

## IMPORTÂNCIA DO ACOMPANHAMENTO FARMACOTERAPÊUTICO DE PACIENTES QUE UTILIZAM VARFARINA

Sandra Navarro Ferro, Suleimy Marinho Fernandes, Stela Ramirez de Oliveira

Faculdade Alfredo Nasser

sandra.tecpav@gmail.com

**RESUMO:** Ao longo dos últimos 50 anos a varfarina tem sido o anticoagulante de escolha para evitar a progressão ou nova ocorrência de doenças tromboembólicas, embora eficaz, na prática clínica observa-se que a varfarina apresenta riscos de complicações, como episódios hemorrágicos ou ocorrência de novos eventos tromboembólicos. Esse fato ocorre por apresentar um baixo índice terapêutico, isto é, dose terapêutica e dose tóxica são muito próximas. A manutenção da efetividade e da segurança da dose da varfarina é extremamente dependente do controle laboratorial da Razão Normalizada Internacional (RNI), que deve se manter em um nível terapêutico para cada indicação clínica. Níveis terapêuticos entre 2,0 e 3,0 têm sido recomendados para a maioria das situações. Essa necessidade de monitoração é justificada por variabilidades individuais no que diz respeito a resposta terapêutica e elevada frequência de interações com medicamentos e alimentos.

**PALAVRAS-CHAVE:** Varfarina. Anticoagulante. Hemorragia. Trombose. RNI.

### 1 INTRODUÇÃO

A varfarina é um fármaco derivado cumarínico atua como antagonista da vitamina k, possui efeito anticoagulante ao interferir no ciclo de interconversão da vitamina k, sendo essa vitamina essencial para ativação dos fatores de coagulação em circulação (KITAHERA et al., 2014). Quimicamente a varfarina é derivada da 4-hidroxicumarina possuindo grande semelhança estrutural com a vitamina k. A varfarina é formada por uma mistura racêmica de dois isômeros opticamente ativos (R e S) em igual proporção, sendo que o isômero S é de quatro a cinco vezes mais potente (GONÇALVES, 2015).

Quando administrada por via oral sofre rápida e total absorção gastrointestinal, sua metabolização ocorre principalmente no fígado por múltiplas isoenzimas hepáticas do citocromo P450, apresenta excreção renal de 92,0% e possui alta ligação às proteínas plasmáticas, principalmente albumina (KITAHERA et al., 2014).A

dose inicial da varfarina pode variar de 2 a 10mg/dia, ajustada posteriormente pela análise dos valores de RNI, sendo que o seu efeito anticoagulante é observado dentro de dois a sete dias após o início da terapia( GUIDONI, 2012; ALMEIDA, 2011).

Alguns fatores contribuem para a variabilidade na dose resposta á varfarina como ingestão de alimentos com alto teor de vitamina k, que é o substrato para produção dos fatores de coagulação, variação da concentração da albumina sérica, devido a ligação proteína-fármaco peso corporal, gênero, idade o estado nutricional do paciente e interações medicamentosas (GUIDONI,2012; COPÊS, 2012).

O objetivo deste estudo foi abordar a necessidade do acompanhamento por um profissional capacitado a pacientes que utilizam varfarina.

## **2 METODOLOGIA**

Foi realizada uma revisão da literatura, utilizando-se os descritores: varfarina, anticoagulante, eventos tromboembólicos, controle laboratorial da Razão Normalizada Internacional (RNI) nos indexadores SCIELO (ScientificElectronic Library Online), LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) em língua portuguesa. Como critérios de seleção foram considerados os artigos com dados que abordaram a importância do acompanhamento farmacoterapêutico de pacientes que utilizam varfarina, apresentando as possíveis complicações, a importância da monitoração laboratorial e níveis terapêuticos indicados para cada indicação clínica. Foram selecionados para esta revisão 11 artigos científicos publicados entre 2006 e 2016.

## **3 RESULTADOS E DISCUSSÃO**

A trombose venosa profunda (TVP) é uma doença de alta prevalência, relacionada a diversos fatores de risco, que podem promover seu aparecimento súbito em pacientes saudáveis ou em pós-cirúrgicos (OKUHARA et al., 2014).

Estudos brasileiros mostram uma incidência de 0,6 para cada 1000 indivíduos por ano e de 56 a 160 casos por 100000 indivíduos por ano em estudos europeus. Quando um coágulo anormal se desenvolve num vaso sanguíneo recebe o nome de trombo (DENARDI, 2006). Uma vez desenvolvido esse coágulo, o fluxo contínuo de sangue que passa sobre ele é capaz de deslocá-lo da sua fixação circulando juntamente com o sangue, até que encontrem um ponto estreito no sistema

circulatório(MENEZES et al., 2015). Pacientes que formam facilmente coágulos podem ter várias complicações podendo ocasionar trombose consequentemente necrose isquêmica e até morte (OKUHARA et al., 2014).

Para que estas condições tromboembólicas possam ser controladas, há necessidade de diminuir o processo de coagulação utilizando fármacos que inibem a formação do coágulo, os chamados anticoagulantes orais (KLACK, 2008). Há 50 anos a varfarina tem sido considerada o principal fármaco da classe terapêutica anticoagulante oral, e seu consumo é crescente. Nos Estados Unidos estudos demonstraram aumento de 45,0% na dispensação da varfarina, passando de 21 milhões em (1998) para aproximadamente 30,6 milhões em (2004) (GUIDONI, 2012).

