

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE FARMÁCIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Uso de varfarina em nível ambulatorial – uma coorte de pacientes do sistema público de saúde

CHRISTIANE DE FÁTIMA COLET

PORTO ALEGRE, 2016

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE FARMÁCIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Uso de varfarina em nível ambulatorial – uma coorte de pacientes do sistema público de saúde

Tese apresentada por **Christiane de Fátima Colet** para obtenção do GRAU DE DOUTOR em Ciências Farmacêuticas

Orientadora: Prof^a. Dr. Isabela Heineck

Porto Alegre, 2016

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, em nível de Doutorado Acadêmico da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e apresentada em 15 de julho de 2016, pela Banca Examinadora constituída por:

Prof^a. Dr. Fernanda Bueno Morrone

Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul

Prof. Dr. Mauro Silveira de Castro

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Prof^a. Dr. Tatiane da Silva Dal-Pizzol

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Colet, Christiane de Fátima
Uso de varfarina em nível ambulatorial - uma coorte de pacientes do sistema público de saúde /
Christiane de Fátima Colet. -- 2016.
151 f.

Orientadora: Isabela Heineck.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Farmácia, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Porto Alegre, BR-RS, 2016.

1. Farmacoepidemiologia. 2. Varfarina. 3. Anticoagulantes. 4. Uso ambulatorial. 5. Eventos adversos. I. Heineck, Isabela, orient. II. Título.

Este trabalho foi desenvolvido em parceria entre Faculdade de Farmácia da UFRGS, Secretaria Municipal de Saúde de Ijuí e Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul.

AGRADECIMENTOS

A professora Isabela Heineck pela brilhante orientação, pela amizade, paciência e compreensão durante toda essa etapa. Serás sempre uma referência de pessoa e profissional para mim.

A professora Tânia Alves Amador, mais uma vez, pela parceria, pela amizade, pelos ensinamentos e por me apoiar em mais essa etapa tão importante da minha vida.

Universidade Federal do Rio Grande do Sul e Programa de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas pela oportunidade.

Aos membros da banca, Fernada, Mauro e Tatiane, por todos os apontamentos realizados na qualificação e por aceitarem contribuir novamente com o trabalho.

Agradeço ao Deus por iluminar os meus caminhos e me proteger durante esta jornada.

Ao meu marido Fernando Luis Otto Júnior por ter sido meu alicerce durante todo esse tempo, por todo o estímulo, por acreditar em mim, por me apoiar e suportar todos os momentos de ausência.

Aos meus pais, Décio e Luci, sem os quais eu não chegaria até aqui. Obrigada por todo apoio, por acreditarem que o estudo seria a maior herança que vocês poderiam me deixar.

Aos meu irmãos, Charlise e Jackson, pelo apoio em todos os momentos e por acreditarem no meu potencial.

Ao alunos que participaram do grupo de estudos da varfarina: Stella, Camile, Débora, Jaqueline, Jean, Janaína, Luana, Daiane, Viviane. Por dividirem esse sonho comigo, pela apoio na coleta de dados, pela dedicação incondicional, por terem sido o melhor resultado dessa pesquisa.

As minhas colegas Marilei e Karla por me apoiarem e acompanharem durante os anos na Unijuí.

A minha amiga Karin pela amizade e por todo apoio durante esses quatro anos.

A Mariana Botton pela simpatia e receptividade para participar do projeto e por toda a ajuda com os exames genéticos.

RESUMO

Introdução: A varfarina é um dos anticoagulantes orais (ACO) mais utilizados na atenção primária a saúde. Com janela terapêutica estreita, exibe grande variabilidade de resposta farmacológica, e maior suscetibilidade de eventos adversos, como sangramentos e tromboembolismo venoso. Entre os fatores que influenciam na variabilidade de dose destaca-se as interações tanto com medicamentos, como com a dieta e o polimorfismo genético. **Objetivos:** Estimar a incidência de eventos adversos relacionados ao uso de varfarina e descrever o itinerário do usuário pelo sistema público de saúde para resolução dos problemas. **Métodos:** trata-se de uma coorte prospectiva realizada por um período de 18 meses com usuários do serviço público de saúde, em uso de varfarina, do município de Ijuí/RS. Os dados foram coletados por entrevistas mensais nas residências e complementados com informações médicas obtidas na atenção primária e terciária. As interações medicamentosas foram checadas em bases de dados e os hábitos alimentares conforme metodologia validada. A estatística utilizada para associar sangramento e *Time in Therapeutic Range* (TTR) e os fatores de risco foi teste de Poisson. O projeto foi aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa da UFRGS, com parecer número 336.259/2013. **Resultados:** 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 e o principal motivo para uso de varfarina foi prótese valvular (39,7%). A média de medicamentos utilizados por usuário foi de $9,6 \pm 4,5$. Quanto aos eventos, os sangramentos tiveram incidência de 37,7/100 pacientes/ano, o tromboembolismo de 4,8/100 pacientes/ano e de óbitos de 4,8/100 pacientes/ano. Os sangramentos apresentaram associação com possuir mais que três interações medicamentosas com a varfarina ($p=0,048$) e com uso de medicamentos por automedicação ($p=0,030$). Já para o TTR houve associação com a idade inferior a 65 anos ($p=0,032$). E 67 usuários estavam suscetíveis a interações medicamentosas com varfarina, com predomínio das moderadas, sendo a média de interações com este medicamento de $2,91 \pm 1,52$. A maioria das interações agiam sobre o efeito anticoagulante da varfarina, aumentando a probabilidade de sangramento. Entre as interações que os usuários apresentavam, no momento do sangramento, as mais frequentes foram com:

omeprazol, sinvastatina e paracetamol. A maioria dos entrevistados apresentou consumo baixo de vitamina K. Verificou-se que sangramentos e tromboembolismos venosos foram mais frequentes nos pacientes em início de tratamento. E todos os pacientes que foram a óbito durante o acompanhamento (5) eram pacientes com mais de um ano de uso de varfarina. Para a resolução de eventos adversos na maioria dos casos o paciente realizou cuidado domiciliar (53,4%), seguido por busca pela Unidades Básicas de Saúde, 7 pacientes buscaram o serviço de emergência e 5 realizaram internação hospitalar. Observou-se que aproximadamente metade dos pacientes não mostrou seus exames de INR (Razão Normalizada Internacional) ao médico. E na falta de varfarina na rede pública de saúde do município, que ocorreu entre os meses 13 e 16, entre 24,9 a 43,5%, deixaram de usar o medicamento. Os resultados do polimorfismo demonstram que 47 (71,2%) não apresentam polimorfismo ao genótipo CYP2C9, e 24 (36,4%) ao genótipo VKORC1. Avaliando os dois genótipos associados, verifica-se que 17 (25,8%) não apresentam polimorfismo a nenhum destes. Não foi observada associação estatística do polimorfismo com sexo e raça. Observou-se diferença significativa entre a dose utilizada para os diferentes polimorfismos ($p=0,013$). Da mesma forma, para o VKORC1, houve diferença significativa entre a dose e o genótipo ($p=0,018$). Conclusão: Estes resultados demonstram a necessidade de uma maior assistência a estes pacientes, buscando melhores resultados clínicos, com menos eventos adversos.

