

01 a 04 de outubro de 2018

Evento: XXVI Seminário de Iniciação Científica

**PERFIL BIOQUÍMICO DE PACIENTES ANTICOAGULADOS EM USO DE
VARFARINA¹
BIOCHEMICAL PROFILE OF ANTICOAGULATED PATIENTS IN USE OF
WARFARIN**

**Paula Lorenzoni Nunes², Isadora Hagemann Brust³, Aline Schneider⁴,
Christiane F. Colet⁵, Tânia Alves Amador⁶, Isabela Heineck⁷**

¹ Pesquisa Institucional desenvolvida pelo Departamento de Ciências da Vida, vinculada ao grupo de Estudo intitulado "Uso de varfarina em nível ambulatorial- uma coorte de pacientes do sistema público de saúde", vinculado ao programa de pós-graduação em ciências farmacêuticas da UFRGS

² Acadêmica do Curso de Graduação em Farmácia da UNIJUI email:

paula_n_lorenzoni@hotmail.com

³ Acadêmica do Curso de Graduação em Farmácia da UNIJUI email: isadorabrust@outlook.com

⁴ Farmacêutica, Mestranda pelo programa Atenção Integral à Saúde UNIJUI-UNICRUZ

aline_schneider90@hotmail.com

⁵ Farmacêutica. Docente do Departamento de Ciências da Vida da UNIJUI

christiane.colet@unijui.edu.br

⁶ Farmacêutica Docente da Faculdade de Farmácia/UFRGS

⁷ Farmacêutica Docente da Faculdade de Farmácia/UFRGS

INTRODUÇÃO

A varfarina é um anticoagulante cumarínico cuja ação está relacionada a capacidade de antagonizar o cofator da vitamina K (CLARK et. al, 2013), sendo essa vitamina fundamental na síntese hepática dos fatores de coagulação, como fator II (protrombina), fator VII, IX e X (BARROS & BARROS, 2010). Os principais usos do anticoagulante são: prevenção ou tratamento de trombose aguda de veias profundas ou de embolia pulmonar. Além disso, é usada na prevenção de tromboembolismo venoso, durante algumas cirurgias, e na profilaxia de infarto agudo do miocárdio, válvulas cardíacas prostéticas e fibrilação atrial crônica (CLARK et al, 2013).

Quanto ao seu metabolismo, necessário para o efeito farmacológico, o fígado tem um papel importante na produção dos fatores de coagulação (DEITCHER, 2002). Em pacientes com disfunção hepática, a metabolização da varfarina será reduzida, sendo uma das variáveis que compromete a síntese dos fatores de coagulação, podendo aumentar a Razão Normalizada Internacional (INR) e, conseqüentemente o risco de hemorragias (ZHANG, et al. 2006).

Como mencionado, o metabolismo da varfarina ocorre quase que totalmente pelo sistema enzimático P450, pacientes com doenças hepáticas tem uma menor atividade da enzima e uma quantidade de metabólitos reduzida e isso leva a um aumento do INR e, como mencionado, aumenta o risco de sangramentos (RANG DALE, 2016).

Considerando que o principal evento adverso da varfarina é os sangramentos, e que uso deste anticoagulante pode causar alterações no perfil bioquímico dos pacientes. Desta forma o objetivo

01 a 04 de outubro de 2018

Evento: XXVI Seminário de Iniciação Científica

deste estudo foi verificar alterações nos exames bioquímicos dos pacientes em terapia com varfarina.

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo transversal, em três momentos, realizado em julho de 2014 e março e outubro de 2015, através da avaliação dos exames bioquímicos de pacientes anticoagulados no município de Ijuí-RS. Os exames realizados foram: Ureia, Creatinina, Ácido úrico, Gama GT, TGO, TGP, Glicose, Triglicerídeos e Colesterol total. Todos os pacientes encontravam-se em jejum na coleta de tais exames.

Participaram do estudo todos aqueles que retiram o medicamento varfarina na Secretaria Municipal de Saúde (SMS) do município, sendo estes convidados a realizar os exames nos meses supracitados, em laboratório contratado pelos pesquisadores, para coleta no domicílio. Este estudo está vinculado à pesquisa da UFRGS intitulada "USO DE VARFARINA EM NÍVEL AMBULATORIAL - UMA COORTE DE PACIENTES DO SISTEMA PÚBLICO DE SAÚDE", com número de parecer 336.259/2013 e aprovado no projeto PPSUS/FAPERGS 002/2013.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Neste estudo foram entrevistados e acompanhados 69 pacientes, sendo que 64 concluíram o acompanhamento e 5 faleceram durante o estudo, 55,1% eram do sexo feminino, com idade média de $64,3 \pm 13,7$ anos. O tempo médio de uso de varfarina foi de 5,5 anos, a dose média semanal foi de $30,69 \pm 15,19$ mg, dados apresentados por Colet, 2016.

