



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**INTERAÇÃO ENTRE ANTICOAGULANTES ORAIS E
MEDICAMENTOS NÃO SUJEITOS A RECEITA MÉDICA**

Trabalho submetido por
Telma Catarina Ramos Amorim
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

outubro de 2020



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**INTERAÇÃO ENTRE ANTICOAGULANTES ORAIS E
MEDICAMENTOS NÃO SUJEITOS A RECEITA MÉDICA**

Trabalho submetido por
Telma Catarina Ramos Amorim
para a obtenção do grau de **Mestre** em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por
Prof. Doutora Maria Deolinda Ferreira dos Santos Auxtero

outubro de 2020

Dedicatória

*Para os meus pais,
por todo o apoio incondicional e motivação que me deram*

Agradecimentos

Em primeiro lugar quero agradecer à minha orientadora Professora Doutora Deolinda Auxtero pela sua ajuda, apoio, orientação e conhecimento para redigir esta monografia.

Muito obrigada!

Aos meus pais, irmão e cunhada, pelo apoio, motivação, persistência e dedicação que me deram.

Ao meu namorado, por todo o amor, carinho, paciência e compreensão que me dás.

À minha querida Joana, pela amizade e apoio que me deste ao longo do curso.

Aos meus amigos de curso, Inês, Marco, Mónica, Nuno, Rafael, Samanta, Sara, Soraia que me acompanharam nesta jornada.

E por fim e não menos importantes aos meus amigos de sempre, Alexandre, Ana, Ana Raquel, Ana Sofia, Anaisa, Diogo, João pela vossa amizade e apoio.

Resumo

Os anticoagulantes orais permitem que o doente faça a terapêutica em ambulatório. Durante várias décadas, os antagonistas da vitamina K foram os únicos a serem utilizados, sendo a varfarina o principal. De modo a colmatar as várias desvantagens que os antagonistas da vitamina K apresentam, houve a necessidade de surgirem novos anticoagulantes orais. Porém uma das desvantagens que é comum a todos os fármacos é as possíveis interações entre eles. Entre todos os fármacos que existem é preciso ter em atenção os medicamentos não sujeitos a receita médica, pois estes muitas vezes são utilizados em automedicação. Assim, torna-se necessário ter em atenção às possíveis interações, mesmo que ainda não tenham sido descritas.

Palavras-chave: anticoagulantes orais; medicamentos não sujeitos a receita médica; interações; fármacos

Abstract

Oral anticoagulants allow patients make therapy in ambulatory. For several decades, vitamin K antagonists were the only ones to be used, being warfarin the main one to be used. In order to bridge the many advantages that vitamin K antagonists have, there has been a need for new oral anticoagulants. However, one of the disadvantages that is common in all drugs is the possible interactions between them. Among all drugs that exist, attention needs to be paid to non-prescription drugs, as these are often used in self medication. Thus, it is necessary to pay attention to possible interactions, even if they have not yet been described.

Keywords: oral anticoagulants; non-prescription drugs; interactions; drugs

Índice geral

Resumo	1
Abstract.....	3
Índice de figuras	7
Índice de tabelas	9
Lista de abreviaturas	11
1. Introdução.....	13
2. Cascata de coagulação	15
3. Sistema de classificação biofarmacêutica (BCS)	19
4. Anticoagulantes orais	21
4.1. Antagonistas diretos da vitamina K: varfarina e acenocumarol	21
4.1.1 Varfarina.....	21
4.1.2 Acenocumarol.....	25
4.2. Novos anticoagulantes orais: dabigatrano etexilato, apixabano, edoxabano e rivaroxabano	26
4.2.1 Dabigatrano etexilato.....	28
4.2.2 Apixabano.....	31
4.2.3 Edoxabano	33
4.2.4 Rivaroxabano.....	35
5. Interações medicamentosas	39
6. Medicamentos não sujeitos a receita médica.....	43
7. Conclusão	53
Bibliografia.....	55

Índice de figuras

Figura 1 – Utilização dos anticoagulantes orais entre 2010 e 2018. DHD: dose diária definida por 1000 habitantes por dia.	13
Figura 2 – Cascata de coagulação.....	16
Figura 3 - Sistema de classificação biofarmacêutica.....	19
Figura 4 - Estrutura química da varfarina.....	22
Figura 5 - Estrutura química do acenocumarol	25
Figura 6 – Locais onde os ACOD atuam na cascata de coagulação.....	28
Figura 7 - Estrutura química do dabigatrano	29
Figura 8 – Estrutura química do apixabano	31
Figura 9 – Estrutura química do edoxabano	33
Figura 10 – Estrutura química do rivaroxabano	36

Índice de tabelas

Tabela 1 – Propriedades dos anticoagulantes orais	38
Tabela 2 – Interações medicamentosas entre a varfarina e os MNSRM.....	48
Tabela 3 – Interações medicamentosas entre o acenocumarol e os MNSRM.....	49
Tabela 4 – Interações medicamentosas entre o dabigatrano e os MNSRM	50
Tabela 5 – Interações medicamentosas entre os inibidores diretos do fator Xa e os MNSRM	51

Lista de abreviaturas

AAS – Ácido acetilsalicílico

ACO – Anticoagulante oral

ACOD – Anticoagulante oral direto

AINE – Anti-inflamatório não esteroide

AVC – Acidente vascular cerebral

AVK – Antagonista da vitamina K

BCS – Biopharmaceutical Classification System

CAPM – Cininogénio de alto peso molecular

CCP – Concentrado de complexo de protrombina

dTT – Tempo de trombina diluído

ECT – Tempo de coagulação de ecarina

EP – Embolia pulmonar

FANV – Fibrilhação auricular não valvular

FT – Fator tecidual

gp-P – Glicoproteína-P

IBP – Inibidor da bomba de prótons

INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.

INR – International Normalized Ratio

MNSRM – Medicamentos não sujeitos a receita médica

MSRM – Medicamentos sujeitos a receita médica

NAPQI – N-acetil-p-benzoquinona imina

NOAC – Novos anticoagulantes orais

PK – Pré-caliceína

r-FVIIa – Fator VIIa recombinante

TP – Tempo de protrombina

TT – Tempo de trombina

TTPa – Tempo de tromboplastina parcial ativada

TVP – Trombose venosa profunda

VKOR – Vitamina K epoxi redutase

1. Introdução

Em Portugal, a principal causa de morte são as doenças do sistema circulatório, sendo a sua prevenção uma prioridade para o sistema de saúde português. Os anticoagulantes, sendo fármacos que previnem a coagulação do sangue ou que os coágulos fiquem maiores, contribuem para a prevenção de muitas dessas patologias (INFARMED, 2014). Os coágulos existentes podem bloquear o fluxo de sangue para o coração ou para o cérebro e esses bloqueios podem causar enfarte ou acidente vascular cerebral (AVC) (Fattah & Saeed, 2017).

De acordo com um estudo publicado pela Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED) sobre anticoagulantes orais (ACO) observa-se que até 2014, a varfarina era o ACO mais utilizado e que a partir desse ano a sua utilização começou a diminuir, passando o rivaroxabano, no ano de 2017, a ser o ACO mais utilizado (Figura 1). No ano de 2014 o rivaroxabano, o apixabano e o edoxabano passaram a ser comparticipados para mais indicações terapêuticas (INFARMED, 2019). Estes fármacos são conhecidos como os Novos Anticoagulantes Oraís (NOAC).

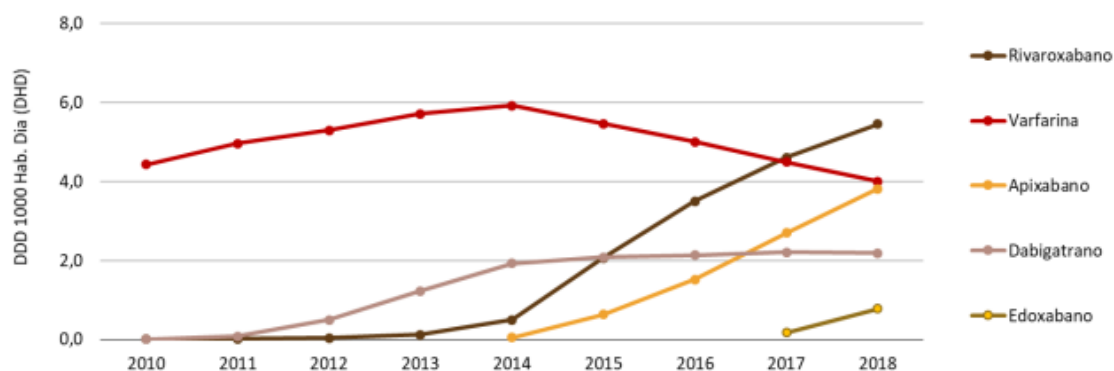


Figura 1 – Utilização dos anticoagulantes orais entre 2010 e 2018. DHD: dose diária definida por 1000 habitantes por dia (Retirado de INFARMED, 2019).

Os antagonistas da vitamina K (AVK) são fármacos de estreita margem terapêutica. Assim, fatores que afetem a farmacocinética ou a farmacodinâmica destes, são importantes, pois essas alterações podem resultar em hemorragias ou em formação de trombos, devido à elevada ou à baixa anticoagulação, respetivamente. Entre esses fatores estão as interações medicamentosas, mormente com medicamentos não sujeitos a receita

médica (MNSRM), interações com alimentos ricos em vitamina K e suplementação vitamínica que podem afetar a relação de risco/benefício dos AVK. Os NOAC são menos propensos a interações, o que não invalida que se deva estar atento na sua utilização (Di Minno et al., 2017; Vranckx, et al., 2018).

Os MNSRM são normalmente usados no tratamento de cefaleias, gripe, dores musculares, azia entre outros, sendo medicamentos frequentemente usados em automedicação (Sansgiry, Bhansali, Bapat, & Xu, 2016).

Segundo outro estudo realizado pelo INFARMED sobre MNSRM, consegue-se observar que estes representam a nível de volume 80% dos medicamentos vendidos nas farmácias e 20% dos produtos vendidos fora das farmácias, e os medicamentos mais vendidos são os analgésicos e antipiréticos (INFARMED, 2017a).

Como todos os medicamentos, também os MNSRM constituem risco, se não forem bem utilizados, com a agravante destes estarem muito acessíveis e poderem ser adquiridos e consumidos sem vigilância de um profissional. Um dos riscos é a possibilidade de interações, medicamentosas ou outras (Sansgiry et al., 2016).

Para este trabalho só serão tidas em consideração as interações dos ACO com os MNSRM.

A presente monografia consistirá numa revisão bibliográfica, sobre os diferentes anticoagulantes orais e sua potencial interação com MNSRM.

A metodologia utilizada para elaborar esta monografia foi com base na pesquisa em alguns motores de busca como o PubMed, Science Direct, com artigos publicados entre os anos 2007 e 2020 e utilizando algumas palavras-chave como: anticoagulant, warfarin, edoxaban, rivaroxaban, apixaban, dabigatran, pharmacokinetic, pharmacodynamic, interaction, BCS, entre outras. Além disso, também foi feita pesquisa em algumas bases de dados online como a Drugs.com e o Infomed.

