

Evento: XXI Jornada de Extensão

ODS: 3 - Saúde e Bem-estar

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS EM PACIENTES USUÁRIOS DE VARFARINA DO SISTEMA PÚBLICO DE SAÚDE¹

DRUG INTERACTIONS IN PATIENTS USING WARFARE FROM THE PUBLIC HEALTH SYSTEM

**Aline Schneider², Paula Lorenzoni Nunes³, Karine Raquel Uhdich Kleibert⁴, Darlan Vinícius
Massuquini⁵, Eliane Roseli Winkelmann⁶, Christiane de Fatima Colet⁷**

¹ Pesquisa Institucional desenvolvida pelo Departamento de Ciências da Vida, vinculada ao Projeto intitulado "Avaliação da eficácia de um protocolo para pacientes anticoagulados do sistema público de saúde no município de Ijuí/RS", vinculado à Universidade Regional do Noroeste do Rio Grande do Sul

² Farmacêutica, Mestranda pelo Programa Atenção Integral à Saúde UNIJUI/UNICRUZ ? aline_schneider90@hotmail.com

³ Acadêmica do curso de Graduação em Farmácia do Departamento de Ciências da Vida - DCVida/UNIJUI

⁴ Acadêmica do curso de Graduação em Farmácia do Departamento de Ciências da Vida - DCVida/UNIJUI

⁵ Acadêmico do curso de Graduação em Farmácia do Departamento de Ciências da Vida - DCVida/UNIJUI

⁶ Fisioterapeuta, Doutora, Docente do Departamento de Ciências da Vida - DCVida/UNIJUI

⁷ Farmacêutica, Doutora, Docente do Departamento de Ciências da Vida - DCVida/UNIJUI

INTRODUÇÃO

A varfarina é um anticoagulante oral, antagonista da vitamina K, que inibe os fatores de coagulação II, VII, IX, X e as proteínas C e S que dependem da vitamina K, contribuindo para o equilíbrio da coagulação (KATZUNG et al 2017). Esse medicamento é amplamente utilizado para a prevenção e o tratamento de fenômenos tromboembólicos, como fibrilação atrial, sendo esta a indicação de uso mais comum (PARRETT et al., 2018).

Mesmo com as vantagens obtidas durante a terapia com a varfarina, deve-se ter cuidado ao longo de seu uso, pois trata-se que este medicamento que está entre os fármacos com maior número de interações medicamentosas (BONATE et al., 2016), a maioria com importância clínica (GAGNE et al., 2008). Kotirum et al. (2007) verificaram que 83,6% dos pacientes usuários de varfarina apresentam, pelo menos, uma interação medicamentosa com este medicamento, sendo que as mais frequentes são as que atuam sobre a farmacocinéticas, na qual se destacam a indução da enzima do citocromo P450, CYP2C9, inibição enzimática, e redução a ligação das proteínas plasmáticas (KITAHERA et al., 2014). Dentre as interações farmacodinâmicas destacam-se o sinergismo de efeito ou seu antagonismo competitivo, bem como alteração do controle fisiológico da vitamina K (ALMEIDA, 2011).

Segundo Gonçalves (2015) diversos medicamentos potencializam o efeito anticoagulante da varfarina por inibir o metabolismo oxidativo hepático do isômero-R ou isômero-S sendo a inibição do último mais importante clinicamente devido a sua maior potência. Contudo, as interações medicamentosas são eventos previsíveis e, neste sentido, podem ser evitadas ou controladas. A sua frequência está também relacionada com a idade do paciente e ao número de medicamentos prescritos.

Balancar o benefício da prevenção de eventos tromboembólicos e o risco de complicações hemorrágicas em pacientes que estão usando a varfarina é o grande desafio da prática clínica, sendo

Evento: XXI Jornada de Extensão

ODS: 3 - Saúde e Bem-estar

necessária uma atenção especial a pacientes em tratamento com múltiplos fármacos. Além disso, as interações medicamentosas envolvendo a varfarina podem desencadear exacerbação ou inibição do efeito anticoagulante (GOMES, 2012).