Palavras chaves: coorte, evento adversos, varfarina, uso ambulatorial

ABSTRACT

Introduction: Warfarin is an oral anticoagulant (OAC) most used in primary health care. With narrow therapeutic window, shows great variability in drug response, and greater susceptibility to adverse events such as bleeding and venous thromboembolism. Among the factors that influence the amount of variability highlights the interactions with both drugs, as with diet and genetic polymorphism. **Objectives:** To estimate the incidence of adverse events related to warfarin use and describe the user journey through the public health system to the problems. **Methods:** This is a prospective cohort study conducted over a period of 18 months with users of the public health service in the use of warfarin, the city of Ijuí/RS. The data were collected monthly interviews in homes and complemented with medical information obtained in primary and tertiary care. Drug interactions were checked in databases and eating habits as validated methodology. The statistics used to associate bleeding and Time in Therapeutic Range (TTR) and the risk factors was Poisson test. The project was approved by the Research Ethics Committee of UFRGS, with opinion number 336259/2013. **Results:** We interviewed and followed 69 patients, 64 completed the follow-up and 5 died during the study, 55.1% were female, mean age 64.3 ± 13.7 years. The mean duration of warfarin use was 5.5 years, the average weekly dose was 30.69 ± 15.19 mg and the main reason for warfarin use was valvular prosthesis (39.7%). The average per user used medications was 9.6 ± 4.5 . As for events, the bleeding had incidence of 37.7 / 100 patients / year, thromboembolism of 4.8 / 100 patients / year and deaths of 4.8 / 100 patients / year. Bleeds were associated with having more than three drug interactions with warfarin ($p = 0.048$) and use of self-medication by drugs ($p = 0.030$). As for the TTR was no association with age less than 65 years ($p = 0.032$). And 67 users were susceptible to medicamentosas interactions with warfarin, with a predominance of moderate, with an average of interactions with this drug of 2.91 ± 1.52 . Most interactions acting on the anticoagulant effect of warfarin, increasing the probability of bleeding. Among the interactions that users had, at the time of bleeding, the most common were with: omeprazole, simvastatin and acetaminophen. Most respondents showed low consumption of vitamin K. It was found that bleeding and venous thromboembolism were more frequent in patients starting treatment. And all patients who died during follow-up (5) were patients with more than one year of warfarin use. For adverse event resolution in most cases the

patient underwent home care (53.4%), followed by search for the Basic Health Units, 7 patients sought emergency services and 5 held hospitalization. It was observed that approximately half of the patients showed their INR test (International Normalized Ratio) to the doctor. And in the absence of warfarin in public municipal health, which occurred between the months 13:16, from 24.9 to 43.5% stopped using the drug. The polymorphism results demonstrate that 47 (71.2%) did not have the polymorphism CYP2C9 genotype, and 24 (36.4%) the VKORC1 genotype. Evaluating the two genotypes associated, it is found that 17 (25.8%) did not show any polymorphism thereof. There was no statistical association of the polymorphism with gender and race. A significant difference between the dose for different polymorphisms ($p = 0.013$). Likewise, for the VKORC1, a significant difference between the dose and genotype ($p = 0.018$). Conclusion: These results demonstrate the need for further assistance to these patients, looking for better clinical outcomes, with fewer adverse events.

Key words: cohort, adverse event, warfarin, outpatient use

LISTA DE SIGLAS

ACO – anticoagulantes

AINE – anti-inflamatórios não esteroidais

ATC - *Anatomical Therapeutic Chemical*

AVC - Acidente Vascular Cerebral

ESF - Estratégias de Saúde da Família

FA - fibrilação atrial

FDA - *Food and Drug Administration*

Gama GT - gama glutil transferase

IMC - Índice de Massa Corporal

INR – Razão Normalizada Internacional

NASF - Núcleo de Apoio à Saúde da Família

SAE - Serviço de Assistência Especializada

SMS - Secretaria Municipal de Saúde

SUS - Sistema Único de Saúde

TGO - transaminase glutâmico-oxalacética

TGP - transaminase glutâmico-pirúvica

TP - tempo de protrombina

TTR - *time in therapeutic range*

Vd – volume de distribuição

SUMÁRIO

1.INTRODUÇÃO.....	17
2.OBJETIVOS.....	19
2.1 Objetivo geral	19
2.2 Objetivos específicos.....	19
3.FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	21
3.1 Indicação	22
3.2 Farmacocinética.....	23
3.3 Farmacodinâmica.....	24
3.4 Precauções e contraindicação.....	24
3.5 Fatores de risco para o uso de varfarina.....	25
3.5.1 Escore de CHA2DS2-VASc.....	26
3.6 Uso de medicamentos associados à varfarina.....	26
3.7 Interações medicamentosas.....	27
3.8 Adesão ao tratamento medicamentoso.....	31
3.9 Características dos pacientes em uso de varfarina	33
3.10 Farmacogenética.....	34
3.11 Reações adversas.....	35
3.12 <i>Time in Therapeutic Range</i> (TTR).....	35
3.13 Clínica de anticoagulação.....	36
4. REFERÊNCIAS.....	39

5. ARTIGO 1 - Risco de sangramento e <i>Time in Therapeutic Range</i> em usuários de varfarina: uma coorte do sistema público do município de Ijuí/RS.....	51
6. ARTIGO 2 - Estudo de coorte com usuários de varfarina atendidos no sistema público de saúde: uso de medicamento e suas potenciais interações medicamentosas	77
7. ARTIGO 3 - Itinerário terapêutico: a trajetória para resolução de eventos adversos de pacientes em uso de varfarina no sul do Brasil.....	97
8. ARTIGO 4 - O polimorfismo dos genes CYP2C9 e VKORC1 em pacientes do sistema público do município do sul do Brasil.....	115
CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	127
ANEXOS.....	129
Anexo I - Instrumento de coleta de dados – Primeira entrevista.....	131
Anexo II- Instrumento de coleta de dados para acompanhamento.....	139
Anexo III - Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa.....	141
Anexo IV - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	145
Anexo V- Carta de aprovação do projeto de pesquisa.....	147
Anexo VI - Relatório entregue a Secretaria Municipal de Saúde.....	149

1. INTRODUÇÃO

Para o tratamento de doenças relacionadas com a coagulação são utilizados anticoagulantes (ACO) e entre os ACO de uso comunitário destaca-se a varfarina (BRASIL, 2012; ANSELL et al, 2004; SCHULMAN, 2003). Este fármaco apresenta janela terapêutica estreita, grande variabilidade de resposta terapêutica, elevada frequência de interações alimentares e medicamentosas (ANSELL et al, 2004; GUYATT et al, 2012; BONATE et al, 2016).