2. Cascata de coagulação

O processo de coagulação auxilia na conservação da integridade vascular. Este, inicia-se quando existem danos vasculares, havendo a exposição de sangue a componentes que habitualmente não se encontram no interior dos vasos, ou quando existem alterações bioquímicas, como a libertação de citocinas (Ramos & Martins, 2013).

A cascata de coagulação (Figura 2) é formada por duas vias: a via intrínseca e a via extrínseca, confluindo numa só, a via comum (Ramos & Martins, 2013).

Na via extrínseca, assim que existe um fator desencadeante da coagulação, há uma exposição do fator tecidual (FT) aos fatores de coagulação formando um complexo com o fator VIIa, designado complexo enzimático ativo FT-FVIIa. Este, irá posteriormente ativar o fator X da via comum (Palta, Saroa, & Palta, 2014; Ramos & Martins, 2013).

Na via intrínseca, o fator XII é ativado quando o sangue entra em contato com uma superfície contendo cargas elétricas negativas. Esta ativação em fator XIIa, requer a presença de certos componentes do plasma, tais como a pré-caliceína (PK) e o cininogénio de alto peso molecular (CAPM). O fator XIIa vai ativar o fator XI em fator XIa, que por sua vez vai ativar o fator IX em fator IXa, e este último com o cofator VIIIa vão ativar o fator X. Esta via vai amplificar a ativação do fator Xa, uma protease do tipo serina (Palta et al., 2014; Ramos & Martins, 2013).

As duas vias vão confluir e formar a via comum, como mencionado anteriormente, na qual se vai dar a ativação do fator X. O fator Xa interage com o fator Va na superfície de membranas que contêm fosfolípidos aniónicos, originando assim o complexo protrombinase e produzindo pequenas quantidades de trombina (fator IIa) que por sua vez vai atuar sobre o fibrinogénio formando-se um coágulo de fibrina (Palta et al., 2014; Ramos & Martins, 2013).

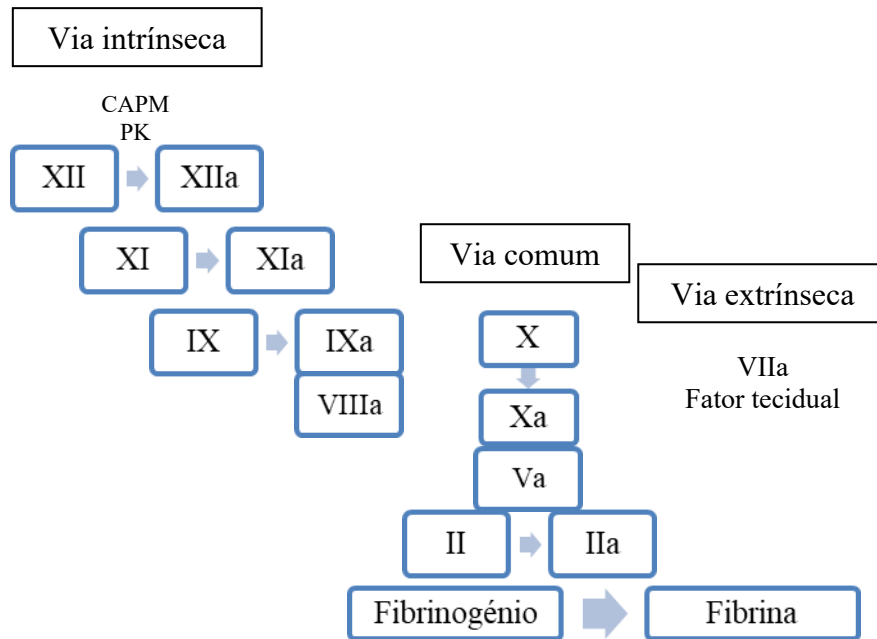


Figura 2 – Cascata de coagulação

A trombina também vai ativar os cofatores V, VIII e XI, e converte o fibrinogênio em fibrina, amplificando a coagulação, tendo um papel de pro-coagulante. Por sua vez, também ativa as plaquetas que serão necessárias para a formação de trombos (Bauer, 2011; Ramos & Martins, 2013).

A cascata de coagulação deve estar regulada, de modo a que não haja uma ativação excessiva desta e, por conseguinte, não haver uma formação indevida de trombos. Para que isso não aconteça, existem proteínas inibitórias que funcionam como anticoagulantes naturais, sendo elas: o inibidor do FT, a proteína C, a proteína S e a antitrombina (Palta et al., 2014; Ramos & Martins, 2013).

O inibidor do FT, um inibidor de protease, inibe o complexo FT-FVIIa no início da coagulação. A proteína C que é ativada pela trombina, é uma glicoproteína que desativa os fatores Va e VIIIa. A proteína S age como um cofator não enzimático nas reações de inativação, aumentando a reação anterior. Por fim, a antitrombina é o inibidor da trombina, que inibe também outros fatores de coagulação, assim como, os fatores IXa, Xa e XIa e acelera a dissociação do complexo FT-FVIIa impedindo que se volte a associar (Palta et al., 2014; Ramos & Martins, 2013).

Os mecanismos envolvidos neste processo que foi explicado, fazem parte do sistema hemostático (processo dinâmico que mantém a integridade dos vasos sanguíneos e a circulação do sangue em fase líquida), que devem ser regulados para que não haja uma perda excessiva de sangue nem uma formação abundante de trombos. Os elementos que

estão incluídos neste sistema são as plaquetas, os vasos sanguíneos, os anticoagulantes naturais e o sistema de fibrinólise. A estabilidade do sistema hemostático é assegurada por vários mecanismos que envolvem interações entre proteínas, regulação de fluxo sanguíneo e respostas celulares. Quando existe um excesso de coagulação e o organismo não consegue regular, os anticoagulantes vão atuar no processo de coagulação inibindo a sua função (Bauer, 2011; Ramos & Martins, 2013).

3. Sistema de classificação biofarmacêutica (BCS)

O sistema de classificação biofarmacêutica – *Biopharmaceutical Classification System* (BCS) - foi desenvolvido por Dr. Gordon Amidon com o intuito de classificar medicamentos de acordo com as suas características de solubilidade e permeabilidade. O sistema é dividido em 4 classes (Figura 3): classe I, II, III e IV (Kapoor, Sharma, Sharma, & Gupta, 2014).

Classe I: Nesta classe estão os fármacos que têm uma solubilidade aquosa e permeabilidade altas. A dissolução é muito rápida, sendo que a biodisponibilidade após administração oral é normalmente perto dos 100%. Os fármacos são bem absorvidos e a sua taxa de absorção é maior do que a taxa de excreção (Kapoor et al., 2014).

Classe II: Nesta classe os fármacos têm uma solubilidade aquosa baixa e uma permeabilidade alta. Estes compostos têm uma biodisponibilidade variável, mas são facilmente transportados através da mucosa gastrointestinal por difusão passiva, mas são muito suscetíveis a transportadores de efluxo como a glicoproteína-P (gp-P) (Kapoor et al., 2014).

Classe III: Nesta classe os fármacos têm uma boa solubilidade aquosa e uma permeabilidade baixa. Apesar de terem uma boa solubilidade, não chegam a ter uma biodisponibilidade completa após ingestão oral devido à sua permeabilidade ser baixa, ficando assim muito dependentes de transportadores de absorção (Kapoor et al., 2014).

Classe IV: Nesta classe os fármacos têm tanto a solubilidade como a permeabilidade baixas. Assim fármacos que pertençam a esta classe têm baixa biodisponibilidade após administração oral, e normalmente não são bem absorvidos pela mucosa intestinal (Kapoor et al., 2014).

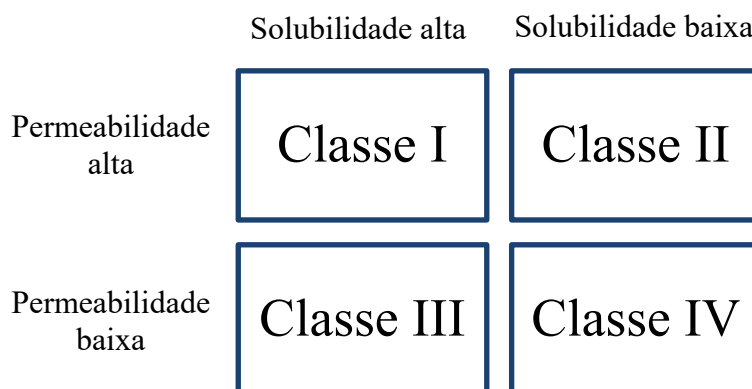


Figura 3 - Sistema de classificação biofarmacêutica

4. Anticoagulantes orais

Os ACO são utilizados na terapêutica e profilaxia de doenças tromboembólicas, como a trombose venosa profunda (TVP) e embolia pulmonar (EP) (INFARMED, 2014; Parasrampurua & Truitt, 2016), dado que, como mencionado anteriormente, previnem a formação e/ou desenvolvimento de coágulos (Bauer, 2011; Ramos & Martins, 2013).

Estes fármacos são classificados em dois grupos: antagonistas diretos da vitamina K e novos anticoagulantes orais (Tabela 1).

4.1. Antagonistas diretos da vitamina K: varfarina e acenocumarol

Durante várias décadas, os únicos anticoagulantes orais disponíveis eram os antagonistas da vitamina K, sendo a varfarina o mais comercializado (INFARMED, 2014; Ramos & Martins, 2013).

Estes fármacos inibem a síntese hepática de mais do que um fator da cascata da coagulação (fator II, VII, IX e X), sendo a vitamina K um cofator importante na síntese desses fatores (Abdalwahab, Mansour, & El-Dib, 2015; Chaudhari, Mhaske, & Shirkhedkar, 2020; Guimarães & Zago, 2007).

Os AVK têm certas características desvantajosas, tais como, um início de ação tardia, margem terapêutica estreita, farmacocinética e farmacodinâmica variável, pelo que existe necessidade de monitorização (Bauer, 2011; Parasrampurua & Truitt, 2016; Ramos & Martins, 2013).

Os antagonistas da vitamina K atualmente comercializados em Portugal são: a varfarina e o acenocumarol.

4.1.1 Varfarina

A varfarina (Figura 4), anticoagulante oral mais utilizado em Portugal, até há poucos anos (INFARMED, 2019; Vranckx et al., 2018), é um antagonista da vitamina K, tratando

e prevenindo coágulos sanguíneos (Ramos & Martins, 2013). Este fármaco é uma mistura racêmica de dois enantiômeros, R e S, sendo que a atividade do enantiômero S é cinco vezes mais potente que o R. Deste modo, o enantiômero S é o principal responsável pela atividade da varfarina (Abdalwahab et al., 2015; Ramos & Martins, 2013).