Diante de tantas particularidades da varfarina, o acompanhamento farmacoterapêutico tem grande importância para a terapia anticoagulante. Nesse tipo de acompanhamento, o farmacêutico pode orientar e esclarecer as dúvidas dos assim como promover a conscientização do uso racional da varfarina, contribuindo para a diminuição dos números de interações, intoxicações, interferindo positivamente na adesão e no tratamento para que seja seguro e eficaz (RAIMUNDO et al., 2011).

Neste contexto este estudo tem como objetivo descrever o perfil das interações medicamentosas em pacientes em uso de varfarina, abordando o aumento do risco de sangramento e trombose. Além disso, busca avaliar a influência do acompanhamento farmacoterapêutico sobre as interações medicamentosas de pacientes anticoagulados.

Palavras-chave: varfarina, interações medicamentosas, anticoagulante oral

Keywords: warfarin, drug interactions, oral anticoagulant

METODOLOGIA

Trata-se de um ensaio clínico randomizado de acompanhamento farmacoterapêutico, com os pacientes que fazem uso de varfarina do Sistema Público de Saúde do município de Ijuí/RS. A amostragem foi aleatória estratificada, sendo os pacientes randomizados em grupo controle e intervenção. A coleta de dados foi realizada com visitas domiciliares de periodicidade mensal, durante 8 meses, entre setembro de 2018 a abril de 2019. Para o grupo intervenção foram realizadas intervenções farmacêuticas e elaborado um plano de cuidado. Os medicamentos considerados nesta pesquisa foram os que os usuários faziam uso durante o período do estudo, e as interações medicamentosas foram identificadas através do Micromedex® Solutions Drug Interactions (IBM, 2020). Nesta base de dados foram incluídos todos os medicamentos que cada paciente fazia uso, e checado individualmente cada um. As interações foram classificadas em interações que aumentam o risco de sangramento e interações que aumentam o risco de trombose, para fins de análise.

Este estudo está vinculado à pesquisa da Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul intitulada “Avaliação da eficácia de um protocolo para pacientes anticoagulados do sistema público de saúde no município de Ijuí/RS”, com número de parecer 1.850.054â•2016 e aprovado no edital PPSUS/FAPERGS 002/2017.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Um total de 38 pacientes foram acompanhados, sendo 17 pacientes no grupo controle e 21 pacientes no grupo intervenção. A idade média foi de $68,44 \pm 13,63$ anos, sendo a maioria do sexo feminino (61,5%), semelhante ao estudo de Souza, Colet e Heineck (2018). Todos os pacientes utilizavam algum medicamento, além da varfarina, com uma média de $8,07 \pm 3,8$ medicamentos por paciente. Resultados semelhantes aos encontrados por Souza et al (2017) ao avaliar interações medicamentosas e eventos hemorrágicos em pacientes em uso de varfarina. Outro estudo, na mesma cidade, Kleibert et al (2020) verificou que média de medicamentos utilizados foi $8,2 \pm 3,5$ fármacos por paciente em

Evento: XXI Jornada de Extensão
ODS: 3 - Saúde e Bem-estar

uso de varfarina.

Tabela 1 – Potenciais interações medicamentosas que aumentam o risco de sangramento e que aumentam o risco de trombose, por mês de acompanhamento em pacientes que fazem uso de varfarina. Ijuí/RS. 2019