No Brasil há poucos dados sobre a dispensação deste medicamento. Contudo a prevalência de fibrilação atrial na população geral é estimada entre 0,4% e 1%, (ZIMERMAN et al, 2009). Já a trombose venosa apresenta incidência de 0,6 casos por 1.000 habitantes/ano (MAFFEI et al, 2002). Para estas doenças a varfarina é o tratamento comunitário prioritário (GUIMARÃES e ZAGO, 2007; BRASIL, 2012). Além disso, estima-se que seu uso se eleve, considerando o aumento da expectativa de vida, e o fato das doenças para as quais a varfarina é prescrita acometerem principalmente os idosos (FELDSTEINS et al, 2006).

O uso de varfarina apresenta algumas particularidades que devem ser consideradas. Estudo realizado por Howard e colaboradores (2007) indica que a varfarina está entre os medicamentos associados com admissões hospitalares preveníveis. Budnitz e colaboradores (2011) complementam afirmando que dois terços das hospitalizações de idosos nos Estados Unidos (2007-2009) estão relacionadas com uso de medicamentos, dentre os quais se destacam a varfarina. Já no estudo de Schulman (2003) a varfarina foi responsável por 50% das internações, principalmente devido à hemorragia, com incidência de 0,5 e 4,2% para hemorragia intracraniana e de 2 a 24% para episódios menores de sangramento.

Além dos eventos adversos, a varfarina está entre os fármacos com maior número de interações medicamentosas (JACOBS, 2008; BONATE *et al*, 2016), a maioria com importância clínica (GAGNE et al, 2008). Kotirum e colaboradores (2007) verificaram que 83,6% dos pacientes usuários de varfarina apresentam, pelo menos, uma interação medicamentosa com este medicamento.

Além das interações com medicamentos a atividade anticoagulante depende do consumo de determinados grupos de alimentos, com destaque aos ricos em vitamina K (PENNING-VAN *et al*, 2002; ELHATTON, 2009; ASSIS *et al*, 2012). Diante destes fatores de risco para Timi (1988) o tratamento de populações de baixo nível socioeconômico com varfarina tem sido visto como um desafio, justificado pela baixa adesão ao tratamento, agravado nos casos em que existe dificuldade geográfica de acesso ao local de atendimento.

A prevenção da ocorrência de eventos adversos envolvendo a varfarina é uma prioridade para a segurança do paciente, devido à potencialidade de causar danos (ISMP, 2010). E a efetividade da mesma pode estar relacionada com vários fatores como: interações com medicamentos e alimentos, eventos adversos e polimorfismos genético. O sucesso terapêutico está condicionado ao seguimento das orientações e ao acompanhamento clínico e laboratorial. Destaca-se que a efetividade da varfarina, muitas vezes torna-se comprometida em função da baixa resolutividade no nível primário de saúde brasileiro, que sobrecarrega o nível secundário e terciário (PAIM *et al*, 2011).

De forma complementar, no Brasil, nas buscas realizadas, foram encontrados poucos estudos publicados que relatem uso de anticoagulantes em pacientes internados (CASTRO e HEINECK, 2012; MERLI *et al*, 2015). Já o acompanhamento ambulatorial de pacientes em uso de varfarina foi observado em estudos de coorte que avaliaram as complicações decorrentes de tratamento, realizados em ambulatório de anticoagulados (LEIRA *et al*, 2012; SANTOS *et al*, 2006; CRESSMAN *et al*, 2015; HALLINEN *et al*, 2014).

2. OBJETIVO GERAL E ESPECÍFICOS

2.1 Objetivo Geral

- Estimar a incidência de eventos adversos relacionados ao uso de varfarina e descrever o itinerário do usuário pelo sistema público de saúde para resolução dos problemas.

2.2 Objetivos Específicos

- ✓ Estimar a incidência de eventos adversos em pacientes da atenção primária a saúde em uso de varfarina e os fatores relacionados a estes eventos e estimar o tempo em que permaneceram na faixa terapêutica.
- ✓ Avaliar as interações medicamentosas de usuários de varfarina e relacionar com a ocorrência de eventos adversos.
- ✓ Descrever o itinerário terapêutico de pacientes do setor público de saúde para a resolução de eventos adversos decorrentes do uso de varfarina.
- ✓ Identificar a ocorrência de polimorfismo genético aos genes CYP2C9 e VKORC1 em pacientes da atenção primária a saúde em uso de varfarina e os desfechos relacionados ao polimorfismo.

3. REFERENCIAL TEÓRICO

O anticoagulante ideal é aquele que demonstra as seguintes características: efetividade na prevenção e no tratamento de eventos tromboembólicos; segurança, quando utilizado concomitantemente com terapêutica fibrinolítica ou com antagonistas da glicoproteína IIb/IIIa, em pacientes com doenças coronárias agudas; administrações repartidas por uma ou duas administrações diárias, em regime de dosagem padronizado; administrações por via oral ou parenteral; inexistência da obrigação da monitorização rotineira da coagulação (SILVA, 2012).

Na terapêutica anticoagulante oral (ACO) destacam-se os antagonistas da vitamina K, que apresentam como característica: lento início de ação, estreita margem terapêutica, metabolismo variável, potenciais interações medicamento-alimento e medicamento-medicamento e risco de hemorragias (ANSELL *et al.*, 2004; GUYATT *et al.*, 2012; BONATE *et al.*, 2016).

A variabilidade da resposta ao ACO, no entanto, relaciona-se a múltiplos fatores como: farmacocinéticos (relacionados aos mecanismos de absorção e excreção), farmacodinâmicos (diferenças nas concentrações plasmáticas do fármaco e seu efeito), bem como a não adesão, as variações dietéticas, além de casos de resistência hereditária ou adquirida (LIMA, 2008; KEELING *et al.*, 2011).

Entre os anticoagulantes destaca-se a varfarina, para o qual se exige dose inicial individualizada para o seu uso (EZEKOWITZ *et al.*, 2004; ANSELL *et al.*, 2004), uma vez que o aumento do efeito anticoagulante pode ocasionar sangramento e a inibição da sua ação eleva o risco de eventos trombóticos (ANSELL *et al.*, 2004).

A dose de manutenção de varfarina deve ser ajustada de acordo com a Razão Normalizada Internacional (INR), que varia entre 2,5 e 10mg/dia (AMON *et al.*, 2004). No indivíduo que não faz uso de terapia anticoagulante o valor de INR é igual a um. Contudo, quando o paciente inicia o uso de ACO, a monitorização do INR deve ser realizada diariamente, até seus resultados manterem-se no intervalo terapêutico por, pelo menos, dois dias consecutivos. Atingido o valor pretendido, a monitorização deverá ocorrer duas vezes por semana durante duas semanas, posteriormente uma vez por semana durante um

ou dois meses. Se o INR permanecer estável o controle deve ser efetuado uma ou duas vezes por mês (BARREIRA *et al.*, 2004). Esta monitorização é importante, pois o risco de eventos tromboembólicos aumenta quando o INR apresenta valores inferiores ao alvo terapêutico, já valores superiores indicam risco aumentado de hemorragias (OAKE *et al.*, 2008). No Quadro 1 são apresentados os INR recomendados por indicação ao uso de varfarina.