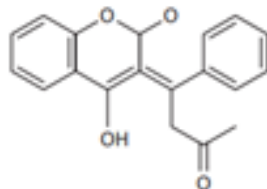


Figura 4 - Estrutura química da varfarina

Na utilização deste fármaco há necessidade de monitorização do INR, medida normalizada internacional, para minorar as variações do tempo de protrombina entre diferentes laboratórios, e conseqüente ajuste de dose, de modo a manter os valores de INR dentro do intervalo pretendido (Ramos & Martins, 2013; Wadhwa, Russell, & Piazza, 2014). Esse intervalo para a maioria das indicações terapêuticas é entre 2 e 3 (Di Minno et al., 2017). Esta monitorização justifica-se pelo risco de interações medicamentosas, nomeadamente do foro farmacocinético, mas também farmacodinâmicas, pela ingestão dietética de vitamina K e suplementação vitamínica que afetam a sua ação, podendo causar hemorragias ou trombozes (Ansell, 2010; Ramos & Martins, 2013).

Como o efeito anticoagulante da varfarina dura alguns dias, se alguma dose não for tomada é possível que o sangue do paciente ainda esteja diluído de acordo com o intervalo terapêutico pretendido (Wadhwa et al., 2014).

As interações que afetam a farmacocinética da varfarina estão principalmente envolvidas no metabolismo do fármaco. Existem também interações que vão afetar a eliminação da varfarina, aumentando ou diminuindo a sua *clearance*. Outras interferem com a ligação às proteínas plasmáticas (Di Minno et al., 2017; Vranckx et al., 2018).

Indicações terapêuticas

A varfarina encontra-se indicada na terapêutica e profilaxia de tromboembolismo pulmonar e trombozes das veias profundas; na prevenção de tromboembolismo em pacientes com fibrilhação auricular e plastias vasculares (INFARMED, 2016).

Mecanismo de ação

No ciclo da vitamina K, após a carboxilação dos fatores de coagulação dependentes da vitamina K, a vitamina K é oxidada formando 2,3-epóxido vitamina K. Esta é reduzida pela vitamina K epoxi redutase para ser depois reativada (Fareed, Thethi, & Hoppensteadt, 2012).

A varfarina inibe a enzima epoxi redutase da vitamina K (VKOR), fazendo com que a vitamina K não seja convertida. Ao impedir que a vitamina K seja convertida, não acontecerá a carboxilação dos resíduos de glutamato nas regiões terminais dependentes da vitamina K (fatores II, VII, IX e X, proteínas C e S), interferindo com a síntese hepática desses fatores. Os resíduos de glutamato dos fatores de coagulação não podem ser carboxilados em ácido gama-carboxiglutâmico, nas regiões terminais NH das proteínas dependentes da vitamina K. Por isso, as moléculas não são funcionais, e ao não haver ligação de cofatores nas superfícies fosfolipídicas no local da lesão vascular são inativadas porque não se vão poder ligar ao cálcio. Assim, não vai ser possível formar-se o complexo de protrombinase funcional e não se vai converter em trombina, não havendo por sua vez conversão do fibrinogénio em fibrina, diminuindo assim a coagulação. A varfarina diminui a síntese de cada fator dependente da vitamina K de forma ativa em 30 a 50% (Ramos & Martins, 2013).

A vitamina K, uma vitamina lipossolúvel, é essencial no processo de coagulação sanguínea, pois é necessária para ativar a protrombina, que vai ser convertida em trombina. A trombina vai alterar a solubilidade fibrinogénio dando origem à fibrina, como foi mencionado anteriormente (Rezende et al., 2012).

Farmacocinética

A varfarina tem um início de ação lento, uma estreita margem terapêutica bem como uma farmacocinética variável (Abdalwahab et al., 2015; Ramos & Martins, 2013).

De acordo com o sistema de classificação biofarmacêutica, a varfarina pertence à classe II (Drug Delivery, 2019; Martin, Lee, Farrell, & Moll, 2017), ou seja, tem baixa solubilidade e elevada permeabilidade, o que, em última análise se traduz numa maior possibilidade de absorção por difusão passiva, mas numa dependência elevada de transportadores de efluxo como a glicoproteína-P (Kapoor et al., 2014).

O fármaco é absorvido pelo trato gastrointestinal, sendo a sua biodisponibilidade praticamente 100% e a sua concentração máxima plasmática atingida ao fim 2 a 8 horas.

Do ponto de vista da distribuição, a varfarina tem elevada afinidade para as proteínas plasmáticas, com uma ligação de 99%, essencialmente à albumina (Di Minno et al., 2017; Fareed et al., 2012). Certos medicamentos podem fazer com que a varfarina se dissocie da albumina, fazendo com que aumente a varfarina disponível, aumentando assim a sua taxa de degradação (Vranckx et al., 2018).

Ambos os enantiómeros são metabolizados no fígado, mas por vias diferentes. O enantiómero R é metabolizado essencialmente pela CYP3A4 e o S é metabolizado maioritariamente pela CYP2C9 (Di Minno et al., 2017; Vranckx et al., 2018). Não obstante, a varfarina sofre metabolização por múltiplas enzimas hepáticas do citocromo P450, CYP2C9, CYP1A2, CYP2C19 e CYP3A4, pelo que a sua suscetibilidade a interações com outros fármacos é elevada. O tempo de semi-vida deste fármaco é de 37 horas (Ramos & Martins, 2013). Para além da varfarina ser metabolizada pelas CYP acima indicadas, também é indutora das CYP2C9 e CYP3A4 e inibidora da CYP2C19 (“DrugBank,” 2020)

Os metabolitos inativos originados no fígado e no rim, são conjugados com o ácido glucurónico e posteriormente são excretados na urina e nas fezes (INFARMED, 2016).

Farmacodinâmica

A varfarina como impede a síntese de fatores de coagulação que são dependentes da vitamina K, então a sua farmacodinâmica vai ser definida pelas taxas de formação desses fatores individualmente. Como a síntese dos fatores de coagulação é a nível hepático, uma disfunção hepática pode levar a um efeito anticoagulante variável. Para que o efeito anticoagulante da varfarina seja estável é necessário cerca de três dias para que isso aconteça (Jacobs, 2008).

Sobredosagem

Em caso de sobredosagem da varfarina, a complicação mais frequente é a hemorragia. Dependendo do grau de hemorragia, do valor do INR e do grau de risco de tromboembolia, assim será o tratamento para reverter a sobredosagem. Em caso de hemorragia significativa a varfarina deve ser interrompida e deve ser injetada vitamina K1 em conjunto com complexo concentrado de protrombina (fatores II, VII, IX, X); 50 unidades de fator IX por Kg/peso corporal ou plasma fresco congelado. Caso o INR seja superior a 5, com ausência ou com hemorragia menor, basta interromper a varfarina e

retomar quando este for menor que 5. Quando o INR está entre 5 e 6 deve-se reduzir a dose de varfarina. No caso em que o INR é superior a 8 deve ser administrado vitamina K1 (INFARMED, 2016; Wadhwa et al., 2014).

4.1.2 Acenocumarol

O acenocumarol (Figura 5) tal como a varfarina é um antagonista da vitamina K, assim, certas características, como as indicações terapêuticas, o seu mecanismo de ação, o tratamento em caso de sobredosagem, entre outros, são semelhantes às da varfarina. Neste fármaco também é necessária a monitorização do INR como a varfarina.

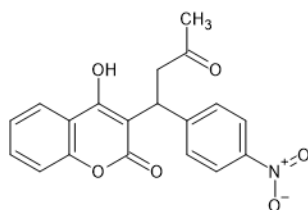


Figura 5 - Estrutura química do acenocumarol

Farmacocinética

De acordo com o BCS, o acenocumarol pertence à classe II (Ruiz-Picazo et al., 2020), o que se traduz numa baixa solubilidade e permeabilidade elevada, tendo uma maior possibilidade de absorção por difusão passiva e de ser muito dependente do transporte de efluxo mediado principalmente pela glicoproteína-P (Kapoor et al., 2014).

O acenocumarol é rapidamente absorvido por via oral, tem uma biodisponibilidade de pelo menos 60% e ao fim de 1 a 3 horas a sua concentração máxima plasmática é atingida. O acenocumarol liga-se extensamente às proteínas plasmáticas, principalmente à albumina (98,7%) (Chaudhari et al., 2020; INFARMED, 2017b).

O principal metabolizador é a CYP2C9, mas também é metabolizado pela CYP1A2 e pela CYP2C19. O tempo de semi-vida deste fármaco é significativamente inferior ao da varfarina, sendo entre 8 a 11 horas (Chaudhari et al., 2020; Ramos & Martins, 2013).

A sua excreção na forma inalterada é de 0,12 a 0,18%. Ao longo de uma semana a excreção cumulativa de metabolitos alcança 60% na urina e 29% nas fezes (Chaudhari et al., 2020; INFARMED, 2017b).

Farmacodinâmica

Assim como a varfarina, o acenocumarol inibe a síntese dos fatores de coagulação que são dependentes da vitamina K. Assim, os efeitos anticoagulantes produzidos pela inibição desses fatores, avaliados laboratorialmente pelo tempo de protrombina (TP) ou de INR estarão aumentados ao fim de 36 a 72 horas, dependendo da posologia inicial de acenocumarol. Caso o fármaco seja suspenso o INR voltará aos valores normais após alguns dias (INFARMED, 2017b).

4.2. Novos anticoagulantes orais: dabigatran etexilato, apixabano, edoxabano e rivaroxabano

Com intenção de ultrapassar as barreiras que os antagonistas da vitamina K têm, houve uma necessidade de se desenvolver novos anticoagulantes orais (Figueiredo et al., 2018; Parasrampur & Truitt, 2016; Ramos & Martins, 2013). Os novos anticoagulantes orais ou os anticoagulantes orais diretos (ACOD), não necessitam de ser monitorizados nem de ajuste de dose, pois têm uma janela terapêutica maior que a varfarina e rápido início de ação, o que os torna mais vantajosos (Bauer, 2011; Ruff et al., 2014; Wadhwa et al., 2014). Como estes fármacos são específicos para um fator de coagulação, vão ter uma farmacocinética e farmacodinâmica menos variável, minorando a necessidade de monitorização (Fareed et al., 2012).

Apesar das vantagens continua a ser importante que se tenha em consideração as possíveis interações que possam ocorrer com o uso concomitante de certos medicamentos, alterando consequentemente a concentração plasmática dos anticoagulantes orais diretos (Figueiredo et al., 2018; Vranckx et al., 2018). Uma desvantagem destes fármacos é que não existem antídotos específicos para reverter o efeito anticoagulante em caso de sobredosagem (Bauer, 2011; Figueiredo et al., 2018; Wadhwa et al., 2014).

Os ACOD inibem seletivamente um fator de coagulação específico na cascata de coagulação (Figura 6). Estes fármacos inibem diretamente, ou a trombina ou o fator Xa, dividindo-se estes novos anticoagulantes em inibidores diretos da trombina (dabigatrano etexilato) e inibidores diretos do fator Xa (apixabano, edoxabano, rivaroxabano) (Bauer, 2011; Fareed et al., 2012; Ramos & Martins, 2013).

