagulação oral após síndrome coronária aguda em 2010. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, 29 (Supl. II), 33-45.

Morais, J. (2012). Hemorragia, o calcanhar de aquiles nos doentes tratados com anticoagulantes – Enforque nos doentes em fibrilhação auricular. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, 31 (Supl. I), 32-37.

National Institute for Health and Clinical Excellence - NHS (2007). Anticoagulation therapy servisse - commissioning guide. Consultado em março de 2016, em: http://www.nice.org.uk/media/4A1/D5/Anticoagulation_commissioning_guide.pdf

Nishimura, R., Otto, C., Bonow, R., et al. (2014). 2014 *AHA/ACC* guideline for the management of patients with valvular heart disease: Executive summary: A report of the American college of Cardiology/American heart association task force on practice guidelines. *Circulation*, 129, 2440-2492.

Nkomo, V., Gardin, J., Skelton, T., et al. (2006). Burden of valvular heart diseases: a population based study. *Lancet*, 1005-1011.

Oliveira, C. (2012). O doente sob terapêutica anticoagulante oral e a intervenção farmacêutica. Dissertação de Mestrado, Faculdade de Farmácia, Universidade de Lisboa, Lisboa.

Olsson, S., et al. (2003). Stroke prevention with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation (SPORTIF III): randomized controlled trial. *Lancet*, 362, 1691-1698.

Patel, M., Mahaffey, K., Garg, J., et al. (2011). Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *The New England Journal of Medicine*, 365, 883-891.

Perzborn, E., Roehrig, S., Straub, A., et al. (2010). Rivaroxaban: a new oral factor Xa inhibitor. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*, 30, 376-381.

Plaisier, B. (2001). Surgical perspectives to control bleeding in trauma. *Seminars in Anesthesia, Perioperative Medicine and Pain*, 20, (1), 11-17.

Poli, D., Antonucci, E., Testa, S., et al. (2011). Bleeding risk in very old patients on vitamin K antagonist treatment: results of a prospective collaborative study on elderly patients followed by Italian centers for anticoagulation. *Circulation*, 124, 824-829.

Reis, A. (2010). Tromboembolismo Venoso - uma “praga” ainda não dominada - Contributo dos novos anticoagulantes orais. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, 29 (Supl. II), 23-31.

Reis, A. (2012). Prevenção e tratamento do tromboembolismo venoso: o lugar dos novos anticoagulantes orais. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, 31 (Sup. I), 45-50.

Reynolds, M., Shah, J., Essebag, V., Olshansky, B., Friedman, P., Hadjis, T., et al. (2006). Patterns and predictors of warfarin use in patients with new-onset atrial fibrillation from the FRACTAL Registry. *American Journal of Cardiology*, 97, 538–543.

Seeley, R., Stephens, T., & Tate, P. (2005). *Anatomia e Fisiologia*. 6ª edição. Loures: Lusociência.

Silva, P. (2010). Características farmacodinâmicas e farmacocinéticas dos inibidores diretos do Fator Xa: foco no rivaroxabano. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, 29 (Supl. II), 15-21.

Silva, P. (2012). Velhos e novos anticoagulantes orais: Perspetiva farmacológica. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, 31 (Supl. I), 6-16.

Silvestre, L., Ministro, A., Evangelista, A., & Pedro, L. (2012). Novos anticoagulantes orais no tromboembolismo venoso e fibrilhação auricular. *Angiologia e Cirurgia Vasculare*, 8 (1).

Vaz, A., Magalhães, A., Lourenço, A., Paulino, E., Rodrigues, H., Ribeiro, N., et al. (2013). Dados de utilização dos novos anticoagulantes orais – Dados preliminares do estudo sobre a prescrição de dabigatrano (Pradaxa®) na ARSLVT. *Boletim Terapêutico*, 5, 7-12.

Weitz, J., Semchuk, W., Turpie, A., Fisher, W., Kong, C., Ciaccia, A., et al. (2015). Trends in prescribing oral anticoagulants in Canada 2008–2014. *Clinical Therapeutics*, 37 (11), 2506-2514.

Whitbourn, R., & Xu, B. (2012). Novel anticoagulants for non-valvular atrial fibrillation. *Heart, Lung and Circulation*, 21, 463–467.

Whitlock, R., Sun, J., Fremes, S., Rubens, F., & Teoh, K. (2012). Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis. 9th ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*, 141 (Supl. 2), e576S-600S.

Witt, D., Delate, T., Clark, N., et al. (2010). Twelve-month outcomes and predictors of very stable INR control in prevalent warfarin users. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 8 (4), 744 - 749.

Wolf, P., Abbott, R., & Kannel, W. (1991). Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*, 22, 983-988.

Wood, B., & Fitzpatrick, L. (2010). Revisão sobre a prevenção e tratamento do tromboembolismo venoso. *Patient Care*, 15 (63).

World Health Organization Expert Committee (2003). What is drug utilization research and why is it needed?. In: *Introduction to Drug Utilization Research*. Geneva, World Health Organization, 8-12.