Quadro 1 – Demonstração das faixas terapêuticas do INR recomendado por indicação do uso de varfarina

<i>Indicação</i>	<i>INR alvo</i>
Profilaxia de tromboembolismo venoso	2,0-3,0
Tratamento de tromboembolismo venoso	
Profilaxia de embolismo pulmonar	
Prevenção de embolismo sistêmico	
Válvulas protéticas mecânicas	2,5-3,5
Válvulas mecânicas na posição aórtica	2,0-3,0

HIRSCH *et al.*, 2001.

3.1 Indicações

As indicações da varfarina incluem: a) prevenção primária de tromboembolismo na fibrilação atrial (FA) e em pacientes com próteses cardíacas; b) prevenção secundária de tromboembolismo venoso e da síndrome coronariana aguda. Além destas, outras indicações para o uso deste medicamento são: embolia arterial sistêmica, o acidente vascular cerebral, o infarto recorrente e a retrombose em pacientes submetidos à embolectomia ou trombectomia arterial, arterioplastias, endarterectomias e enxertos arteriais e venosos (ANSELL *et al.*, 2004; SCHULMAN, 2003). Além destas, doença valvular mitral; doença valvular aórtica; próteses biológicas; próteses mecânicas;

cardiomiopatia dilatada; síndrome coronária aguda; fibrilação auricular sem valvulopatia; cardioconversão; doença arterial periférica aguda (SILVA, 2012; LEITE *et al.* 2005).

3.2 Farmacocinética

Absorção

Completamente absorvida por via oral; o pico do efeito anticoagulante da varfarina geralmente ocorre dentro de 72 a 96 horas. A varfarina pode ter absorção reduzida quando administrada concomitante com alimentos. A concentração sanguínea máxima é observada uma hora após sua ingestão (MICROMEDEX, 2016; RANG *et al.*, 2012).

Distribuição

A varfarina é 99% ligada às proteínas do plasma. O volume de distribuição (Vd) é de 0,14 L / kg . Além disso, o Vd aparente é semelhante com doses únicas via endovenosa ou oral (MICROMEDEX, 2016; RANG *et al.*, 2012).

Biotransformação e eliminação

A varfarina é uma mistura racêmica de enantiômeros anticoagulantes R e S, sendo o último, cinco vezes mais potente que o primeiro. A S-varfarina é transformada em metabólitos inativos pela isoenzima CYP2C9, enquanto a R- varfarina é transformada pelas CYP1A2, CYP2C19 e CYP3A4 (SWEENEY *et al.*, 2006).

A metabolização ocorre no fígado, metabolizada principalmente por enzimas microsossomais do citocromo P450 hepáticas, incluindo CYP2C9 (isoenzima primário), CYP2C19, CYP2C8, CYP2C18, CYP1A2 e CYP3A4 em metabólitos inativos hidroxilados. Nos estudos, até 92 % de varfarina radiomarcada administrada por via oral foi recuperada na urina, de forma inalterada (MICROMEDEX, 2016; GOODMAN e GILMAN, 2012).

Após uma dose de varfarina, o tempo de meia-vida terminal é de cerca de 1 semana, com uma meia-vida média efetiva de 40 h. A meia-vida do R- enantiômero de varfarina

(37-89 h) é mais longo do que a meia-vida do enantiómero S (21 a 43 h) (MICROMEDEX, 2016; RANG et al, 2012).

3.3 Farmacodinâmica

A ação antitrombótica dos ACO é tradicionalmente atribuída ao seu papel anticoagulante, que é mediado pela redução da atividade de quatro fatores de coagulação (II, VII, IX e X). Por estes motivos, a variabilidade da resposta à terapêutica ACO é muito elevada, tanto em nível inter-individual, quanto intra-individual, sendo necessário recorrer a um controle regular para assegurar níveis de hipocoagulação nos limites recomendados (MICROMEDEX, 2016; RANG et al, 2012).

Esse fármaco atua como um antagonista da vitamina K, inibindo redutases envolvidas na síntese de hidroquinona a partir do epóxido, particularmente a epóxido-redutase. A inibição da conversão cíclica da vitamina K induz a produção e a secreção hepática de proteínas descarboxiladas ou parcialmente carboxiladas, que apresentam 10 a 40% da atividade biológica normal (MICROMEDEX, 2016; GOODMAN e GILMAN, 2012).

A varfarina tem efeito variável sobre a atividade de moléculas plenamente carboxiladas na circulação, com diminuição de 30 a 50% na quantidade total dos fatores II, VII, IX e X. Por conseguinte, o tempo necessário para que a atividade de cada fator plasmático alcance um novo estado de equilíbrio dinâmico após o início da terapia, ou ao seu ajuste, depende da taxa de depuração individual. Considerando que a meia-vida de alguns fatores de coagulação, como a do fator II (59 horas), é longa, o efeito antitrombótico pleno após a instituição da terapia com varfarina só é atingido após alguns dias, apesar de o tempo de protrombina (TP) aumentar logo após sua administração, em virtude da redução rápida de fatores com uma meia-vida menor, em especial, o fator VII (6 horas) (MICROMEDEX, 2016; GOODMAN e GILMAN, 2012).

3.4 Precauções e contraindicações

O efeito dos anticoagulantes pode ser potencializado em: alterações hepáticas, febre, alguns tipos de câncer, insuficiência cardíaca, hipertiroidismo e hipotiroidismo. As hepatopatias contribuem para a redução do metabolismo da varfarina, resultando em níveis mais elevados do fármaco livre. Por sua vez, o hipertiroidismo promove o aumento do metabolismo dos fatores de coagulação, aumentando assim os efeitos da varfarina (DOMENECH, 2003).

Constituem contraindicações absolutas para terapêutica com ACO a existência de diátese hemorrágica, hemorragia digestiva alta, retinopatia hemorrágica, acidente vascular cerebral hemorrágico e estado gestacional. Além disso, são consideradas contraindicações relativas: hepatopatias crônicas, alcoolismo, idade avançada, alterações mentais, úlcera péptica, insuficiência renal e esteatorreia (LEVINE *et al.*, 2004; JACOBS, 2008).

3.5 Fatores de risco para eventos adversos decorrentes do uso de varfarina

Segundo estudo de Lourenço *et al.* (1997), alguns fatores de risco para sangramentos são: gênero feminino, instabilidade do INR no início do tratamento, idade avançada, presença de doenças concomitantes e tabagismo. Ezekowitz *et al.* (2003) complementam com insuficiência hepática e desnutrição. Além de polimorfismo e insuficiência renal (DOMENECH, 2003).