Mês	Randomização	Nº de Interações Medicamentosas (IM)			Nº de IM que aumentam risco de sangramento			Nº de IM que aumentam risco de trombose		
		Mediana	Mínimo	Máximo	Mediana	Mínimo	Máximo	Mediana	Mínimo	Máximo
01	Controle	7,00	1,00	25,00	2,00	0,00	7,00	1,00	0,00	2,00
	Intervenção	10,00	0,00	21,00	4,00	0,00	7,00	0,00	0,00	2,00
02	Controle	7,00	3,00	35,00	3,00	0,00	13,00	1,00	0,00	2,00
	Intervenção	10,00	2,00	22,00	4,00	1,00	7,00	0,00	0,00	3,00
03	Controle	7,00	3,00	25,00	2,00	0,00	7,00	1,00	0,00	2,00
	Intervenção	10,00	0,00	21,00	4,00	0,00	8,00	0,00	0,00	2,00
04	Controle	8,00	1,00	25,00	3,00	0,00	7,00	1,00	0,00	2,00
	Intervenção	10,00	0,00	21,00	4,00	0,00	7,00	0,00	0,00	2,00
05	Controle	8,00	1,00	25,00	3,00	0,00	7,00	1,00	0,00	2,00
	Intervenção	10,00	0,00	21,00	4,00	0,00	7,00	0,00	0,00	2,00
06	Controle	8,5	1,00	35,00	3,00	0,00	13,00	1,00	0,00	2,00
	Intervenção	10,00	0,00	21,00	4,00	0,00	7,00	0,00	0,00	2,00
07	Controle	10,00	1,00	25,00	3,00	0,00	7,00	1,00	0,00	2,00
	Intervenção	10,00	0,00	21,00	4,00	0,00	7,00	0,00	0,00	2,00
08	Controle	11,00	1,00	25,00	3,00	0,00	7,00	1,00	0,00	2,00

Intervenção	9,5	0,00	25,00	4,00	0,00	7,00	0,00	0,00	3,00
-------------	-----	------	-------	------	------	------	------	------	------

Deve-se destacar que esses pacientes geralmente apresentam comorbidades, assim como verificado em estudo de Pelegrino et al. (2010), e em decorrência dessas faz-se uso de outros medicamentos em associação, sendo os principais os anti-hipertensivos e diuréticos.

Diante da elevada média de medicamentos em uso, pode-se inferir que tais pacientes estejam sujeitos a mais interações medicamentosas, visto que tais variáveis são diretamente proporcionais (ALMEIDA, 2018).

A Tabela 1 apresenta o número de interações medicamentosas por grupo durante o período de acompanhamento. O grupo controle apresentou mais interações medicamentosas do que o grupo intervenção, porém sem significância estatística. De acordo com o Caderno de Capacitação para Implantação dos Serviços de Clínica Farmacêutica do Ministério da Saúde (2014) através do cuidado farmacêutico é possível realizar a identificação de interações medicamentosas e minimizar o impacto destas na saúde dos pacientes. Neste estudo, embora tenha sido identificado grande número de interações medicamentosas, não foi possível executar ações para reduzi-las uma vez que nem sempre esse é o objetivo do acompanhamento, pois em muitas situações os medicamentos não podem ser descontinuados e o objetivo de avaliar as interações é monitorar para evitar desfechos negativos.

As interações mais prevalentes foram aquelas relacionadas à potencialização do efeito anticoagulante da varfarina. Esse resultado corrobora outro estudo nacional, que identificou maior a prevalência de interações que aumentam o potencial de ocorrência de eventos hemorrágicos nos pacientes em uso da varfarina (74,04%) (SOUZA et al 2017). Nota-se, portanto, que a varfarina exige cuidado durante o seu uso, principalmente em uso concomitante a outros medicamentos.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo não demonstrou associação entre o acompanhamento farmacoterapêutico e o número de interações medicamentosas. O tempo de acompanhamento pode ser melhor explorado a fim de melhorar os resultados. Este estudo demonstrou maior número de interações que aumentam o risco de eventos hemorrágicos entre os pacientes em uso de varfarina, o que torna o conhecimento das interações e monitoramento necessário para a segurança do uso desta terapia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALMEIDA, D. L. Estudo retrospectivo de pacientes em tratamento crônico com varfarina. 2011. 75f. Trabalho de conclusão de curso (Graduação)-Curso de Biotecnologia Centro Universitário da Zona Oeste UEZO, Rio de Janeiro, 2011.