Os inibidores diretos da trombina, sem necessidade de nenhum cofator, ligam-se diretamente ao centro ativo da trombina inibindo o seu efeito. Com essa inibição a trombina não vai atuar sobre o fibrinogénio, fazendo com que não se formem coágulos de fibrina (Bauer, 2011; Ramos & Martins, 2013).

Um bom alvo para os anticoagulantes atuarem é o fator Xa, e é aí que os inibidores diretos do fator Xa se vão ligar reversivelmente no centro ativo, impedindo que este fator se ligue ao fator Va e, conseqüentemente, a protrombina não é ativada. (Bauer, 2011; Ramos & Martins, 2013). Estes fármacos podem ser afetados com a administração concomitante de inibidores ou indutores do CYP3A4 e/ou da glicoproteína-P. Se o fármaco for um inibidor forte do CYP3A4 ou da gp-P, a sua coadministração com inibidores diretos do fator Xa é contraindicada. Se for um inibidor moderado do CYP3A4 ou da gp-P, a administração concomitante com os inibidores diretos do fator Xa pode ser feita, mas os seus efeitos devem ser monitorizados. Ambas as interações vão fazer com que haja aumento da concentração do anticoagulante, aumentando o risco de hemorragia. Por outro lado, os medicamentos que induzam o efluxo celular da gp-P e/ou a CYP3A4, diminuem as concentrações plasmáticas do anticoagulante e aumentam o risco de eventos tromboembólicos (Di Minno et al., 2017; Forbes & Polasek, 2017; Vranckx et al., 2018).

Os ACOD estão indicados na prevenção do tromboembolismo venoso, acontecimentos aterotrombóticos e acidentes vasculares cerebrais; e também no tratamento da trombose venosa profunda (Figueiredo et al., 2018; INFARMED, 2019).

Os anticoagulantes orais diretos atualmente comercializados em Portugal são: o dabigatrano etexilato, o apixabano, o edoxabano e o rivaroxabano.

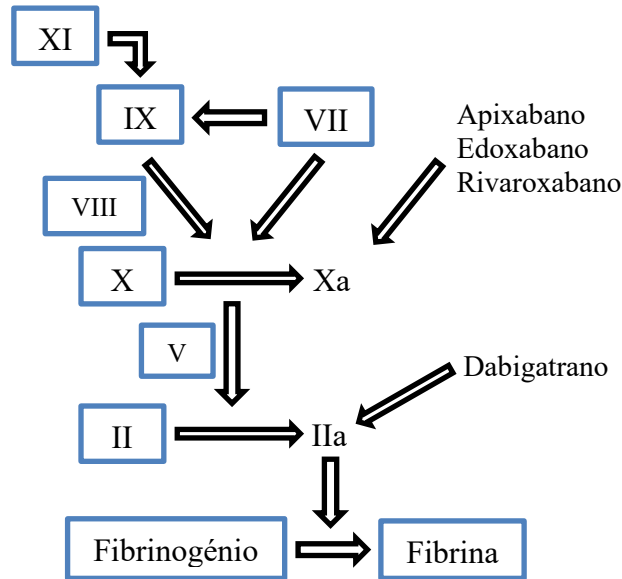


Figura 6 – Locais onde os ACOD atuam na cascata de coagulação (Adaptado de Ansell, 2010)

4.2.1 Dabigatrano etexilato

O dabigatrano etexilato (Figura 7) é um pró-fármaco bastante lipofílico que é convertido em dabigatrano pelas esterases plasmáticas por hidrólise catalisada, no plasma e no fígado. Este fármaco apresenta certas vantagens, tais como o início de ação rápido, intervalo terapêutico amplo, quase inexistência de interações, perfil farmacocinético e farmacodinâmico previsível e ausência de necessidade de monitorização sanguínea (Figueiredo et al., 2018; Kuwayama et al., 2017; Ramos & Martins, 2013).

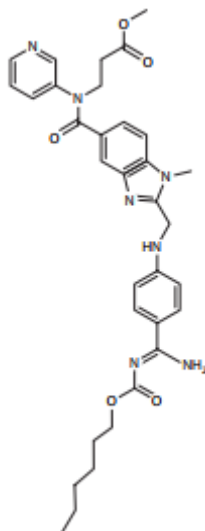


Figura 7 - Estrutura química do dabigatran

Caso haja sobredosagem do fármaco, a hemodiálise pode ser efetiva por acelerar a sua *clearance* plasmática, mas não existem agentes específicos para reverter os efeitos (Ramos & Martins, 2013).

Indicações terapêuticas

O dabigatran está aprovado na prevenção de tromboembolismo venoso após cirurgia de artroplastia eletiva total da anca ou joelho (Bauer, 2011; Ramos & Martins, 2013).

Mecanismo de ação

O dabigatran inibe diretamente a trombina por ligações iônicas ao seu centro ativo. É um inibidor reversível e competitivo ligando-se quer à fração livre quer à ligada ao coágulo. Como a trombina livre e a ligada à fibrina (protease de serina) está inibida, não haverá conversão de fibrinogênio em fibrina e não existirá formação de trombos (Bauer, 2011; Wessler, Grip, Mendell, & Giugliano, 2013).

Farmacocinética

De acordo com o BCS, o dabigatran pertence à classe II (Martin et al., 2017), traduzindo-se numa baixa solubilidade e elevada permeabilidade sendo muito dependente de transportadores de efluxo como a glicoproteína-P (Kapoor et al., 2014).

O dabigatrano apresenta uma baixa absorção intestinal, com apenas 6,5% de biodisponibilidade oral, por ser uma molécula carregada e altamente polar. A concentração máxima é alcançada ao fim de 0,5 a 2 horas, a sua ligação às proteínas plasmáticas é aproximadamente 35% (Bauer, 2011; Figueiredo et al., 2018; Ramos & Martins, 2013).

O pró-fármaco é ativado ao nível hepático, mas sem utilizar o citocromo P450. Assim, eventuais interações com este citocromo não terão implicações com a cinética do dabigatrano, podendo concluir-se que as interações medicamentosas serão mínimas, apesar deste ser um substrato da gp-P (Bauer, 2011; Wessler et al., 2013). Após a absorção do pró-fármaco, a conversão a dabigatrano dá-se nos enterócitos, hepatócitos e na veia portal, pela esterase, por hidrólise catalisada, sendo a reação metabólica prevalente. Cerca de 20% do dabigatrano é conjugado com o ácido glucurónico produzindo glucurónidos farmacologicamente ativos. O tempo de semi-vida é de 12 a 14 horas (Bauer, 2011; Figueiredo et al., 2018; Ramos & Martins, 2013).

A excreção do dabigatrano é predominantemente renal, 80%, e o restante é excretado pela biliar (Figueiredo et al., 2018; Ramos & Martins, 2013).

Farmacodinâmica

O dabigatrano aumenta o tempo de trombina (TT), o tempo de coagulação de ecarina (ECT) e o tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa). Para uma estimativa da concentração plasmática do dabigatrano é possível usar o teste quantitativo de tempo de trombina diluído (dTT). Quando o resultado do teste dTT é abaixo ou no limite da quantificação da concentração plasmática do dabigatrano deve-se considerar um teste de coagulação alternativo tal como o TT, o ECT ou o TTPa (EMA (European Medicines Agency), 2018a; Kuwayama et al., 2017).

Sobredosagem

Caso haja sobredosagem de dabigatrano o risco de hemorragia aumenta. Não existe nenhum antídoto para reverter os efeitos farmacodinâmicos da sobredosagem, sendo realizado um teste de tempo de trombina diluído. A hemodiálise é eficaz na remoção de 60% do dabigatrano no sangue por 2 a 3 horas, por causa da ligação às proteínas ser baixa e a eliminação ser principalmente renal (Bauer, 2011). Caso haja uma anticoagulação elevada pode haver necessidade de interromper o dabigatrano. Para controlar a

hemorragia deve ser efetuado um tratamento de acordo com o nível de hemorragia, podendo ser necessário fazer hemostase cirúrgica e reposição da volemia, concentrados de fatores de coagulação (ativados ou não ativados) ou fator VIIa recombinante (r-FVIIa). Para uma reversão rápida pode-se usar o agente específico de reversão (idarucizumab) antagonista do efeito farmacodinâmico do dabigatrano (EMA (European Medicines Agency), 2018a).

4.2.2 Apixabano

O apixabano (Figura 8) é um inibidor reversível e seletivo do fator Xa, que vai inibir o fator Xa, que em conjunto com o fator Va formaria o complexo protrombinase (Cada, Levien, & Baker, 2013; Ramos & Martins, 2013).

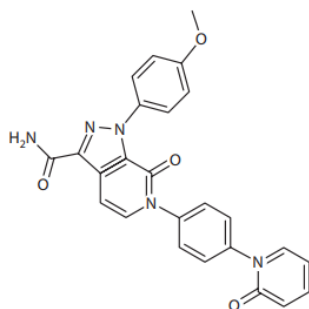


Figura 8 – Estrutura química do apixabano

Em caso de sobredosagem, não existe nenhum composto específico que consiga reverter o efeito anticoagulante do apixabano (Ramos & Martins, 2013).

Indicações terapêuticas

O apixabano está aprovado no tratamento de trombose venosa profunda e embolia pulmonar; na profilaxia de eventos tromboembólicos venosos em pacientes adultos que foram submetidos a artroplastia eletiva da anca ou joelho, de acidente vascular cerebral, embolismo sistêmico em pacientes adultos com fibrilhação auricular não valvular (FANV) com um ou mais fatores de risco, de TVP e EP recorrente em adultos (EMA (European Medicines Agency), 2015; Wessler et al., 2013).

Mecanismo de ação

O apixabano liga-se ao centro ativo do fator Xa, com bastante seletividade e de forma reversível. Este vai inibir o fator Xa quer esteja livre ou ligado ao coágulo e também a atividade da protrombinase, sem precisar de antitrombina. Assim, o apixabano impede a formação de trombina e, por conseguinte, de trombos (Figueiredo et al., 2018).

Farmacocinética

De acordo com o BCS, o apixabano pertence à classe III (Bridoux, Samama, & Mousa, 2019; Martin et al., 2017), traduzindo a sua elevada solubilidade mas baixa permeabilidade. Assim, a absorção do fármaco fica muito condicionada por transportadores de absorção e também pela ação de transportadores de efluxo, como a glicoproteína-P (Kapoor et al., 2014).

A absorção do apixabano é rápida a partir do trato gastrointestinal, sendo principalmente absorvido no intestino delgado (Martin et al., 2017), atingindo uma concentração plasmática máxima ao fim de 3 a 4 horas, com biodisponibilidade de 50%. O fármaco é um substrato da gp-P que previne a absorção ou promove o aumento na secreção renal de certos medicamentos, atuando como bomba de efluxo. Além disso, liga-se em cerca de 87% às proteínas plasmáticas (Figueiredo et al., 2018; Ramos & Martins, 2013; Wessler et al., 2013).