Estudo demonstra que a idade avançada está associada com uma menor possibilidade de manter a varfarina em concentrações terapêuticas, sendo que a dose de varfarina deveria ser reduzida em 8% a 17% para cada década de vida (SIGURET *et al.*, 2005). A idade avançada pode ser considerada um fator de risco trombótico e hemorrágico (SÁ *et al.*, 2012), sendo que a prevalência de Fibrilação Atrial (FA) aumenta significativamente com a idade, de 5% nas pessoas com 65 anos ou mais para cerca de 10% naqueles com idade superior a 80 anos (EBADI *et al.*, 2009). Além disso, são fatores de risco associados aos distúrbios tromboembólicos arteriais as alterações na parede do vaso (arteriosclerose), hipertensão, tabagismo, diabetes e dislipidemia (SOARES *et al.*, 2011). Nathisuwan (2011), destacam o tabagismo como fator de risco o qual está associado ao aumento de 12,13% nas doses de varfarina utilizadas pelos pacientes pesquisados.

O maior risco de sangramento em um indivíduo ao usar varfarina aparece nos primeiros 30 dias após o início da terapia, que pode estar relacionado em parte à incerteza sobre a dose de varfarina necessária (GOMES, 2013). Vários protocolos para iniciar o uso de varfarina têm sido desenvolvidos na tentativa de reduzir o risco de tromboembolismo e complicações hemorrágicas durante as primeiras semanas de terapia (TAIT *et al.*, 1998).

3.5.1 Escore de CHA2DS2-VASc

O escore CHA2DS2-Vasc avalia o risco de eventos tromboembólicos. Este escore quantifica o risco considerando os seguintes fatores: insuficiência cardíaca, hipertensão, idade maior ou igual a 75 anos, diabetes *mellitus*, Acidente Vascular Cerebral (AVC) prévio, gênero (se feminino). Para cada fator que o paciente apresenta é atribuída uma pontuação: a) 1 ponto = insuficiência cardíaca, hipertensão arterial sistêmica, diabetes, doença vascular (infarto do miocárdio prévio, placa aórtica, doença arterial periférica); idade entre 65-74 e gênero feminino. b) 2 pontos = idade ≥ 75 anos e história prévia de AVC. Considera-se alto risco o paciente com quatro ou mais pontos e baixo risco de um a três pontos (CHA2DS2 VASc Score, 2016; CORREA, 2012).

Segundo o estudo de Jover *et al.* (2012) pontuação elevada obtida com o instrumento de CHA2DS2-VASc, aumenta o risco para evento adverso ou morte. Entre os pacientes classificados como de risco alto, em um acompanhamento de 2,5 anos, 109 pacientes apresentaram evento cardiovascular adverso, 80 pacientes tiveram sangramentos, 101 pacientes morreram, sendo 30 destes com resultado de morte vascular e 9 após algum evento hemorrágico.

Em pacientes com FA com apenas um fator de risco adicional ao AVC (isto é CHA2DS2-VASc = 1 em homens ou 2 no gênero feminino), as taxas de eventos adversos maiores (AVC, eventos tromboembólicos sistêmico, mortalidade) foram elevadas.

3.6 Uso de medicamentos associados à varfarina

No estudo de Rohrbacher *et al.* (2013) observou-se que os medicamentos mais utilizados concomitantemente com a varfarina foram: antiagregante plaquetário (34%),

seguido pelo paracetamol (9%), diclofenaco (6%), outros medicamentos (45%) e nenhum medicamento (6%).

Pacientes com FA citam uso de varfarina associado com: β -bloqueadores, digoxina, diltiazem, verapamil e antiarrítmicos, segundo estudo realizado nos Estados Unidos entre Outubro de 1999 e Setembro de 2003, por meio do acesso ao Nacional de Doenças *IMS Health e Therapeutic Index* (Plymouth Meeting, PA) (NANCY, 2007).

3.7 Interações medicamentosas

Entre medicamentos

Kotirum *et al.* (2007), verificaram que 83,6% dos pacientes usuários de varfarina apresentam, pelo menos, uma interação medicamentosa. Estes dados são complementados por estudo de Gagne *et al.* (2008), que relaciona este medicamento ao maior número de interações de importância clínica.

Muitos medicamentos interagem com a varfarina potencializando ou reduzindo seu efeito. Essas interações podem acometer cerca de dois terços dos usuários de varfarina, aumentando o risco de eventos adversos e de danos relacionados com os mesmos, sendo classificadas, em sua maioria, como graves e moderadas (PENNING-VAN *et al.*, 2007). Entre os medicamentos que interagem e potencializam o efeito anticoagulante estão: paracetamol, álcool, amiodarona, andrógenos, ácido acetilsalicílico, anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), cefalosporinas, cimetidina, ciprofloxacina, eritromicina, estatinas, fenitoína, fibratos, fluconazol, fluoxetina, heparina, hormônio tireoidiano, indometacina, isoniazida, itraconazol, metronidazol, norfloxacin, omeprazol, propranolol, sulfametoxazol-trimetoprim, sulfoniluréias, tetraciclina e vacina para influenza. Por outro lado, alguns produtos diminuem o efeito anticoagulante, como: azatioprina, barbitúricos, carbamazepina, ciclosporina, clordiazepóxido, colestiramina, estrógenos, rifampicina e sucralfato (KOTIRUM *et al.*, 2007; TATRO, 2014; MICROMEDEX, 2016).

Pacientes que receberam quinolonas associada com varfarina tiveram valores de INR acima do ponto de corte de 3,5 no mesmo mês do início da antibioticoterapia, sugerindo potencialização do efeito da varfarina induzida por medicamentos. Ainda, os AINEs e os anti-úlcerosos mostraram alterar o INR (NJOVANE *et al.*, 2013).

Uma revisão sistemática sobre varfarina e interações com outros fármacos recomenda cautela na prescrição de antibióticos devido a possíveis mudanças na resposta hematológica (HOLBROOK, 2005). Entre as classes de antibióticos mais relacionadas com interação destaca-se: fluoroquinolonas, macrolídeos, tetraciclina e penicilinas (WITTKOWSKY *et al.*, 2004). Outra pesquisa aponta que uso de varfarina com antibióticos provoca aumento significativo do INR, com destaque para amoxicilina, azitromicina, ciprofloxacina, levofloxacina e moxifloxacina (GHASWALLA, 2012). Um estudo realizado no sul do Brasil com pacientes hospitalizados em uso de varfarina observou pelo menos uma interação medicamentosa em potencial grave ou moderada por paciente, com média de 3,6. As interações mais observadas foram com enoxaparina (32,2%), sinvastatina (27,6%), omeprazol (22,5%) e tramadol (21,5%) (CASTRO e HEINECK, 2012). Os pacientes com mais de 4 interações potenciais com varfarina apresentaram risco aumentado de valores de INR acima da faixa terapêutica recomendada (INR > 3, RR = 1,53, CI 95% 1,10–2,13; INR > 5, RR = 3,00, CI 95% 1,59–5,7). Já pesquisa de Benhamoua *et al.* (2009) apontaram como as interações mais frequentes com: paracetamol (44%); antibióticos (8%), inibidores da bomba de próton (32%) e amiodarona (4%).