World Health Organization (2004). The global burden of disease. Consultado em Dezembro de 2016, em: www.who.int/healthinfo/global-burden-disease/GBD-report-2004update-full.pdf.

World Health Organization (2016). Cardiovascular diseases. Consultado em Janeiro de 2017, em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>

Xu, Y., Holbrook, A., Simpson, C., Dowlatshahi, D., & Johnson, A. (2013). Prescribing patterns of novel oral anticoagulants following regulatory approval for atrial fibrillation in Ontario, Canada: a population-based descriptive analysis. *Canadian Medical Association*, 185, 1479–1480.

Capítulo 6 - Anexos

Anexo 1. Variáveis Estudadas no Estudo de Caracterização do Consumo de Anticoagulantes Orais numa Amostra Não Aleatória de Utentes de Farmácias Comunitárias do Distrito de Setúbal

Variável	Notação	Tipo	Domínio
Iniciais do doente	Nome	Qualitativa Nominal	
Idade	Idade	Quantitativa Discreta	Em anos { }
Idade Classes	Idade_classes	Qualitativa Nominal	1 – 19 – 29 anos 2 – 30 – 39 anos 3 – 40 – 49 anos 4 – 50 – 59 anos 5 – 60 – 69 anos 6 – 70 – 79 anos 7 – 80 – 89 anos
Género	Genero	Qualitativa Nominal	1 – Feminino 2 – Masculino
Estado Civil	Est_Civ	Qualitativa nominal	1 – Solteiro 2 – Casado/União de fato 3 – Separado/Divorciado 4 – Viúvo
Etnia	Etnia	Qualitativa Nominal	1 – Caucasiana 2 – Africana 3 – Asiático
Nível educacional	Educ	Qualitativa Ordinal	1 – Analfabeto 2 – Básico 3 – Secundário 4 – Superior
Residência	Resid	Qualitativa Nominal	1- Casa particular 2- Lar/residência
Partilha de casa	Part_Casa	Qualitativa Nominal	0 – Não 1 – Sim
Apoio Domiciliário	Ap_Dom	Qualitativa Nominal	0 – Não 1 – Sim
Doenças Diagnosticadas	Doenças	Qualitativa Nominal	1 – Enfarte agudo do miocárdio 2 – Trombose venosa 3 – Embolismo pulmonar 4 – Fibrilhação auricular 5 – É portador de válvula cardíaca 7 – Outra 8 – Nenhuma

Caracterização da Prescrição e do Consumo de Anticoagulantes Orais

Consumo de Álcool	Álcool	Qualitativa Nominal	0 – Não 1 – Sim
Anticoagulante oral utilizado	Anticoag	Qualitativa Nominal	1 – Varfarina 2 – Acenocumarol 3 – Dabigatrano 4 – Rivaroxabano 5 – Apixabano 6 – Outro
Médico Prescritor do Anticoagulante	Médico	Qualitativa Nominal	1 – Médico de Família 2 – Médico do Hospital 3 – Médico da Consulta de Anticoagulação 4 – Cardiologista 5 – Ortopedista 6 – Outro Médico 7 – Não sabe
Altura do dia em que toma anticoagulante	Horário_toma	Qualitativa Nominal	1 – Jejum 2 – Pequeno-almoço 3 – Almoço 4 – Lanche 5 – Jantar 6 – Deitar
Modo de tomar	Mod_toma	Qualitativa Nominal	0 – Não 1 – Sim
Quanto tempo toma anticoagulante	Tempo_toma	Qualitativa Nominal	1 – ≤ 6meses 2 – > 6meses e ≤ 1ano 3 – > 1ano
Dose	Dose	Quantitativa Discreta	Em mg/dia { }
Toma sempre o anticoagulante	Toma_sempre	Qualitativa Nominal	1 – Sempre 2 – Por vezes não
Não cumpre	Não_cumpre	Qualitativa Nominal	1 – Esquecimento 2 – Falta do medicamento 3 – Sente efeitos secundários 4 – Acha que já toma muitos medicamentos 5 – Outro
Tomou algum outro anticoagulante	Outro_anticoag	Qualitativa Nominal	0 – Não 1 – Sim 2 – Não sabe
Recomendação especial por tomar o anticoagulante	Recomed	Qualitativa Nominal	0 – Não 1 – Sim
Efeito(s) adverso(s)	Ef_adv	Qualitativa Nominal	0 – Não 1 – Sim

Efeito(s) adverso(s) Sentido(s)	Ef_adv_sent	Qualitativa Nominal	1 – Hemorragia Nasal 2 – Hemorragia Gengival 3 – Dor de Estômago 4 – Hemorragias 5 – Nódos Negras 6 – Tamanho da Cápsula
Reportou efeitos adversos ao médico	Repor_Ef_adv	Qualitativa Nominal	0 – Não 1 – Sim
Atitude do médico	At_med	Qualitativa Nominal	1 – Mudou o medicamento 2 – Ajustou a dose 3 – Não fez nada 4 – Outro
Monitoriza o seu INR	Mon_INR	Qualitativa Nominal	0 – Não 1 – Sim
Controlo do INR	Cont_INR	Qualitativa Nominal	1 – < 1 mês 2 – Mensal 3 – Dois em dois meses 4 – > 2 meses
Local onde realiza o controlo do INR	Local_INR	Qualitativa Nominal	1 – No hospital 2 – No centro de saúde 3 – Na farmácia 4 – Em casa 5 – Clínica 6 – Outro
Valor do INR	INR	Quantitativa Contínua	

Fonte: elaboração própria.