O apixabano é principalmente metabolizado pela CYP3A4 e um dos principais metabolitos é o o-dimetilsulfato de apixabano, que atinge um terço da dose recuperada. O tempo de semi-vida varia entre 8 e 15 horas (Cada et al., 2013; Figueiredo et al., 2018; Ramos & Martins, 2013). Assim, poderão existir interações com fármacos que sejam inibidores ou indutores do CYP3A4 e da gp-P (Cada et al., 2013; Ramos & Martins, 2013).

Este fármaco é eliminado por diferentes vias, sendo elas o metabolismo oxidativo que ocorre pela CYP3A4 (25%), a excreção renal (22 a 27%) e, maioritariamente por via fecal (56%) (Figueiredo et al., 2018; Ramos & Martins, 2013).

Farmacodinâmica

Os testes de coagulação, como o tempo de protrombina, o INR ou o tempo de tromboplastina parcial ativada estarão aumentados devido à inibição do fator Xa, mas não são aconselhados para medir os efeitos farmacodinâmicos do apixabano. No ensaio de

geração de trombina, o apixabano diminuiu o potencial endógeno da trombina, uma medida de produção de trombina no plasma. Como o apixabano diminui a atividade do fator Xa, este em kits anti-FXa vai expressar atividade de modo linear consoante a concentração do apixabano (EMA (European Medicines Agency), 2016).

Sobredosagem

Caso haja sobredosagem do apixabano, existe um maior risco de hemorragia, pelo que o tratamento tem que ser interrompido. Como não existe um antídoto específico é possível controlar a hemorragia com hemostase cirúrgica ou transfusão de plasma fresco congelado. Uma outra opção é a administração de carvão ativado que é muitas vezes utilizado em sobredosagens, prevenindo a sua absorção. Se a hemorragia não se controlar com as opções anteriores, é possível administrar concentrado de complexo de protrombina (CCP) ou de fator VIIa recombinante (EMA (European Medicines Agency), 2016).

4.2.3 Edoxabano

O edoxabano (Figura 9) foi o último anticoagulante oral a ser introduzido no mercado. Assim como o apixabano, o edoxabano é um inibidor direto do fator Xa, exibindo uma alta especificidade e seletividade para este fator. Este fármaco ao inibir o fator Xa leva a uma redução da produção de trombina e ao aumento do tempo de coagulação (INFARMED, 2019; Ramos & Martins, 2013).

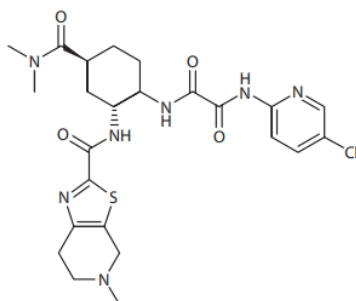


Figura 9 – Estrutura química do edoxabano

Indicações terapêuticas

O edoxabano está indicado em situações de profilaxia de acidente vascular cerebral, embolismo sistêmico em pacientes adultos com fibrilhação auricular não valvular, com um ou mais fatores de risco e ainda na profilaxia de trombose venosa profunda e de embolia pulmonar recorrentes em adultos; no tratamento de TVP e de EP (EMA (European Medicines Agency), 2015; Parasrampurua & Truitt, 2016).

Mecanismo de ação

O edoxabano vai inibir o fator Xa livre na cascata de coagulação e a atividade da protrombinase, ao ligar-se diretamente e de forma reversível ao fator Xa. Ao inibir o fator Xa, vai haver uma redução da produção de trombina levando a um maior tempo de coagulação e diminuindo a formação de trombos (Figueiredo et al., 2018; Parasrampurua & Truitt, 2016).

Farmacocinética

O edoxabano pertence à classe IV (BCS), ou seja, tem baixa solubilidade e baixa permeabilidade (Martin et al., 2017; Parasrampurua & Truitt, 2016), não sendo bem absorvido pela mucosa intestinal (Kapoor et al., 2014).

O edoxabano é rapidamente absorvido no trato gastrointestinal superior (Martin et al., 2017), atingindo uma concentração plasmática máxima ao fim de 2 horas. A sua biodisponibilidade é de 62% e tem uma ligação às proteínas plasmáticas de 40 a 59% (Figueiredo et al., 2018; Ramos & Martins, 2013; Wessler et al., 2013).

Os medicamentos que aumentam o esvaziamento gástrico e a motilidade intestinal têm a capacidade de diminuir a dissolução e absorção do edoxabano, por este ser principalmente absorvido no trato gastrointestinal superior (EMA (European Medicines Agency), 2015).

Na sua maioria o edoxabano permanece na forma inalterada no plasma. O restante fármaco é metabolizado por hidrólise, conjugação ou oxidação pela CYP3A4. O edoxabano é metabolizado em três metabolitos ativos, sendo o M-4 o metabolito predominante e produzido por hidrólise. Ao contrário do edoxabano que é, apenas substrato do transportador de efluxo (gp-P), o M-4 é substrato do transportador de recaptção OATP1B1. O tempo de semi-vida é de 10 a 14 horas (Figueiredo et al., 2018; Parasrampurua & Truitt, 2016; Ramos & Martins, 2013).

O fármaco é excretado por via renal (35%) e fecal (65%) (Ramos & Martins, 2013).

Farmacodinâmica

Os efeitos farmacodinâmicos são produzidos ao fim de 1 a 2 horas, o que coincide com o tempo que o edoxabano demora a atingir a concentração máxima. Estes efeitos são avaliados com a realização do ensaio do anti-fator Xa, cujos resultados são comparáveis com a dose e com a concentração do edoxabano. Como o edoxabano inibe o fator Xa, este prolonga o tempo de coagulação nas análises laboratoriais, como o tempo de protrombina e o tempo de tromboplastina parcial ativada. Nesses testes de coagulação é previsível que haja alteração, porém essas alterações são baixas, não sendo utilizadas na monitorização do efeito anticoagulante (EMA (European Medicines Agency), 2015; Parasrampurria & Truitt, 2016).

Sobredosagem

No caso de sobredosagem com edoxabano, não existe nenhum antídoto específico para reverter os efeitos anticoagulantes (EMA (European Medicines Agency), 2015).

Se acontecer uma sobredosagem com o fármaco pode ser utilizado carvão ativado para diminuir a absorção do edoxabano, assim como se faz com outros casos de sobredosagem com medicamentos. A administração do edoxabano em caso de hemorragia deve ser adiada ou interrompida de acordo com a gravidade da hemorragia, e a mesma deve ser tratada de acordo com a gravidade e a localização. Se não se conseguir controlar a hemorragia com transfusões ou hemostase cirúrgica com procedimentos de controlo de hemorragia, esta pode ser controlada com concentrado do complexo de protrombina ou fator VIIa recombinante (EMA (European Medicines Agency), 2015).

4.2.4 Rivaroxabano

O rivaroxabano (Figura 10), assim como o apixabano e o edoxabano, é um inibidor reversível, bastante seletivo do fator Xa, ligando-se à enzima serina endopeptidase. O seu início de ação é também bastante rápido (Fattah & Saeed, 2017; Ramos & Martins, 2013).

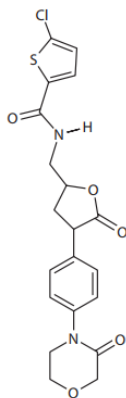


Figura 10 – Estrutura química do rivaroxabano

Indicações terapêuticas

Este fármaco está aprovado para a administração concomitante com doses baixas de ácido acetilsalicílico (AAS) ou com AAS mais clopidogrel na profilaxia de eventos aterotrombóticos em pacientes adultos após síndrome coronária aguda com biomarcadores cardíacos elevados. Quando administrado em conjunto com AAS, é indicado na profilaxia de eventos aterotrombóticos em pacientes adultos com doença arterial coronária ou doença arterial periférica sintomática com elevado risco de eventos isquémicos (EMA (European Medicines Agency), 2018b).

Mecanismo de ação

O rivaroxabano, como os outros ACOD, é um inibidor seletivo do fator Xa. Ao inibir este fator também vai inibir a formação de trombina e de trombos. Porém, o rivaroxabano não inibe a trombina já formada antes e não tem efeito direto sobre as plaquetas (EMA (European Medicines Agency), 2018b; Figueiredo et al., 2018).

Farmacocinética

De acordo com o BCS, o rivaroxabano pertence à classe II, sendo a sua solubilidade baixa e a permeabilidade elevada (Bridoux et al., 2019; Martin et al., 2017) ou seja, é muito sujeito a transporte mediado por transportadores de efluxo como a glicoproteína-P (Kapoor et al., 2014).

A rápida absorção do rivaroxabano dá-se no sistema gastrointestinal, principalmente no estômago, sendo a sua biodisponibilidade de 80% e ao fim de 2 a 4 horas atinge a sua

máxima concentração plasmática. A sua ligação às proteínas plasmáticas é bastante alta, ligando-se principalmente à albumina sérica, em cerca de 92 a 95% (Martin et al., 2017; Ramos & Martins, 2013).

O rivaroxabano é um substrato da gp-P e é metabolizado pela CYP3A4. O tempo de semi-vida varia entre 3 e 9h (Figueiredo et al., 2018; Ramos & Martins, 2013; Wessler et al., 2013).

Cerca de um terço do fármaco é eliminado por excreção renal, através da secreção ativa. Os restantes dois terços sofrem metabolismo, sendo os metabolitos, equitativamente eliminados por via renal e fecal (Figueiredo et al., 2018; Ramos & Martins, 2013).

Farmacodinâmica

A farmacodinâmica do rivaroxabano tem três pontos importantes, tais como a inibição que é dependente da concentração existente do fator Xa com alta potência e seletividade; a inibição da trombina que é formada a partir da protrombina e a inibição dose-dependente do fator tecidual. Para avaliar os efeitos da inibição do fator Xa deve-se realizar a análise de tempo de protrombina, já o INR e o tempo de tromboplastina parcial ativada não são recomendados para avaliar o efeito farmacodinâmico do rivaroxabano (Ramos & Martins, 2013).

Sobredosagem

Ainda não é conhecido nenhum composto específico capaz de reverter os efeitos deste fármaco, em caso de sobredosagem (Ramos & Martins, 2013).

Caso haja sobredosagem é possível utilizar carvão ativado para diminuir a absorção e é necessário também que seja controlada a hemorragia. Se houver hemorragia, o rivaroxabano deve ser interrompido ou a toma adiada, conforme a gravidade da hemorragia. Deve-se então controlar a hemorragia ou poderá ser necessário a administração de concentrado de complexo de protrombina, concentrado de complexo de protrombina ativado ou fator VIIa recombinante (r-FVIIa) (EMA (European Medicines Agency), 2018b).