Gavronski *et al.* (2012), realizaram uma análise de interações potenciais da varfarina em pacientes ambulatoriais da Estônia. Foram acompanhados 203.646 pacientes e observou-se que mais da metade (57%) destes estavam expostos a potenciais interações com a varfarina, com número médio 1 a 5 de interações/paciente. Os medicamentos mais comuns que interagiram com a varfarina foram: os AINEs (14%), seguido de sinvastatina (9%), amiodarona (7%), propafenona (5%), alopurinol (4%) e amitriptilina (4%).

Estudo aponta que cerca de 70% das interações com varfarina estão associados com um aumento dos seus efeitos e apenas 15% são relatados por reduzir o seu efeito (HOLBROOK, 2005). E a interação de varfarina com outros fármacos pode ser a principal causa de sangramentos. Narum *et al.* (2011) verificaram que em 289 sangramento relatados na Noruega em mais de 50% dos casos, os pacientes utilizam medicamentos com potencial para aumentar o efeito anticoagulante. Destaca-se, ainda, que o aumento de risco de sangramento está associado, na maioria dos casos, ao uso de AINEs (KOTIRUM *et al.* 2007; VITRY *et al.* 2011).

Em pesquisa com idosos brasileiros a varfarina foi o fármaco mais comumente envolvido com interação medicamentosa (37% dos casos) (OBRELI-NETO *et al.*, 2012). Considerando as interações que estão suscetíveis os pacientes que fazem uso de varfarina, os profissionais devem estar familiarizados com a farmacologia, farmacocinética e interações medicamentosas de cada medicamento utilizado em associação nos paciente anticoagulados (WITTKOWSKY, 2004).

Quando uma potencial interação com varfarina for identificada, devem ser tomadas medidas para evitar alterações na coagulação, mantendo os valores de INR dentro da faixa terapêutica para minimizar o risco de eventos adversos ocasionados pela interação. Sendo que interações medicamentosas graves exigem monitorização frequente e possíveis mudanças na dose da varfarina ou terapia medicamentosa concomitante (ZHONG *et al.*, 2011).

Alimentos

Além das interações com medicamentos, estudos revelam que um consumo excessivo de alimentos com elevado teor de vitamina K pode gerar risco de hipercoagulação e de resistência aos anticoagulantes, antagonistas da vitamina K (BOUGET *et al.*, 2007).

Diante disso, no tratamento com anticoagulantes orais, os indivíduos devem ter uma ingestão equilibrada e constante de vitamina K. A maioria dos estudos considera a ingestão de 1µg/kg de peso por dia, a quantidade mais segura e adequada (LIMA, 2008; ELHATTON, 2009). Estudo de Karlson *et al.* (1986) considera que o consumo constante desta quantidade não afeta significativamente os valores neste exame, mas a administração contínua de doses superiores de vitamina K resultam em alterações no TP. E que os níveis plasmáticos de vitamina K podem ser estabilizados dentro de alguns dias, quando ocorre uma baixa ingestão de vitamina K (FERLAND *et al.*, 1993).

É possível que uma variação na ingestão de vitamina K seja responsável pela variabilidade intra-individual na resposta anticoagulante a varfarina. Além disso, uma alimentação rica em gordura também pode ser um fator determinante na alteração da coagulação sanguínea do paciente, conseqüentemente ao seu efeito sobre a absorção de

vitamina K (KHAN et al, 2004). Existem estudos clínicos que avaliaram os efeitos da ingestão de vitamina K nos parâmetros de coagulação (INR) em pacientes em uso de anticoagulantes e concluíram que o consumo excessivo e irregular de alimentos ricos em vitamina K influenciam na coagulação de usuários de varfarina, aumentando os riscos de sangramento (SCHURGES, 2004; KARLSON, 1986, CHANG, 2014).

De um modo geral leites e queijos não são considerados fontes de vitamina K. Os peixes, cereais e grão são considerados fontes moderadas. As frutas cítricas apresentam baixo teor de vitamina K, sendo o kiwi, o abacate, ameixa seca, o figo, a amora silvestre, *blueberries* e as uvas aquelas que apresentam um teor mais elevado. Algumas oleaginosas, como as nozes e o caju, têm teores significativos de vitamina K. Outro exemplo de detentores de quantidades elevadas de vitamina K são os grãos de café. As maiores fontes encontram-se no grupo dos vegetais folhosos, sendo exemplo espinafre, brócolis e alfaces (KLACK *et al.*, 2006. SHEARER *et al.*, 1996).

Um estudo de ingestão de vitamina K em uma amostra nacional de idosos britânicos demonstrou que 59% têm um consumo inferior a 1g/kg/dia (THANE *et al.*, 2002). Já na China, pesquisa buscou estimar o teor de vitamina K dos alimentos e observou que o espinafre apresentou o maior teor de vitamina K, enquanto quiabo e aipo chineses apresentam o menor, sendo que não existe perda significativa de vitamina K com o cozimento dos alimentos (DAMON, 2005).

Em estudo Khan *et al.* (2004) verificaram a influência de mudanças na dieta de ingestão de vitamina K sobre o INR, e concluiu que a influência da vitamina K pode ser maior em pacientes sem controle de INR. É possível que a instabilidade de controle de anticoagulação em usuários crônicos de varfarina pode ser atribuível tanto a uma baixa ingestão dietética como a ingestão variável de vitamina K.

Contudo, restringir a ingestão de vitamina K para melhorar a estabilidade da terapia anticoagulante não parece ser a melhor opção, o que se busca para o paciente anticoagulado é um consumo constante de vitamina K, considerando que o não consumo destes alimentos pode desencadear carências de outros nutrientes (GUIDELINE, 2015). Verifica-se que o aconselhamento ao paciente em uso de varfarina quanto a manter a ingestão dietética de

vitamina K equilibrada pode auxiliar na resposta mais estável da anticoagulação (ASSIS *et al.*, 2012; CHANG, 2014).

Em estudo com 120 pacientes em uso crônico de anticoagulantes orais de um ambulatório de referência em Porto Alegre-RS apenas 31,7% possuíam conhecimento satisfatório sobre essa interferência (HENN *et al.*, 2008).

A administração exógena de vitamina K pode antagonizar o efeito anticoagulante da varfarina, levando a uma diminuição na INR. Portanto, é muito importante para o médico estar ciente da possibilidade de interação da varfarina com alimentos e possíveis eventos de sangramento. Como a alimentação é um fator que sabidamente interage com a varfarina, é essencial que os profissionais de saúde também estejam cientes do seu potencial de interação (TSUNG, 2007).

A interação da vitamina E com a varfarina ainda não está totalmente esclarecida. Corrigan (2012) realizou um estudo, que conclui que a vitamina E potencializa o efeito da varfarina, o que se verifica com um aumento do INR. Contudo, outro estudo não demonstrou relação entre a variação do INR e o consumo de vitamina E em usuários de ACO (BOUGET *et al.*, 2007).

