

Evento: XXVIII Seminário de Iniciação Científica

ODS: 3 - Saúde e Bem-estar

MODELAGEM FARMACOCINÉTICA/FARMACODINÂMICA DE PACIENTES ANTICOAGULADOS DO MUNICÍPIO DE IJUÍ -RS¹

PHARMACOKINETIC / PHARMACODYNAMIC MODELING OF ANTICOAGULATED PATIENTS IN THE MUNICIPALITY OF IJUÍ-RS

**Paula Lorenzoni Nunes², Emelli Fin Hermann³, Karine Raquel Uhdich Kleibert⁴, Christiane
de Fatima Colet⁵**

¹ Trabalho vinculado à pesquisa da UFRGS intitulada "USO DE VARFARINA EM NÍVEL AMBULATORIAL - UMA COORTE DE PACIENTES DO SISTEMA PÚBLICO DE SAÚDE

² Acadêmica do curso de farmácia - UNIJUI. Bolsista de Iniciação científica PIBIC/UNIJUI

³ Acadêmica do curso de farmácia - UNIJUI. Bolsista de Iniciação científica PIBIC/UNIJUI

⁴ Acadêmica do curso de farmácia - UNIJUI. Bolsista de Iniciação científica PIBIC/UNIJUI

⁵ Doutora, Professora do DCVida - UNIJUI. Orientadora.

INTRODUÇÃO

O uso da terapia anticoagulante tem aumentado consideravelmente nas últimas décadas devido à sua segurança e eficácia comprovadas, além de suas inúmeras indicações (LEIRIA *et al.*, 2010). A varfarina é um anticoagulante oral (ACO) utilizado a fim de prevenir a progressão e recorrência de tromboembolismo venoso e embolia pulmonar em pacientes com próteses valvulares e fibrilação atrial, pelo fato de antagonizar a vitamina K, responsável pela ativação dos fatores de coagulação (CLARK *et al.*, 2013). Os anticoagulantes orais apresentam características específicas como: faixa terapêutica estreita, dose-resposta variável, potenciais interações medicamento-alimento e medicamento-medicamento (BONATE *et al.* 2016).

A efetividade e a segurança do uso de ACOs é realizada pela Razão Normativa Internacional (INR), na qual a dose diária deve se manter dentro do intervalo terapêutico para cada indicação clínica, níveis entre 2,0-3,0 tem sido o recomendado para maioria dos casos, visto que o aumento do seu efeito pode ocasionar sangramento e sua inibição eleva o risco de tromboembolismo venoso (ANSELL *et al.*, 2014).

O acompanhamento profissional e laboratorial é necessário para controlar a eficiência e a adesão do tratamento, buscando detectar problemas relacionados com manutenção do INR no valor desejável, já que sua estabilização não é uma ação facilmente alcançada na prática clínica (MARTÍNS *et al.*, 2011). Outra alternativa atualmente utilizada por pesquisadores para avaliar a resposta clínica ao uso de medicamentos, é a modelagem

Evento: XXVIII Seminário de Iniciação Científica

ODS: 3 - Saúde e Bem-estar

matemática, que conceitua-se como desenvolvimento de modelos matemáticos para se obter dados que possam contribuir para criar tratamentos mais eficazes e diminuir os efeitos adversos (OLIVEIRA *et al.*, 2018). Essa ferramenta pode ser usada para otimizar os resultados clínicos de medicamentos já existentes, como a varfarina.

Nesse contexto, o presente tem como objetivo propor um modelo matemático para verificar as oscilações do valor do INR e a sua associação com as características individuais de cada paciente.