Tabela 1 – Propriedades dos anticoagulantes orais

	Antagonistas diretos da vitamina K		Novos anticoagulantes orais			
	Varfarina	Acenocumarol	Dabigatrano	Apixabano	Edoxabano	Rivaroxabano
Mecanismo de ação	Antagonista da vitamina K		Inibidor direto da trombina	Inibidor direto do fator Xa		
Pró-fármaco	Não		Sim	Não		
Biodisponibilidade oral (%)	~100	60	6,5	50	62	80
Concentração plasmática máxima (h)	2-8	1-3	0,5-2	3-4	2	2-4
Ligação às proteínas plasmáticas (%)	99	98	35	87	40-59	92-95
Tempo de semi-vida (h)	37	8-11	12-14	8-15	10-14	3-9
Monitorização do efeito anticoagulante	Sim		Não			
Eliminação	Renal e fecal	60% renal e 29% fecal	80% renal	22-27% renal e 56% fecal	35% renal e 65% fecal	Renal e fecal
Glicoproteína-P	-		Substrato			
CYP2C9	Substrato/indutor	Substrato	-	-		
CYP3A4	Substrato/indutor	-	-	Substrato		
CYP2C19	Substrato/inibidor	Substrato	-			
CYP1A2	Substrato		-			
Classe BCS	II	II	II	III	IV	II

5. Interações medicamentosas

Segundo Monteiro *et al.* (2007), “uma interação medicamentosa consiste na modulação da atividade farmacológica de um fármaco pela administração anterior ou concomitante de outro fármaco”, essa interação resulta numa resposta farmacológica diferente da esperada quando os dois fármacos são administrados em separado.

As interações podem ser divididas em três categorias: farmacêuticas, farmacocinéticas e farmacodinâmicas (Monteiro *et al.*, 2007).

As interações farmacêuticas são aquelas que resultam quando existe alguma incompatibilidade entre o fármaco e o veículo para administração parentérica ou entre dois fármacos que sejam adicionados ao mesmo veículo de administração em simultâneo (Monteiro *et al.*, 2007).

As interações farmacocinéticas acontecem quando a absorção, distribuição, metabolização ou a eliminação do fármaco é alterada por outro fármaco, alterando também a concentração do fármaco disponível (Forbes & Polasek, 2017; Monteiro *et al.*, 2007).

As interações farmacodinâmicas resultam na alteração da resposta farmacológica, devido aos processos fisiológicos e celulares terem sido alterados (Forbes & Polasek, 2017; Monteiro *et al.*, 2007).

As interações medicamentosas são classificadas de acordo com a gravidade da reação e com a evidência científica que apoia a interação (Monteiro *et al.*, 2007).

Muitas das interações são consideradas potenciais quando: um dos fármacos aja como indutor ou inibidor potente; o citocromo seja a principal via de eliminação do fármaco que sofre interação; o transportador seja decisivo numa das fases da farmacocinética (absorção, distribuição, eliminação) do fármaco afetado ou que haja uma alteração da concentração plasmática do fármaco afetado (intervalo terapêutico estreito) (Monteiro *et al.*, 2007).

Quando um fármaco tem uma forte ligação às proteínas plasmáticas pode ser deslocado por outro fármaco, resultando num aumento da fração livre do medicamento e por conseguinte aumento da concentração. Um exemplo disso é o ibuprofeno que compete com a varfarina para se ligar às proteínas plasmáticas (Di Minno *et al.*, 2017; Monteiro *et al.*, 2007).

As interações mais frequentes, mais descritas e com maior impacto clínico são as que envolvem o citocromo P450 e a gp-P (Monteiro et al., 2007).

A principal família de enzimas é o citocromo P450 que metaboliza a maioria dos fármacos. A esta família pertencem várias enzimas como a CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4 (Zanger & Schwab, 2013) que vão metabolizar os anticoagulantes orais anteriormente falados. Assim fármacos que inibem ou induzem estes metabolizadores vão interferir com a farmacocinética dos anticoagulantes orais.

- **CYP1A2**

A CYP1A2 é essencialmente expressa no fígado, metaboliza 15% dos fármacos utilizados e retrata 13% do total de citocromo hepático. As interações mediadas por esta enzima são poucas em comparação com outras CYP (Monteiro et al., 2007; Zanger & Schwab, 2013).

- **CYP2C9 e CYP2C19**

As CYP2C9 e CYP2C19 representam 20% do total de citocromo hepático. A CYP2C9 considera-se entre as mais relevantes em relação a interações medicamentosas, por metabolizar fármacos com margens terapêuticas pequenas. Não obstante, não há muitos fármacos que sejam substrato da CYP2C19 (Monteiro et al., 2007; Zanger & Schwab, 2013).

- **CYP3A4**

A CYP3A4 é maioritariamente expressa no fígado, representando 30% de citocromo hepático e contribui significativamente para o efeito de primeira passagem de muitos medicamentos administrados por via oral. Este citocromo é também expresso nos enterócitos intestinais, e apresenta uma baixa especificidade para substratos, metabolizando cerca de 40 a 50% dos fármacos utilizados. A localização no trato gastrointestinal, rim e fígado, a sua associação à gp-P e a indução ou inibição por vários fármacos, fazem com que esta enzima seja propícia a muitas interações medicamentosas (Monteiro et al., 2007; Zanger & Schwab, 2013).

- **Glicoproteína-P**

A glicoproteína-P é uma proteína transmembranar que proporciona o efluxo de moléculas não estruturalmente correlacionadas entre si, incluindo os fármacos. Este transportador pode ser inibido (diminuindo o efluxo mediado pela gp-P) ou induzido (aumentando a atividade da gp-P) por vários compostos, incluindo fármacos (Monteiro et al., 2007; Wessler et al., 2013). A gp-P tem uma alta capacidade de transporte, mas a sua especificidade é baixa e é essencialmente expressa na membrana apical do epitélio do intestino delgado, hepatócitos, túbulos proximais renais, entre outros locais. Deve ser evitado a coadministração de anticoagulantes orais diretos com inibidores fortes da gp-P (Vranckx et al., 2018; Wessler et al., 2013). Alguns MNSRM tem a capacidade de modular a atividade da gp-P (Di Minno et al., 2017).

6. Medicamentos não sujeitos a receita médica

Em Portugal, segundo o Estatuto do Medicamento, os medicamentos são classificados quanto à sua dispensa, em medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) e medicamentos não sujeitos a receita médica (Estatuto do Medicamento, 2006).

Segundo o artigo 114º do Estatuto do Medicamento, um medicamento para ser sujeito a receita médica tem que atestar uma das condições seguintes. Assim, um medicamento que possa constituir um risco para a saúde do paciente; ser um risco para a saúde quando usado para um fim diferente do que está destinado; tenha alguma substância que cuja atividade ou reação adversa seja imprescindível aprofundar ou que se destine a ser administrado por via parentérica, é um medicamento sujeito a receita médica (Estatuto do Medicamento, 2006).

Segundo o artigo 115º do Estatuto do Medicamento, um medicamento não sujeito a receita médica é um medicamento que não preencha nenhuma das condições para ser medicamento sujeito a receita médica, como as descritas anteriormente. Assim, esses medicamentos não são comparticipáveis, exceto os que estão previstos na legislação de regime de comparticipação do Estado; o INFARMED pode reclassificar os MSRM em medicamentos não sujeitos a receita médica de dispensa exclusiva em farmácia; o INFARMED também pode classificar como MNSRM quando os medicamentos obtêm autorização de introdução no mercado (Estatuto do Medicamento, 2006).

Os MNSRM, são normalmente utilizados no tratamento de cefaleias, gripe, dores musculares, azia entre outros (Sansgiry et al., 2016).

Sendo medicamentos de fácil acesso por parte do consumidor, há um risco acrescido de serem desadequadamente utilizados e sem supervisão do profissional de saúde. Um dos riscos associados ao elevado consumo de MNSRM é a possibilidade de interações medicamentosas, particularmente com os anticoagulantes orais. Aborda-se seguidamente esta problemática para os MNSRM comercializados.

- **Analgésicos e antipiréticos – paracetamol**

O paracetamol só tem potencial de interação com a varfarina e com o acenocumarol, sendo, no entanto, uma interação de risco baixo. Este fármaco aumenta o efeito anticoagulante dos antagonistas da vitamina K, pois é possível que o metabolito do paracetamol, o N-acetil-p-benzoquinona imina (NAPQI) interfira com o metabolismo da

vitamina K ou que iniba um dos componentes do ciclo da vitamina K, mais precisamente a VKOR (Lopes, Horowitz, Garcia, Crowther, & Hylek, 2011; Moore, Pollack, & Butkerait, 2015). O uso concomitante de qualquer destes dois fármacos com o paracetamol deve ser feito com cautela e deve-se estar com atenção para algum aparecimento de hemorragia, não sendo recomendada a sua associação (“Drug Interactions Checker,” 2019).

O paracetamol é substrato da CYP3A4, o que o torna um potencial alvo de interação com a varfarina que é indutora desta CYP (“DrugBank,” 2020).

- **Antiácidos – bicarbonato de sódio, hidróxido de alumínio, hidróxido de magnésio e magaldrato**

O antiácido só vai ter interação com o dabigatrano, sendo uma interação com gravidade moderada. A biodisponibilidade do dabigatrano vai diminuir ao ser coadministrada com o antiácido, devido a este último diminuir a acidez no estômago. Assim, é aconselhado tomar o dabigatrano pelo menos duas horas antes de tomar o antiácido (“Drug Interactions Checker,” 2019; Martin et al., 2017).

- **Anticoncepcional – ulipristal**

O ulipristal vai interagir com os anticoagulantes orais diretos, com um grau de severidade moderado. Este fármaco é um inibidor da gp-P, diminuindo o efluxo dos ACOD mediado pela glicoproteína. Assim a depuração no intestino, fígado e/ou rim vai diminuir, aumentando as concentrações plasmáticas dos anticoagulantes. Será necessário monitorizar o efeito anticoagulante dos ACOD ao ser coadministrado com o ulipristal (“Drug Interactions Checker,” 2019).

O ulipristal é substrato da CYP3A4, pelo que eventualmente a varfarina pode interagir com o fármaco por esta ser indutora da CYP (“DrugBank,” 2020).

- **Antifúngicos – econazol (uso tópico) e miconazol (uso tópico)**

O econazol vai ter interação com a varfarina e com o acenocumarol, apresentando uma interação medicamentosa moderada. Os AVK vão ter o seu efeito anticoagulante aumentado, pois o econazol vai inibir a CYP2C9 e CYP3A4 das quais são substratos (Di Minno et al., 2017; “Drug Interactions Checker,” 2019).

O miconazol só vai interagir com a varfarina e com o acenocumarol, sendo uma interação de severidade *major*. O miconazol vai aumentar a concentração plasmática,

aumentando por sua vez o efeito anticoagulante dos AVK, por causa deste ser um inibidor do CYP2C9 (Di Minno et al., 2017; “Drug Interactions Checker,” 2019).

- **Anti-inflamatórios não esteroides (AINE) – acetilsalicilato de lisina, ácido acetilsalicílico, dexcetoprofeno, diclofenac, flurbiprofeno, ibuprofeno e naproxeno**

Os AINE interagem com todos os anticoagulantes orais, sendo interações medicamentosas *major*. O efeito anticoagulante é potenciado e o risco de hemorragia aumentado, pois o seu uso pode ocasionar hemorragia gástrica (Dalgaard et al., 2020; “Drug Interactions Checker,” 2019; Moore et al., 2015).