3.8 Adesão ao tratamento medicamentoso

Entre os métodos indiretos utilizados para avaliação da adesão cita-se a Escala de Adesão Terapêutica de Morisky de Oito Itens – *8-item Morisky Medication Adherence Scale* (MMAS-8) (OLIVEIRA *et al.*, 2012; MORISKY *et al.*, 2008; WANG *et al.*, 2013; MAYET *et al.*, 2015). Este instrumento foi validado e traduzido para avaliar a adesão ao tratamento em hipertensos (OLIVEIRA *et al.*, 2012; MORISKY *et al.*, 2008), porém outros estudos utilizaram esta escala para verificar a adesão ao tratamento de paciente em uso de varfarina (WANG *et al.*, 2013 e MAYET *et al.*, 2015). A MMAS-8 –é um questionário validado, que utiliza oito perguntas e, a partir das respostas, os pacientes são classificados como tendo: *alta adesão, adesão moderada e baixa adesão*.

Para a eficácia da terapia farmacológica é fundamental o conhecimento sobre o uso dos medicamentos e a adesão ao tratamento (MANSOOR *et al.*, 2006). A estabilização do INR não é uma ação facilmente alcançada na clínica, o que requer abordagem nutricional,

identificação de interações medicamentosas, e estímulo à adesão (ANSELL *et al.*, 2008; MARTINS *et al.*, 2011).

Estudo com varfarina demonstrou que mais de 30% dos pacientes referiram dificuldade na adesão ao tratamento devido a problemas socioeconômicos, a perda de um dia de trabalho para aquisição do medicamento e a permanência prolongada no laboratório para realização e recebimento do resultado do INR (CAMPANILIL *et al.*, 2008).

Em relação aos fatores agravantes e ou favoráveis para a não adesão citam-se: esquecimento (38%), dificuldade para autoadministração dos medicamentos (14%), não compreensão sobre o tratamento anticoagulante (12%), dificuldade em acessar o ambulatório (10%), não entendimento da forma de utilização dos demais medicamentos em uso (8%), paciente prefere não tomar os medicamentos (4%), analfabetismo (4%), não administração da varfarina durante internação ocorrida no intervalo entre encontros (4%), não utilização dos demais medicamentos com indicação de uso crônico devido à indisponibilidade na Unidade Básica de Saúde de referência (2%), relato de inexistência de apoio familiar no uso dos medicamentos (2%), alterações drásticas nos hábitos alimentares (2%) (GROIA *et al.*, 2015). Fatores estes que foram apontados em outros estudos com população idosa (ROZENFELD, 2003; SCHOUWS *et al.*, 2009).

Estudo brasileiro buscou verificar a flutuação do INR em pacientes com terapia de anticoagulação com varfarina e identificar fatores associados ao controle adequado dos níveis de anticoagulação oral, verificando o conhecimento e a percepção dos pacientes relacionados à terapêutica empregada. Segundo a avaliação realizada utilizando o teste de Morisky, de quatro questões, 64,0% relataram uso regular do medicamento, respeitando horários e dose. O uso regular foi comprovado pelo exame de INR em 54,0% dos casos (ESMERIO *et al.*, 2009).

A adesão tem associação com conhecimento sobre a terapia farmacológica. Estudo com 65 pacientes internados na enfermaria do Hospital da Cruz Vermelha Brasileira em Curitiba/PR entre setembro de 2012 e março de 2013, aponta que usuários de varfarina, em geral, possuem pouco conhecimento sobre seu tratamento (ROHRBACHER *et al.*, 2013).

3.9 Características dos pacientes em uso de varfarina

Quanto ao gênero, alguns estudos mostraram o predomínio do masculino (SANTOS *et al.*, 2006; TORN *et al.*, 2005) e outros do feminino (NADAR 2003; HENN, 2008). Vários estudos (LIP *et al.*, 2002; FREIXA, 2003; SANTOS, 2006; KIMMEL, 2007) observaram que o uso de varfarina é maior entre idosos. Na prática clínica esta variável é relevante, pois a idade avançada está associada com uma menor possibilidade de manter a varfarina em doses terapêuticas, sendo que a dose de varfarina deveria ser diminuída de 8% a 17% para cada década de vida (SIGURET *et al.*, 2005).

Um estudo realizado com 69 pacientes internados na enfermaria de um hospital-escola de Curitiba-PR avaliou o perfil socioeconômico e conhecimento sobre o tratamento e verificou-se que o principal motivo para a utilização da varfarina foi relacionado à doença cardíaca (49%) (ROHRCHACHER *et al.*, 2013). De forma semelhante, pesquisa com 141 pacientes idosos, anticoagulados com varfarina durante o período de 2006-2007, avaliou as características demográficas e clínicas e verificou a fibrilação como o principal diagnóstico para o uso de anticoagulantes, e a combinação de insuficiência cardíaca e hipertensão arterial foram as comorbidades mais associadas. A maioria dos usuários utilizava 5 ou mais medicamentos, além da varfarina (80,9%) (LAÍNEZ-SÁNCHEZ; VILLALOBOS-MASÍS, 2011).

No estudo de Pelegrino *et al.* (2010) foi constatada como a principal indicação a prótese cardíaca metálica (50,0%) seguida da FA (32,8%) e outras indicações (17,2%) entre elas: trombo cardíaco, tromboembolismo pulmonar, acidente vascular encefálico, infarto agudo do miocárdio, marcapasso cardíaco, trombose venosa profunda e miocardiopatia chagásica. As doenças mais relatadas pelos pacientes foram hipertensão arterial, arritmias cardíacas e doença arterial coronariana. Em decorrência dessas comorbidades, estes pacientes utilizam outros medicamentos em associação, sendo os principais os anti-hipertensivos e diuréticos.

Em estudo retrospectivo realizado em clínicas especializadas em varfarina da África do Sul por um período de 12 meses com atendimento de 119 pacientes, FA foi a indicação mais comum para uso de varfarina e a hipertensão foi a condição crônica concomitante mais comum (NJOVANE *et al.*, 2013).

Para Pelegrino *et al.* (2010) as doses médias de varfarina foram de 31,1 mg, variando de 7,5 a 105 mg/semana. Segundo Schulman (2003), a presença de fatores como insuficiência hepática, idade avançada, desnutrição e risco de sangramento elevado determinam o uso de doses iniciais baixas, de 1-5 mg/dia, durante 2 a 4 dias e de manutenção entre 2,5 e 10 mg/dia.

As dosagens ideais para iniciar a terapia com varfarina para tromboembolismo venoso agudo ambulatorial permanecem controversas. Embora Ensaio Clínico Randomizado tenha demonstrado a eficácia do uso inicial de 10 mg, alguns clínicos continuam relutantes em usar esta dose devido ao potencial de aumento de hemorragias (MONKMAN, 2009).

Um estudo observacional prospectivo de coorte de 530 pacientes de cuidados primários que estavam recebendo anticoagulação oral a longo prazo, observou-se que a arritmia cardíaca (55%), doença valvar cardíaca e doença tromboembólica venosa (30%) representaram as indicações mais comuns de anticoagulação oral (BENHAMOUA, 2009). Dados semelhantes foram encontrados no estudo de Ouirke *et al.*, (2007).