Quanto aos exames bioquímicos observa-se que a uréia apresentou-se alterada em 10% dos pacientes, com média de $36 \pm 11,86$ mg/dL e a creatinina em 16%. Entre as análises de perfil hepático verifica-se que 17% apresentam alteração em Gama GT, contudo TGO e TGP tiveram poucos pacientes com alteração. Os dados estão apresentados na Tabela 1.

Tabela 1 - Exames bioquímicos realizados em usuários de varfarina do sistema público do município de Ijuí/RS...

EXAME	Média ± desvio padrão	Valores de referência	Número de pacientes com alterações (%)
<i>Uréia</i>	36 ± 11,86	16 – 40 mg/dL	10
<i>Creatinina</i>	1,11±0,24	0,6 – 1,2 mg/dL	16
<i>Ácido úrico</i>	5,6±1,39	2,5 – 7,4 mg/dL	6
<i>Gama GT</i>	33±42,75	5 – 58 mg/dL	17
<i>TGO</i>	20±7,31	10 – 39 U/L	1
<i>TGP</i>	17±12,31	10 – 45 U/L	6
<i>Glicose</i>	102±48,26	65 – 99 mg/dL	32
<i>Triglicerídeos</i>	159,5±116,89	< 150 mg/dL	32
<i>Colesterol total</i>	204,5±53,32	< 190 mg/dL	32

Fonte: Banco de dados

01 a 04 de outubro de 2018

Evento: XXVI Seminário de Iniciação Científica

Observa-se que a glicose esteve alterada em 32% pacientes, apresentando um indicativo de presença de diabetes mellitus associada a coagulopatias. Bem como triglicerídeos e colesterol, que também estiveram alteradas em 32% pacientes (Tabela 1).

Várias doenças renais (glomerulares, tubulointersticiais, vasculares), sintomáticas ou não, se expressam por alterações de sedimento urinário (ALVES, 2004), empregando como critério diagnóstico creatinina sérica $\geq 1,3\text{mg}$ (LUGON, 2009). A razão uréia sérica/creatinina sérica pode indicar estados patológicos diferentes, a análise dessa razão elevada pode ser feita de forma dicotomizada com a creatinina dentro do valor de referência, indicando processos que levam a diminuição do fluxo sanguíneo renal, aumento na ingestão proteica, ou sangramento gastrointestinal; e com a creatinina acima do valor normal, denotando processos obstrutivos pós-renais, como tumores ou estenose de vias urinárias, (SODRÉ et al., 2007).

É possível observar que 6% dos pacientes tiveram seu exame bioquímico de ácido úrico alterados, muitos estudos relacionam os níveis séricos de ácido úrico com a probabilidade de desencadear doenças vasculares podendo considerar o ácido úrico um marcador prognóstico para o desenvolvimento de doença vascular cerebral, doença renal (ISEKI et al., 2004) ou hipertensão (DE LEEUW et al., 2002), altos níveis de ácido úrico sérico podem contribuir para a alta mortalidade por lesão direta ao endotélio e à alteração da função cardiovascular (MARION et al., 2011).

Cerca de 17% dos pacientes acompanhados tiveram o Gama-GT alterados, esta é uma enzima que tem importância clínica ligada às doenças do fígado e das vias biliares, sendo um dos marcadores da função hepática (PRATT, 2000). Levando em conta que o aumento da Gama-GT sugere doenças hepáticas, deve-se considerar que estas patologias estão associadas a uma redução na síntese de fatores de coagulação V, VII, X e protombina, pois o fígado desempenha um papel importante na produção de fatores de coagulação do sangue (GALLUS et al., 1972).

Por volta de 32% dos pacientes tiveram alterações nos triglicerídeos e colesterol total, sendo um dado inquietante, pois segundo Coelho et al. (2000) a hipercolesterolemia é um dos fatores responsáveis por aumentar a ativação plaquetária, podendo contribuir para a ocorrência de eventos trombóticos.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os principais achados deste estudo demonstram valores elevados de exames que são usados como diagnóstico de diabetes mellitus e hipercolesterolemia, associados com problemas de coagulação. Já dados de função renal e hepática revelam a necessidade de cuidado, acompanhamento dos pacientes anticoagulados e realização de exames periódicos a fim de analisar as possíveis alterações com objetivo de evitar qualquer dano agravado. Favorecendo uma melhor qualidade de vida ao paciente anticoagulado.