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo de coorte realizado com pacientes anticoagulados da atenção primária a saúde em uso de varfarina do município de Ijuí- RS, no período de abril a maio de 2019, foi realizada a coleta de dados através de visitas domiciliares, por 7 dias consecutivos e no 14º dia em intervalos de: 24, 36, 48, 72, 96, 120, 144, 168, 33 horas. A avaliação de INR foi realizada utilizando o aparelho remoto CoaguCheck XS Roche, a fim de determinar o valor da Razão de Normalização Internacional (INR). Além desta variável foi aferido peso e altura no dia 01. Em novembro de 2019, também foi realizado exames laboratoriais, serviço contratado pelo grupo de pesquisa para coleta no domicílio. Sendo esses, creatinina, TGO, TGP, albumina e tempo de protrombina. 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

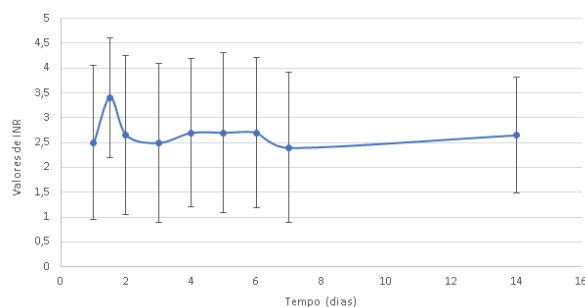
Tabela 1. Perfil clínico e demográfico entre usuários de varfarina do sistema público de saúde do município de Ijuí/RS

Evento: XXVIII Seminário de Iniciação Científica
ODS: 3 - Saúde e Bem-estar

		Perfil dos pacientes (N = 27)				
		Mediana	Mínimo	Máximo	Média	Desvio padrão
Perfil Demográfico	Altura (m)	1,65	1,50	1,83	1,66	0,11
	Peso (kg)	78,60	53,50	113,11	80,30	15,66
	IMC	27,80	19,40	41,60	28,14	4,85
	Idade (anos)	66,00	34,00	86,00	66,00	11,97
		Percentuais (%)				
Gênero	Feminino	44,44				
	Masculino	55,56				
		Mediana	Mínimo	Máximo	Média	Desvio padrão
Exames laboratoriais	Valores de Tempo de protrombina (%)	24,45	11,00	56,60	27,10	9,24
	TGO (U/L)	21,00	15,00	42,00	21,00	6,64
	TGP (U/L)	17,00	8,00	55,00	17,00	11,55
	GGT (U/L)	28,00	10,00	304,00	28,00	57,66
	Albumina (g/dL)	4,40	3,60	5,00	4,40	0,38
	Clearence de creatinina (mL/min/1,73 m ²)	59,25	31,39	83,39	60,67	10,90
	Creatinina (mg/dL)	1,14	0,78	2,10	1,14	0,28
		Percentuais (%)				
Características gênicas	CYP2C9	*1*1	66,67			
		*1*2	25,93			
		*1*3	7,41			
	VKORC1	AA	18,52			
		GA	44,44			
		GG	37,04			
		Média	Desvio padrão			
Informações terapêuticas	Dose de varfarina (mg)	30,00				15,20
	Tempo de uso (anos)	8,00				5,19

Legenda: TGO: transaminase glutâmico-oxalacética TGP: transaminase glutâmico-pirúvica GGT: y-glutamil transferase. **Fonte:** Autor.

Figura 1. Média do perfil da resposta da razão normalizada internacional (INR) dos 27 pacientes por tempo.



Legenda: Linha azul representa a média de INR a cada tempo; Linhas pretas representam os desvios

Evento: XXVIII Seminário de Iniciação Científica
ODS: 3 - Saúde e Bem-estar

padrões.

A população estuda, em sua maioria é idosa, do sexo feminino e em condições de sobrepeso (Tabela 1). Estudos revelam que pacientes com maior peso, altura ou índice de massa corporal (IMC) podem requerer doses maiores de varfarina, com valores de até 30% na dose inicial (SELF *et al.*, 2015), assim como o aumento de idade tem associação com a dose, sendo que a cada dez anos na idade diminui a necessidade semanal de varfarina em 7% (GAGE *et al.*, 2008), e as mulheres requerem menores doses do que homens (GARCIA *et al.*, 2005).