Diante do crescente consumo da varfarina observou-se na prática clínica que há uma imprevisibilidade da farmacocinética e da farmacodinâmica desta classe de fármacos. A farmacocinética é responsável por modificar a absorção, distribuição, metabolização e eliminação de um fármaco, alterando a sua concentração no local de ação farmacológica (GUIDONI, 2012).

Nas interações que envolvem a farmacodinâmica, há uma alteração na sensibilidade a uma determinada concentração do fármaco (efeito-concentração). Esses efeitos são causados por deslocamentos da ligação dos anticoagulantes com a albumina, a indução ou a inibição da enzima provocando um aumento ou redução da atividade anticoagulante (RAMOS, 2013). O acompanhamento farmacoterapêutico tem grande importância para terapia anticoagulante, pois o farmacêutico além de orientar e esclarecer as dúvidas do paciente na hora da dispensação do medicamento, também pode investigar e identificar possíveis problemas relacionados aos medicamentos usados em associação com a varfarina, sendo capaz de oferecer opções para minimização de tais problemas, interferindo positivamente na adesão ao tratamento (COPÊS, 2012).

De um modo geral as interações resultam em redução do efeito terapêutico, o que pode levar ao risco de formação de coágulos ou a potenciação do efeito terapêutico que pode ocasionar uma hemorragia (FERREIRA, 2012).

O objetivo desta intervenção medicamentosa é estabelecer uma faixa terapêutica de RNI que compreende minimizar os riscos de hemorragias, sem elevar os riscos trombóticos (KLACK, 2008). Assim, a manutenção da efetividade e da segurança da dose da varfarina é extremamente dependente do controle laboratorial

da Razão Normalizada Internacional (RNI), que deve se manter em um nível terapêutico para cada indicação clínica. Níveis terapêuticos entre 2,0 - 3,0 têm sido recomendados para a maioria das situações (GUIMARÃES, 2007).

#### 4 CONCLUSÕES

Após a revisão da literatura fica claro que é indispensável o acompanhamento farmacoterapêutico de pacientes que utilizam varfarina através de monitoração regular por um profissional capacitado, exames laboratoriais e protocolos clínicos padronizados, para avaliação dos fatores de risco associados a utilização da varfarina, contribuindo para otimização do tratamento farmacológico.

#### REFERÊNCIAS

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

COPÊS, F. S. **Avaliação da estabilidade de anticoagulação entre a Varfarina e a Femprocumona.** 2012, 27f. Dissertação (Mestrado em Medicina e ciências da saúde) Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, 2012.

DENARDI, Ivan Ricardo. **Desenvolvimento de um Sistema para Controle de Qualidade da Anticoagulação de Pacientes.** 12f. Trabalho de conclusão de curso (Graduação) Curso de Biomedicina, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto Universidade de São Paulo - 2006.

FERREIRA, S. M. A. **A Importância das Interações Medicamento-Alimento no Controle da Terapêutica com Varfarina.** 2012, 16f. Dissertação (Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas) Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, 2012.

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

GUIDONI, C. M. **Estudo de utilização da varfarina em pacientes hospitalizados: Análise de risco de interações medicamentosas e reações adversas.** 2012. 102f. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) Universidade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto. Universidade de São Paulo/SP

RAMOS, S.; MARTINS, S. O. Inovação na terapêutica anticoagulante; **Revista Portuguesa de Farmacoterapia**, v. 6, n. 2, p. 194-207, 2013.

GUIMARÃES, J.; ZAGO, A. J. **Anticoagulação laboratorial**. Porto Alegre, p 32-33, 2007.

Disponível em:

<http://www.seer.ufrgs.br/hcpa/article/viewFile/457/793>. Acesso em: 09 maio. 2016.

KITAHARA, S. T.; SILVA, E. A.; FAGUNDES, D. J.; COSA, L. M. A.; FERRAZ, R. F.; COSTA, F. A. A. Avaliação da Variação de Razão Normalizada Internacional; **Revista Brasileira de Cardiologia**; São Paulo, 342-348; setembro-outubro 2014; 3p.

KLACK, K.; CARVALHO, J. F. Vitamina K: Metabolismo, Fontes e Interação com o Anticoagulante Varfarina; **Revista Brasileira de Reumatologia**; São Paulo, p. 398-406; novembro de 2008.

MENEZES, G. O. D.; BARROS, K. B. N. T.; PESSOA, C. V.; SANTOS, S. L. F. S.; VASCONCELOS, L. M. O. Perfil da utilização da varfarina em pacientes atendidos na farmácia básica. **Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas Universidade Federal do Piauí**, Boletim Informativo Geum, v. 6, n. 1, jan./mar., 2015.

OKUHARA, A.; NAVARRO, T. P.; PROCÓPIO, R. J.; BERNARDES, R. C.; OLIVEIRA, L. C. C; NISHIYAMA, M. P. Incidência de trombose venosa profunda e qualidade da profilaxia para tromboembolismo venoso. **UFMG Programa de Cirurgia e Oftalmologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais**, Minas Gerais, v 41, n.1, p 02-06, 2014