Palavras-chave: Metabolismo; Investigação Laboratorial; Insuficiência Renal Crônica; Hepatopatias.

Keywords: Metabolism; Laboratory Research; Renal Insufficiency, Chronic; Liver Diseases.

01 a 04 de outubro de 2018

Evento: XXVI Seminário de Iniciação Científica

REFERÊNCIAS

- ALVES, Maria Almerinda R. Diagnóstico de Doença Renal Crônica: Avaliação de Proteinúria e Sedimento Urinário. J Bras Nefrol, São Paulo, v., n. 3, p.6-8, ago. 2004. Disponível em: . Acesso em: 15 jun. 2018.
- BARROS, Elvino; BARROS, Helena M.T. & COLABORADORES. Medicamentos na prática clínica. Porto Alegre. Artmed, 2010.
- CLARK, Michelle A.; FINKEL, Richard; REY, Jose A. & WHALEN, Karen. Farmacologia Ilustrada: Fármacos Ansiolíticos e Hipnóticos. Ed 5. Porto Alegre: Artmed, 2013. Cap 9. Pg111-122.
- COELHO, E. A. F. et al. Avaliação dos vasos, da agregação plaquetária e do mecanismo da anticoagulação natural nas doenças coronarianas. Revista Brasileira de Análises Clínicas, v. 32, n. 3, p.183-190, jul. 2000. Disponível em: . Acesso em: 29 jun. 2018.
- COLET, Christiane de Fátima. Uso de varfarina em nível ambulatorial - uma coorte de pacientes do sistema público de saúde. 2016. 154 f. Monografia (Especialização) - Curso de Farmácia, Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2016. Disponível em: . Acesso em: 20 jun. 2018.
- DEITCHER, S.R. Interpretation of the international normalised ratio in patients with liver disease. Lancet, v. 359, n. 9300, p. 47-48, 2002
- GALLUS, A. S.; LUCAS, C. R.; HIRSH, J. Coagulation Studies in Patients with Acute Infectious Hepatitis. British Journal Of Haematology, [s.l.], v. 22, n. 6, p.761-782, jun. 1972. Disponível em: . Acesso em: 22 jun. 2018.
- H. WIANS, JR., Frank. Exames de sangue: valores normais: Valores laboratoriais normais: sangue, plasma e soro. Disponível em: . Acesso em: 18 jun. 2018
- SEKI, Kunitoshi et al. Significance of hyperuricemia as a risk factor for developing ESRD in a screened cohort. American Journal Of Kidney Diseases. p. 642-650. out. 2004. Disponível em: . Acesso em: 15 jun. 2018.
- LEEuw, Peter W. de et al. Prognostic Significance of Renal Function in Elderly Patients with Isolated Systolic Hypertension: Results from the Syst-Eur Trial. Journal Of The American Society Of Nephrology. Maastricht, p. 2213-2222. set. 2002. Disponível em: . Acesso em: 15 jun. 2018.
- LUGON, Jocemir R. Doença Renal Crônica no Brasil: um problema de saúde pública. J Bras Nefrol, São Paulo, v. 31, n. 1, p.2-5, abr. 2009. Disponível em: . Acesso em: 15 jun. 2018.
- MARION, Mariana et al. Ácido úrico como fator de risco para doenças cardiovasculares e síndrome metabólica. Revista Brasileira de Farmácia, Rio de Janeiro, v. 92, n. 1, p.3-8, fev. 2011. Disponível em: . Acesso em: 15 jun. 2018.
- PRATT, Daniel S.; KAPLAN, Marshall M. Evaluation of Abnormal Liver-Enzyme Results in Asymptomatic Patients. New England Journal Of Medicine, v. 342, n. 17, p.1266-1271, maio 2000. Disponível em: . Acesso em: 15 jun. 2018.
- RANG, H.P.; DALE, M.M. Farmacologia. 6. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006.
- SODRÉ, Fábio L.; COSTA, Josete Conceição Barreto; LIMA, José Carlos C. Avaliação da função e da lesão renal: um desafio laboratorial. Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial, [s.l.], v. 43, n. 5, p.329-337, out. 2007. Disponível em: . Acesso em: 15 jun. 2018.
- ZHANG, K., YOUNG, C., BERGER, J. Administrative claims analysis of the relationship between

01 a 04 de outubro de 2018

Evento: XXVI Seminário de Iniciação Científica

warfarin use and risk of hemorrhage including drug-drug and drug-disease interactions. J Manag Care Pharm, v. 12, n. 8, p. 640-648, 2006.