O presente trabalho também observou-se que a média dos valores do clearance de creatinina se encontram abaixo dos valores ideais (75 a 115 mL/min/1,73m²) (Tabela 1), um dado preocupante visto que a excreção deste fármaco pode influenciar no seu efeito e tem relação com alterações de biodisponibilidade do fármaco. Para aqueles pacientes com clearance de creatinina fora dos padrões ideais, sugere-se a manutenção da dose ou a suspensão do fármaco, de acordo com risco/benefício individual de cada paciente (FERNANDES *et al.*, 2016).

Outro exame em que a média ficou acima do preconizado foi o tempo de protrombina (10 a 14 segundos) (Tabela 1). Este exame tem um papel importante no monitoramento da eficácia e adesão do tratamento da varfarina, dado que avalia a via extrínseca e comum da coagulação, juntamente com o INR. Sendo que, quanto maior o quadro trombótico do paciente, maior será o INR e maiores as chances de hemorragia (BARBOSA *et al.*, 2018).

Ao investigar a presença de polimorfismos genéticos, 33,3% apresentam alelos polimórficos do *CYP2C9*, 44,4% tinham alótipo de GA e 37,04% de GG de *VKORC1* (Tabela 1). De acordo com a literatura, usuários com alelos polimórficos do *CYP2C9* ou alótipo GA possuem duas vezes mais chances de sangrar, e quando combinados, esta possibilidade aumenta. Já aqueles com alótipo GG juntamente com *CYP2C9*, possuem quatro vezes mais chance de não atingir o INR alvo, em relação aqueles com alelos normais (BISWAS *et al.*, 2018). Outro estudo de Schwarz *et al.* (2008), também evidenciou que tanto o genótipo *CYP2C9* quanto o alótipo *VKORC1* tiveram uma influência significativa na dose necessária de varfarina após as primeiras duas semanas de terapia. Por isso, recomenda-se a inclusão dos testes genéticos, comumente como parâmetros clínicos, para a escolha da dosagem segura e eficaz da varfarina (NATARAJAN *et al.*,

Evento: XXVIII Seminário de Iniciação Científica

ODS: 3 - Saúde e Bem-estar

2013).

A análise também constatou que o valor da média da Razão Normativa Internacional (INR) se manteve dentro dos valores estabelecidos pelos protocolos de saúde, entre 2-3, apenas às 36 horas a média aumentou para 3,4 (Figura 1). Um dado relevante, uma vez que a instabilidade do INR está associada descontinuação da medicação, eventos clínicos e, portanto, a utilização de mais recursos de saúde (SCHEIN *et al.*, 2016). Já o aumento da média do INR, pode ser explicado pelo fato de diversos alimentos consumidos no dia-a-dia interagem com a varfarina, principalmente aqueles com um elevado teor de vitamina K, vitamina E ou poder alcalinizante/acidificante, ou também o uso de medicamentos contínuos em associação com o anticoagulante, os quais podem potencializar ou diminuir seu efeito, da mesma forma que o uso do álcool combinado (FERREIRA *et al.*, 2012) (BONATE *et al.* 2016). Esperava-se que após as 36 horas a medida estivesse elevada, mas observa-se um platô nas outras doses.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados da nossa análise indicam que por mais que a média dos valores do INR estavam dentro dos parâmetros preconizados, a média dos exames laboratoriais da função renal e coagulação mostravam-se alterados, e grande parte da amostra apresentou polimorfismos genéticos, acerca do metabolismo e da resposta à varfarina, além do fato de que usuários com mais tempo de uso apresentaram INR mais elevado. Dessa maneira, fica evidente que é necessário um acompanhamento clínico frequente destes pacientes, a fim de evitar possíveis complicações muito comuns nesta população, como trombose e eventos hemorrágicos associados à exposição a valores de INR fora da faixa terapêutica.