Almeida, FDM. Relação entre polimedicação e qualidade de vida em idosos do município de Palhoça, Santa Catarina, Brasil [Trabalho de Conclusão de Curso de Medicina]. Pedra Branca: UNISUL; 2018.

BONATE, P. L. et al. Methods and strategies for assessing uncontrolled drug-drug interactions

Evento: XXI Jornada de Extensão

ODS: 3 - Saúde e Bem-estar

in population pharmacokinetic analyses: results from the International Society of Pharmacometrics (ISOP) Working Group. **J. Pharmacokinetic Pharmacodyn**, v. 43, n. 2, p. 123-35, 2016.

GAGNE, J. J. V. et al. Prevalence and predictor of potential drug-drug interactions in Regione Emilia-Romagna, Italy. **J. Clin. Pharm. Ther.**, v. 33, n. 2, p. 141-51, 2008.

GOMES, A. C. M. Automedicação: importante problema de saúde pública. 2012. 42 f. Trabalho de conclusão de curso (Graduação)-Curso de Farmácia, Faculdade de Pindamonhangaba, SOPEC – Sociedade Pindamonhangabense, Educação e Cultura, 2012.

GONÇALVES, S. O. Anticoagulantes orais. 2015. 87 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas)-Instituto Superior de Ciências da Saúde Egaz Muniz, Caparica Portugal, 2015.

IBM Micromedex® [Internet]. Micromedex solutions Drugfrom:Interactions [cited 2020 Apr 28]. Available www.micromedexsolutions.com/home/dispatch

KATZUNG, BG, TREVOR AJ, editors. Farmacologia básica e clínica 13ªed. Porto Alegre: AMGH, 2017.

KITAHARA, S. T.; et al. Avaliação da Variação de Razão Normalizada Internacional; **Revista Brasileira de Cardiologia**; São Paulo-SP, v.3, p. 342-348; set/out. 2014.

KLEIBERT, Karine Raquel Uhdich et al. Polimedicação em usuários de varfarina sódica do Sistema Único de Saúde e variáveis associadas. **Revista Ciências Em Saúde**, v. 10, n. 2, p. 28-35, 2020.

KOTIRUM, S et al. Utilization review of concomitant use of potentially interacting drugs in Thai Patients using warfarin therapy. **Pharmacoepidemiol Drug Saf.**, v. 16, n. 2, p. 216-222, 2007.

PARRETT, J. L. et al. Enzalutamida-warfarin interaction necessitating warfarin dosage adjustment: A case report of successful clinical management. **Journal of clinical pharmacy and therapeutics**, v. 43, n. 2, p. 276-279, 2018.

PELEGRINO F.M., DANTAS RAS, CORBI ISA, CARVALHO ARS, FILHO AP,SCHMIDT A. Perfil sócio demográfico e clínico de pacientes em uso de anticoagulantes orais. **Rev Gaúcha Enferm.** 2010;31(1):123-28.

RAIMUNDO, A; PICANÇO, I. SILVA, M.B; VICENTE, A.M. Análise de custo-benefício da farmacogenética na terapêutica com varfarina. Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge. Lisboa, Portuga. v. 33, n. 11, p.10-9, Lisboa, 2011.

SOUZA T.F., COLET C.F., HEINECK I. Knowledge and information levels and adherence to oral anticoagulant therapy with warfarin in patients attending primary health care services. **J Vasc Br.** 2018;17(2):109–16. doi: 10.1590/1677-5449.01201717.

Evento: XXI Jornada de Extensão

ODS: 3 - Saúde e Bem-estar

SOUZA, Maryellen Martins de et al. Identificação De Interações Medicamentosas E Eventos Hemorrágicos Em Idosos Em Uso De Varfarina. **Revista de APS**, v. 20, n. 4, 2017.

Parecer CEUA: 4338191018

Parecer CEUA: 1.850.054?2016