Na realidade, tanto estes fármacos como o enantiómero S da Varfarina (principal responsável pela sua atividade) e o acenocumarol são substratos da CYP2C9, competindo todos para a mesma enzima. Deste modo, os AINE acabam por atrasar/comprometer o metabolismo dos anticoagulantes o que se traduz num aumento do efeito anticoagulante. (Bahar, Setiawan, Hak, & Wilffert, 2017; Moore et al., 2015). Porém, o facto da varfarina ser indutora da CYP2C19, pode, também, alterar o metabolismo dos AINE (“DrugBank,” 2020).

Para além de serem substratos da CYP2C9, outros AINE como o diclofenac e o ibuprofeno são substratos das CYP3A4 e CYP2C19 (“DrugBank,” 2020), estando também suscetíveis de interação por parte da varfarina que, respetivamente as induz e inibe (“DrugBank,” 2020).

O acetilsalicilato de lisina interage apenas com a varfarina, competindo com ela e deslocando-a da ligação às proteínas plasmáticas. Daqui resulta um aumento da varfarina livre e do seu efeito anticoagulante, com consequente aumento da probabilidade de hemorragia. O INR deve ser monitorizado mais amiúde (INFARMED, 2009a).

O ácido acetilsalicílico interage com todos os anticoagulantes orais, pois pode ter um efeito anti-hemostático o que aumenta o risco de hemorragia gastrointestinal devendo ser monitorizado o efeito anticoagulante (“Drug Interactions Checker,” 2019; Friedman et al., 2012; Moore et al., 2015).

No caso da varfarina e do acenocumarol o INR deve ser monitorizado mais vezes e deve ser evitada a sua combinação com o AAS, a não ser que o benefício seja maior que o risco de hemorragia (“Drug Interactions Checker,” 2019).

Só com o dabigatrano é considerado uma interação com gravidade moderada (“Drug Interactions Checker,” 2019).

O dexcetoprofeno apenas interage com a varfarina, aumentando o efeito anticoagulante, pois este tem uma alta ligação às proteínas plasmáticas (99%). O INR deve ser monitorizado e se possível evitar a administração concomitante (INFARMED, 2018).

O ibuprofeno e o naproxeno como se ligam extensamente às proteínas plasmáticas (99%) vão competir com a varfarina fazendo com que esta se dissocie (Di Minno et al., 2017; Monteiro et al., 2007; Zhang, Xue, Shao, & Jia, 2012). No caso da varfarina e do acenocumarol, o INR deve ser verificado com mais frequência, e se necessário a dose deve ser ajustada (“Drug Interactions Checker,” 2019).

O naproxeno é um inibidor da gp-P da qual os ACOD são substratos. Em resultado desta interação, o efluxo dos ACOD diminui e a sua biodisponibilidade aumenta, com consequente aumento do risco hemorrágico (Di Minno et al., 2017; Parasrampurua & Truitt, 2016; Wessler et al., 2013).

- **Inibidores da bomba de prótons (IBP) – esomeprazol, lansoprazol, omeprazol e pantoprazol**

Os IBP vão interagir com a varfarina, o acenocumarol e com o dabigatrano, com um grau de severidade moderado (“Drug Interactions Checker,” 2019).

A ação da varfarina e do acenocumarol aumenta com a coadministração de IBP, por estes inibirem a CYP2C19 que metaboliza aqueles dois fármacos (Di Minno et al., 2017; Monteiro et al., 2007). O INR deve ser monitorizado com mais frequência e se necessário deve-se ajustar a dose da varfarina, porém não é recomendada a sua associação com IBP (“Drug Interactions Checker,” 2019).

Os IBP diminuem a absorção do dabigatrano, por estes aumentarem o pH gástrico (Kuwayama et al., 2017).

Os IBP são substratos das CYP3A4, CYP2C9 e CYP2C19, sendo, portanto alvo de potencial interação com a varfarina que é indutora das duas primeiras CYP e inibidora da última (“DrugBank,” 2020).

- **Inibidores enzimáticos – orlistato**

O orlistato só vai interagir com a varfarina e com o acenocumarol, sendo a interação de risco moderado. O efeito anticoagulante destes antagonistas da vitamina K aumenta quando administrado com o orlistato, por este reduzir absorção da vitamina K que é uma

vitamina lipossolúvel. O INR deve ser monitorizado com mais frequência, podendo ser necessário reduzir a dose do anticoagulante (“Drug Interactions Checker,” 2019).

Se um medicamento for composto por mais do que um fármaco, e se algum desses fármacos interagir com o anticoagulante oral, então esse medicamento também irá interagir. Um exemplo disso é o paracetamol mais o maleato de clorfeniramina, em que o paracetamol vai interagir com a varfarina e com o acenocumarol (INFARMED, 2009b).

Como mencionado anteriormente, a varfarina é a única dos anticoagulantes orais que é indutora da CYP2C9 e da CYP3A4 e inibidora da CYP2C19. Assim, todos os MNSRM que sejam substratos dessas CYP poderão ter o seu metabolismo afetado pela varfarina.

Resumem-se nas tabelas seguintes (Tabela 2 a Tabela 5) as interações anteriormente descritas.

Tabela 2 – Interações medicamentosas entre a varfarina e os MNSRM

Classificação farmacoterapêutica	Fármaco	Mecanismo de interação	Resultado da interação
Analgésicos e antipiréticos	Paracetamol	Inibe componentes do ciclo da vitamina K	Aumenta efeito anticoagulante
Antifúngicos	Econazol (tópico)	Inibe a CYP2C9 e a CYP3A4	Aumenta efeito anticoagulante
	Miconazol (tópico)	Inibe a CYP2C9	Aumenta concentração plasmática
Anti-inflamatórios não esteroides	Acetilsalicilato de lisina	Desloca fármaco da ligação às proteínas plasmáticas	Aumenta efeito anticoagulante, aumenta risco de hemorragia
	Ácido acetilsalicílico	Retarda metabolismo	Aumenta risco de hemorragia
	Dexcetoprofeno	Desloca fármaco da ligação às proteínas plasmáticas	Aumenta efeito anticoagulante
	Diclofenac	Retarda metabolismo	Aumenta efeito anticoagulante, aumenta risco de hemorragia
	Flurbiprofeno		
	Ibuprofeno	Desloca fármaco da ligação às proteínas plasmáticas	Aumenta efeito anticoagulante, aumenta risco de hemorragia
Naproxeno			
Inibidores da bomba de prótons	Esomeprazol	Inibe a CYP2C19	Aumenta ação da varfarina
	Lansoprazol		
	Omeprazol		
	Pantoprazol		
Inibidores enzimáticos	Orlistato	Reduz absorção da vitamina K	Aumenta efeito anticoagulante

Tabela 3 – Interações medicamentosas entre o acenocumarol e os MNSRM

Classificação farmacoterapêutica	Fármaco	Mecanismo de interação	Resultado da interação
Analgésicos e antipiréticos	Paracetamol	Inibe componentes do ciclo da vitamina K	Aumenta efeito anticoagulante
Antifúngicos	Econazol (tópico)	Inibe a CYP2C9 e a CYP3A4	Aumenta efeito anticoagulante
	Miconazol	Inibe a CYP2C9	Aumenta concentração plasmática
Anti-inflamatórios não esteroides	Ácido acetilsalicílico	Retarda metabolismo	Aumenta risco de hemorragia
	Diclofenac		Aumenta efeito anticoagulante,
	Flurbiprofeno		aumenta risco
	Ibuprofeno		de hemorragia
	Naproxeno		
Inibidores da bomba de prótons	Esomeprazol	Inibe a CYP2C19	Aumenta ação do acenocumarol
	Lansoprazol		
	Omeprazol		
	Pantoprazol		
Inibidores enzimáticos	Orlistato	Reduz absorção da vitamina K	Aumenta efeito anticoagulante

Tabela 4 – Interações medicamentosas entre o dabigatrano e os MNSRM

Classificação farmacoterapêutica	Fármaco	Mecanismo de interação	Resultado da interação
Antiácidos	Bicarbonato de sódio	Aumenta pH gástrico	Diminui biodisponibilidade
	Hidróxido de alumínio		
	Hidróxido de magnésio		
	Magaldrato		
Anticoncepcional	Ulipristal	Inibe a gp-P	Aumenta a concentração plasmática
Anti-inflamatórios não esteroides	Ácido acetilsalicílico	Efeito anti-hemostático (Interação farmacodinâmica)	Aumenta risco de hemorragia
	Diclofenac	Risco de hemorragia gástrica (Interação farmacodinâmica)	Aumenta efeito anticoagulante, aumenta risco de hemorragia
	Flurbiprofeno		
	Ibuprofeno		
	Naproxeno	Inibe a gp-P	
Inibidores da bomba de prótons	Esomeprazol	Aumenta o pH gástrico	Diminui absorção do dabigatrano
	Lansoprazol		
	Omeprazol		
	Pantoprazol		

Tabela 5 – Interações medicamentosas entre os inibidores diretos do fator Xa e os MNSRM

Classificação farmacoterapêutica	Fármaco	Mecanismo de interação	Resultado da interação
Anti-inflamatórios não esteroides	Ácido acetilsalicílico	Efeito anti-hemostático	Aumenta risco de hemorragia
	Diclofenac	Risco de hemorragia gástrica (Interação farmacodinâmica)	Aumenta efeito anticoagulante, aumenta risco de hemorragia
	Flurbiprofeno		
	Ibuprofeno		
Naproxeno	Inibe a gp-P		
Anticoncepcional	Ulipristal	Inibe a gp-P	Aumenta a concentração plasmática

7. Conclusão

Os anticoagulantes (e particularmente os orais) são fármacos utilizados para tratar e prevenir novos eventos de doenças do sistema circulatório, prevenindo que o sangue coagule ou que os coágulos fiquem maiores.

Durante várias décadas os antagonistas da vitamina K foram os mais utilizados, especialmente a varfarina. Os antagonistas da vitamina K têm algumas características desvantajosas, tais como um início de ação tardia, margem terapêutica estreita, farmacocinética e farmacodinâmica variáveis, necessidade de monitorização através do INR e muitas interações.

Posteriormente surgiram os novos anticoagulantes orais ou anticoagulantes orais diretos, de forma a ultrapassar as desvantagens que os antagonistas da vitamina K apresentam. Os anticoagulantes orais diretos, não necessitam de ser monitorizados nem de ajuste de dose, têm uma janela terapêutica maior que a varfarina e têm rápido início de ação.

Apesar das vantagens, continua a ser importante que se tenha em consideração as possíveis interações que possam ocorrer com o uso concomitante de certos medicamentos, particularmente os MNSRM mais comercializados.

As interações entre os anticoagulantes orais e os MNSRM não têm todas o mesmo grau de severidade e dentro dos grupos farmacoterapêuticos não ocorrem todas com a mesma gravidade.