REFERÊNCIAS

ABENSUR *et al.* Biomarcadores na nefrologia. **Sociedade Brasileira de Nefrologia**, 2011.

ANSEEL J. *et al.* The pharmacology and management of the vitamin K antagonists: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. **Chest**, v. 126, p. 2.04S-33S, 2004.

BARBOSA, R. A. *et al.* Atenção Farmacêutica A Pacientes Em Uso De Varfarina. **Saúde & Ciência Em Ação**, v. 4, n. 1, p. 47-70, 2018.

BISWAS, M. Association between genetic polymorphisms of CYP2C9 and VKORC1 and safety and efficacy of warfarin: Results of a 5 years audit. **Indian Heart J.** v. 70, n. Suppl

Evento: XXVIII Seminário de Iniciação Científica

ODS: 3 - Saúde e Bem-estar

3, p. S13–S19, 2018.

BONATE, P. L. *et al.* Methods and strategies for assessing uncontrolled drug-drug interactions in population pharmacokinetic analyses: results from the International Society of Pharmacometrics (ISOP) Working Group. *J. Pharmacokinet Pharmacodyn*, v. 43, n. 2, p. 123-35, 2016.

CLARK, M. A. *et al.* Farmacologia ilustrada. 5. ed. Porto Alegre, RS: Artmed, p. 611, 2013.

DE OLIVEIRA A. N.; QUEIROZ C. R. Estudo do desempenho de tratamentos oncológicos via Modelagem Matemática. **Proceeding Series of the Brazilian Society of Computational and Applied Mathematics**, v. 6, n. 1, 2018.

FERNANDES, C. J. C. dos S. *et al.* Os novos anticoagulantes no tratamento do tromboembolismo venoso. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 42, n. 2, p. 146-154, 2016.

FERREIRA, S. M. A. A importância das interações medicamento-alimento no controle da terapêutica com Varfarina. **MS thesis**. 2012.

LEIRIA, T. L. L. *et al.* Warfarin and Phenprocoumon: experience of an outpatient anticoagulation clinic. São Paulo: **Arquivo Brasileiro Cardiologia**, v. 94, n. 1, p. 41-45, jan. 2010.

LORGA FILHO, A. M. *et al.* Diretrizes brasileiras de antiagregantes plaquetários e anticoagulantes em cardiologia. São Paulo: **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 101, n. 3, p. 01-95, 2013.

MARTINS, M. A. P. *et al.* Warfarin drug interactions: a comparative evaluation of the lists provided by five information sources. **Eur. J. Clin. Pharmacol.**, v. 67, p. 1.301-1.308, 2011.

NATARAJAN S.; PONDE, C. K.; RAJANI, R. M. Efeito das variações genéticas do *CYP2C9* e *VKORC1* nas necessidades de doses de varfarina em pacientes indianos. **Pharmacol Rep**. v. 65, n. 5, p. 1375–1382, 2013.

NELSON, W. W. Internation Normalized ratio stability in warfarin experienced patients with nonvalvular atrial fibrillation. **Am J Cardiovasc Drugs**. v. 15, n. 3, p. 205–211, 2013.

ROMBOUTS, E. K. *et al.* Subtherapeutic oral anticoagulant therapy: frequency and risk factors. **Thromb Haemost**. v. 101, n. 3, p. 552-6, 2009.

SCHEIN, J. R. *et al.* Vitamin K antagonista use: evidence of the difficulty of achieving and maintaining target INR range and subsequent consequences. **Thromb J**. p. 14: 14, 2016.

SCHWARZ, U. I.; RITCHIE, M. D.; BRADFORD, Y. Determinantes genéticos da resposta à varfarina durante a anticoagulação inicial. **N Engl J Med**. v. 358, n. 10, p. 999–1008, 2008.



Evento: XXVIII Seminário de Iniciação Científica
ODS: 3 - Saúde e Bem-estar

Parecer CEUA: 058/15