Anexo 2 – Questionário aplicado na recolha de dados do Estudo de Caracterização do Consumo de Anticoagulantes Orais numa Amostra Não Aleatória de Utentes de Farmácias Comunitárias do Distrito de Setúbal



Caracterização dos doentes sob terapêutica anticoagulante oral

O presente questionário foi desenvolvido no âmbito da Dissertação de Mestrado da Mestranda Ana Sofia Pereira, subordinada ao tema “Caracterização da Prescrição e do Consumo de Anticoagulantes Orais”, do II Curso de Mestrado/Doutoramento em Farmacoterapia e Farmacoepidemiologia da Faculdade de Farmácia, da Universidade de Lisboa. Tem como objetivo a caracterização do consumo de anticoagulantes orais numa amostra não aleatória de utentes de Farmácias Comunitárias. Assegura-se o anonimato e a confidencialidade dos dados recolhidos.

Nº Sequencial:

I. Caracterização do doente

1. Iniciais do doente: _____
2. Idade: ___ anos
3. Género: F M
4. Qual o seu estado civil?
 Solteiro Casado/Unido de Facto Separado/Divorciado Viúvo
5. Grupo étnico: Caucasiano Africano Asiático
6. Qual o grau de escolaridade que completou?
 Analfabeto Primário Básico Secundário Superior
7. Caracterização do agregado familiar:
 - 7.1. Onde vive? Casa particular Lar/residência
 - 7.2. Se vive em casa particular, vive sozinho(a)? Não Sim
 - 7.3. Tem algum apoio domiciliário diário? Não Sim
8. Sofre ou já sofreu de alguma(s) das seguintes doenças diagnosticadas por um médico?
 Enfarte agudo do miocárdio Trombose venosa
 Embolismo pulmonar Fibrilhação auricular
 É portador de válvula cardíaca Outra. Qual? _____
 Não sabe
9. Consome habitualmente bebidas alcoólicas? Não Sim
 - 9.1. Se sim, que tipo de bebida? Vinho Cerveja Outra
 - 9.2. Com que frequência? Ocasionalmente 1x dia 2xdia 3x/dia ou mais

II. Caracterização do Consumo da Terapêutica Anticoagulante oral

10. Anticoagulante oral utilizado: Varfarina (Varfine®) Dabigatrano (Pradaxa®)
 Acenocumarol (Sintrom®) Rivaroxabano (Xarelto®) Apixabano (Eliquis®)
11. Qual foi o médico que lhe prescreveu pela primeira vez o anticoagulante oral?
 Médico de Família Cardiologista Médico da Consulta de Anticoagulação
 Ortopedista Outro Médico Não sabe
12. Qual a altura do dia em que toma o anticoagulante oral?
 Jejum Pequeno-almoço Almoço Lanche Jantar Deitar
13. Há quanto tempo toma o anticoagulante oral?
 ≤6 meses > 6 meses e ≤ 1 ano >1 ano
14. Qual a dose que toma por dia? _____ mg/dia
15. Toma sempre o anticoagulante como o médico indicou:
 Sempre Por vezes não
- 15.1. Quando não cumpre, qual a razão?
 Esquecimento Falta do medicamento Sente efeitos secundários
 Acha que já toma muitos medicamentos Outro _____
16. Antes de tomar este anticoagulante oral, tomou algum outro medicamento para o mesmo efeito? Não Sim Se sim, qual? _____ Não sabe
17. Foi-lhe dada alguma recomendação especial por tomar este medicamento?
 Não Sim
18. Já sentiu algum efeito(s) adverso(s) que o tenha feito parar de tomar este ou outro anticoagulante oral? Não Sim

Se respondeu afirmativamente à questão anterior:

19. Reportou ao seu médico os efeito(s) adverso(s) sentidos? Não Sim
20. Qual foi a atitude do médico face às suas queixas?
 Mudou o medicamento Ajustou a dose Não fez nada
 Outro _____

III. Caracterização do tipo de monitorização do INR

21. Costuma monitorizar o seu INR? Não Sim

Se respondeu afirmativamente à questão anterior:

- 21.1. Com que periodicidade monitoriza o seu INR?
 < 1 mês Mensal 2 em 2 meses > 2 meses
- 21.2. Onde realiza habitualmente a monitorização do INR?
 No hospital No centro de saúde Na farmácia Em casa Clínica Outro
- 21.3. No último controlo, qual era o valor do seu INR? _____