Perante as interações descritas pode-se tirar algumas conclusões, tais como, a varfarina é o anticoagulante oral com mais interações com MNSRM. Se um paciente estiver a tomar um antagonista da vitamina K e que necessite da administração de um analgésico e antipirético, o que apresenta menor severidade de interação é o paracetamol. Também no caso de terapia com anticoagulantes orais diretos é preferível tomar paracetamol ou acetilsalicilato de lisina. Em caso de necessidade de terapêutica com AINE, independentemente do anticoagulante oral, é necessário ter em atenção possíveis hemorragias. Importante não descurar os medicamentos com associação de vários fármacos, mesmo que nem todos tenham interação com ACO.

Por fim, também é importante que mesmo que não existam interações descritas no resumo das características do medicamento, que se verifique se existem estudos ou não, principalmente por causa dos efeitos que provêm das interações.

Bibliografia

Abdalwahab, M., Mansour, Y., & El-Dib, A. (2015). A study on the role of rivaroxaban in management of venous thromboembolism. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis*, 64(4), 893–896. <https://doi.org/10.1016/j.ejcdt.2015.04.002>

Ansell, J. (2010). Warfarin Versus New Agents: Interpreting the Data. *American Society of Hematology*, 221–228. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2010.1.221>

Bahar, M. A., Setiawan, D., Hak, E., & Wilffert, B. (2017). Pharmacogenetics of drug–drug interaction and drug–drug–gene interaction: a systematic review on CYP2C9, CYP2C19 and CYP2D6. *Pharmacogenomics*, 18(7), 701–739. <https://doi.org/10.2217/pgs-2017-0194>

Bauer, K. A. (2011). Recent progress in anticoagulant therapy: oral direct inhibitors of thrombin and factor Xa. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 9(Suppl. 1), 12–19. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2011.04321.x>

Bridoux, A., Samama, M. M., & Mousa, S. A. (2019). Chemical Characteristics of Direct FXa Inhibitors Registered for Atrial Fibrillation. *Annals of Cardiology and Cardiovascular Medicine*, 3(3), 1–15.

Cada, D. J., Levien, T. L., & Baker, D. E. (2013). Apixaban. *Hospital Pharmacy*, 48(6), 494–511. <https://doi.org/10.1310/hpj4806-494>

Chaudhari, S. R., Mhaske, P. D., & Shirkhedkar, A. A. (2020). A Brief Review on Determination of Acenocoumarol in Biological and Pharmaceutical Specimens: Analytical Methodologies. *Critical Reviews in Analytical Chemistry*, 1–10. <https://doi.org/10.1080/10408347.2020.1815169>

Dalgaard, F., Mulder, H., Wojdyla, D. M., Lopes, R. D., Held, C., Alexander, J. H., ... Al-Khatib, S. M. (2020). Patients With Atrial Fibrillation Taking Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and Oral Anticoagulants in the ARISTOTLE Trial. *Circulation*, 141(1), 10–20. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041296>

Decreto-Lei n.o 176/2006, de 30 de Agosto. Estatuto do Medicamento. , Pub. L. No. 176/2006 (2006).

Di Minno, A., Frigerio, B., Spadarella, G., Ravani, A., Sansaro, D., Amato, M., ... Baldassarre, D. (2017). Old and new oral anticoagulants: Food, herbal medicines and drug interactions. *Blood Reviews*, 31(4), 193–203. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2017.02.001>

Drug Delivery, F. (2019). BCS Database. Disponível em <http://www.ddfint.org/bcs-database>

Drug Interactions Checker. (2019). Disponível em https://www.drugs.com/drug_interactions.html

DrugBank. (2020). Disponível em <https://go.drugbank.com/>

EMA (European Medicines Agency). (2015). RCM - Resumo das Características do Medicamento - Edoxabano.

EMA (European Medicines Agency). (2016). RCM - Resumo das Características do Medicamento - Apixabano.

EMA (European Medicines Agency). (2018a). RCM - Resumo das Características do Medicamento - Dabigatran etexilato.

EMA (European Medicines Agency). (2018b). RCM - Resumo das Características do Medicamento - Rivaroxabano.

Fareed, J., Thethi, I., & Hoppensteadt, D. (2012). Old Versus New Oral Anticoagulants: Focus on Pharmacology. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 52(1), 79–99.

Fattah, T. A., & Saeed, A. (2017). A review on the synthetic approaches of rivaroxaban: An anticoagulant drug. *Tetrahedron: Asymmetry*, 28(4), 485–504. <https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2017.02.010>

Figueiredo, I. V., Lavrador, M., Freitas, A. M., Madureira, B., Campos, C. M., Gonçalves, E. V., ... Oliveira, C. L. R. (2018). Atualizações em Coagulação: Os Anticoagulantes Orais Não Antagonistas da Vitamina K (NOACs). *Revista Portuguesa de Farmacoterapia*, 10(4), 160–170. <https://doi.org/https://doi.org/10.25756/rpf.v10i4.184>

Forbes, H. L., & Polasek, T. M. (2017). Potential drug–drug interactions with direct oral anticoagulants in elderly hospitalized patients. *Therapeutic Advances in Drug Safety*, 8(10), 319–328. <https://doi.org/10.1177/2042098617719815>

Friedman, R. J., Kurth, A. A., Clemens, A., Noack, H., Eriksson, B. I., & Caprini, J. A. (2012). Dabigatran etexilate and concomitant use of non-steroidal anti-inflammatory drugs or acetylsalicylic acid in patients undergoing total hip and total knee arthroplasty: No increased risk of bleeding. *Thrombosis and Haemostasis*, 108(1), 183–190. <https://doi.org/10.1160/TH11-08-0589>

Guimarães, J., & Zago, A. J. (2007). Anticoagulação ambulatorial. Outpatient anticoagulation. *Revista Do Hospital de Clínicas e Da Faculdade de Medicina*, 27(1), 30–38.

INFARMED. (2009a). RCM - Resumo das Características do Medicamento - Acetilsalicilato de lisina.

INFARMED. (2009b). RCM - Resumo das Características do Medicamento - Cêgripe.

INFARMED. (2014). Anticoagulantes 2000-2013. INFARMED (Gabinete de Informação e Planeamento Estratégico).

INFARMED. (2016). RCM - Resumo das Características do Medicamento - Varfarina.

INFARMED. (2017a). Medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) Monitorização das vendas fora das farmácias.

INFARMED. (2017b). RCM - Resumo das Características do Medicamento - Acenocumarol.

INFARMED. (2018). RCM - Resumo das Características do Medicamento - Dexcetoprofeno.

INFARMED. (2019). Anticoagulantes orais.

Jacobs, L. G. (2008). Warfarin Pharmacology, Clinical Management, and Evaluation of Hemorrhagic Risk for the Elderly. *Cardiology Clinics*, 26(2), 157–167. <https://doi.org/10.1016/j.ccl.2007.12.010>

Kapoor, A., Sharma, R., Sharma, P., & Gupta, P. (2014). BCS Classification System: Benchmark for Solubility and Permeability. *Indo American Journal of Pharmaceutical Research*, 4(04), 2233–2238.

Kuwayama, T., Osanai, H., Ajioka, M., Tokuda, K., Ohashi, H., Tobe, A., ... Sakai, K. (2017). Influence of proton pump inhibitors on blood dabigatran concentrations in Japanese patients with non-valvular atrial fibrillation. *Journal of Arrhythmia*. <https://doi.org/10.1016/j.joa.2017.07.013>

Lopes, R. D., Horowitz, J. D., Garcia, D. A., Crowther, M. A., & Hylek, E. M. (2011). Warfarin and acetaminophen interaction: a summary of the evidence and biologic plausibility. *Blood, The American Society of Hematology*, 118(24), 6269–6274. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-08-335612>

Martin, K. A., Lee, C. R., Farrell, T. M., & Moll, S. (2017). Oral Anticoagulant Use After Bariatric Surgery: A Literature Review and Clinical Guidance. *The American Journal of Medicine*, 130(5), 517–524. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2016.12.033>

Monteiro, C., Marques, F. B., & Ribeiro, C. F. (2007). Interações medicamentosas como causa de iatrogenia evitável. *Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar*, 23, 63–73.

Moore, N., Pollack, C., & Butkerait, P. (2015). Adverse drug reactions and drug-drug interactions with over-the-counter NSAIDs. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 2015(11), 1061–1075. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.2147/TCRM.S79135>

Palta, S., Saroa, R., & Palta, A. (2014). Overview of the coagulation system. *Indian Journal of Anaesthesia*, 58(5), 515. <https://doi.org/10.4103/0019-5049.144643>

Parasrampur, D. A., & Truitt, K. E. (2016). Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Edoxaban, a Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant that Inhibits Clotting Factor Xa. *Clinical Pharmacokinetics*, 55(6), 641–655. <https://doi.org/10.1007/s40262-015-0342-7>

Ramos, S., & Martins, S. de O. (2013). Inovação Na Terapêutica Anticoagulante. *Revista Portuguesa de Farmacoterapia*, 5(1), 194–207.

Rezende, J. R., Alves, A. P., Oliveira, F. C., Motta, M. S. da, Martins, C. H., & Neto, C. P. W. (2012). Diagnóstico da deficiência de vitamina K. *Revista Científica Do ITPAC*, 5(1).

Ruff, C. T., Giugliano, R. P., Braunwald, E., Hoffman, E. B., Deenadayalu, N., Ezekowitz, M. D., ... Antman, E. M. (2014). Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *The Lancet*, 383(9921), 955–962. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62343-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62343-0)

Ruiz-Picazo, A., Colón-Useche, S., Gonzalez-Alvarez, M., Gonzalez-Alvarez, I., Bermejo, M., & Langguth, P. (2020). Effect of thickener on disintegration, dissolution and permeability of common drug products for elderly patients. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 153, 168–176. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2020.06.005>

Sansgiry, S., Bhansali, A., Bapat, S., & Xu, Q. (2016). Abuse of over-the-counter medicines: a pharmacist's perspective. *Integrated Pharmacy Research and Practice*, Volume 6, 1–6. <https://doi.org/10.2147/IPRP.S103494>

Vranckx, P., Valgimigli, M., & Heidbuchel, H. (2018). The Significance of Drug–Drug and Drug–Food Interactions of Oral Anticoagulation. *Arrhythmia & Electrophysiology Review*, 7(1), 55–61. <https://doi.org/10.15420/aer.2017.50.1>

Wadhwa, R. K., Russell, C. E., & Piazza, G. (2014). Warfarin Versus Novel Oral Anticoagulants. *Circulation*, 130(22), 191–193. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010426>

Wessler, J. D., Grip, L. T., Mendell, J., & Giugliano, R. P. (2013). The P-Glycoprotein Transport System and Cardiovascular Drugs. *Journal of the American College of Cardiology*, 61(25), 2495–2502. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.02.058>

Zanger, U. M., & Schwab, M. (2013). Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: Regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacology and Therapeutics*, 138(1), 103–141. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2012.12.007>

Zhang, F., Xue, J., Shao, J., & Jia, L. (2012). Compilation of 222 drugs ' plasma protein binding data and guidance for study designs. *Drug Discovery Today*, 17(9–10), 475–485. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2011.12.018>