3.10 Farmacogenética

Outros fatores que influenciam na resposta da varfarina são os genéticos. O sistema do citocromo P450 e a vitamina K epóxido reductase da subunidade 1 do complexo desempenham um papel chave no metabolismo da varfarina. A elevada frequência dos alelos CYP2C9*2 e CYP2C9*3 e de VKORC1 *2, *3 e *4, considerados como polimorfismos, estão associados com a diminuição da dose necessária de varfarina (TUSHAR *et al.*, 2015).

As variantes genéticas do VKORC1 e citocromo P450 (CYP)2C9 tem grande contribuição para as variações inter-individuais nas necessidades da dose de varfarina, afetando sua farmacodinâmica e farmacocinética, respectivamente (WADELIUS *et al.*, 2007; CAVALLARI *et al.*, 2011). Estes genótipos, juntamente com fatores ambientais, explicam dois terços da variabilidade interindividual de resposta a varfarina (SCONCE *et al.*, 2005; WADELIUS *et al.*, 2007). Estima-se que a contribuição de VKORC1 para a variação na dose necessária seja maior (aproximadamente 30%) que a contribuição do

CYP2C9 (normalmente, entre 10% e 15%) (LEUNG *et al.*, 2002; SCHALEKAMP *et al.*, 2004).

Em especial sobre o polimorfismo, vale ressaltar que o conhecimento da farmacogenética da varfarina poderia auxiliar os médicos a predizerem a dose terapêutica de cada paciente, diminuindo assim o risco de hemorragia no início do tratamento (GAGE *et al.*, 2004).

3.11 Reações adversas

As complicações mais importantes e frequentes que podem ocorrer com o uso de ACO são as hemorragias, que podem ser prevenidas com monitorização do INR. Estudos prospectivos, que avaliam complicações hemorrágicas da anticoagulação oral, mostraram frequência de sangramentos, classificados como maiores de 0,4 a 12%. Outros efeitos que podem ocorrer: necrose de pele e subcutânea, que está presente em cerca de 0,01 a 0,1%. Outras reações adversas incluem reações de hipersensibilidade, icterícia colestática, hepatite, vasculites, náuseas e vômitos, diarreia e alopecia. Também se incluem entre as complicações o desenvolvimento de uma nova trombose ou retrombose na vigência do tratamento, o que pode ocorrer nos casos de tromboembolismo venoso, com uma frequência de 3 a 15% (POLI *et al.*, 2003; LEVINE *et al.*, 2004).

O risco de hemorragia está também relacionado com a idade (> 65 anos), com histórico de AVC ou de hemorragia gastrointestinal e ainda com situações como a insuficiência renal ou anemia. Hemorragias que ocorrem com $INR < 3,0$ estão frequentemente associadas a trauma ou doença subjacente do aparelho digestivo ou urinário (ANSELL *et al.*, 2001).

3.12 Time in Therapeutic Range (TTR)

A monitoração da coagulação sanguínea é de extrema importância para controlar a eficácia e a adesão do paciente ao tratamento com o anticoagulante (JOHNSON *et al.*, 2002). Segundo Ansell *et al.* (2008), o ideal seria que o monitoramento do TP ou INR em pacientes internados fosse diário, sendo que deveria iniciar após a segunda ou terceira dose de varfarina, até que o valor atinja a faixa terapêutica desejada, alcançando esse valor, o

INR deve ser monitorado por pelo menos dois dias consecutivos, após, de duas a três vezes na semana, adequando a dose aos valores dos resultados.

Os pacientes em início de tratamento ambulatorial com ACO devem ser monitorados semanalmente, até que o INR esteja adequado, e os pacientes estáveis devem ser avaliados a intervalos não superior a cinco ou seis semanas. Esse controle permite que muitos indivíduos sejam beneficiados com o tratamento anticoagulante, pois com isso se reduz o risco de tromboembolismo e o risco de sangramento (FIHN, 1995).

O uso de anticoagulantes é indicado para prevenir eventos tromboembólicos, contudo dosagens inapropriadas e subterapêuticas podem alterar o INR e afetar o efeito do anticoagulante resultando em complicações sérias. Diante disso, os pacientes que fazem uso dessa terapêutica necessitam um acompanhamento clínico e laboratorial rigoroso (ESMERIO *et al.*, 2009).

O TTR é um valor expresso em porcentagem, que utiliza os dados de INR coletados no acompanhamento de pacientes em uso de ACO. Para realização deste cálculo utiliza-se a metodologia e planilha validada e adaptada por Schmidt, Speckman e Ansell (2003). O TTR calcula a porcentagem de dias nos quais os valores de INR permaneceram na faixa terapêutica, que é considerada entre 2 e 3.

Nos estudos o valor do TTR variou de 49,5 a 81% (CELIK *et al.*, 2015; (BERNAITIS *et al.*, 2016), sendo que pacientes com: hipertensão, doença da artéria coronária, insuficiência cardíaca congestiva, ou hábito de fumar apresentaram níveis de TTR significativamente mais baixos do que os demais (CELIK *et al.*, 2015).

Time in Therapeutic Range (TTR) nos pacientes tratados com varfarina foi inversamente associado com a ocorrência de eventos tromboembólicos sistêmicos e de mortalidade (PROIETTI *et al.*, 2016).

Em um ambulatório multiprofissional para pacientes em tratamento com varfarina identificou-se um aumento do percentual de pacientes com INR na faixa terapêutica com o prolongamento do tempo de acompanhamento no ambulatório. Dados que também foram verificados por Dantas *et al.*, 2013.

3.13 Clínica de anticoagulação

As clínicas de anticoagulação são locais específicos para atendimento e acompanhamento de pacientes anticoagulados em uso ambulatorial. O atendimento destas clínicas é multiprofissional (médicos, farmacêuticos, enfermeiros) e a regularidade das consultas depende do paciente e do serviço.

Pacientes atendidos em clínicas de anticoagulação tendem a apresentar mais valores de INR na faixa terapêutica variando de 60 a 88% (DANTAS *et al.* 2013; POLLER *et al.*, 2012; PATEL *et al.*, 2011; MANSUR *et al.*, 2012; WONG *et al.*, 2011). Outro resultado importante relacionado com as clínicas foi a menor frequência de INRs supraterapêuticos e maior tempo na faixa terapêutica (CHILIPKO *et al.*, 2014). Um estudo observou valor de TTR mais elevado em pacientes acompanhados por farmacêutico do que os pacientes sem acompanhamento por este profissional (53,2 versus 46,5%, $p = 0,008$) (BISHOP, STREIFF, 2016).

Estudo brasileiro mostrou que 77% dos usuários relataram dificuldade em acessar o medicamento varfarina na atenção primária à saúde. Também identificou um aumento do percentual de pacientes com INR na faixa terapêutica com o prolongamento do tempo de acompanhamento no ambulatório (COSTA *et al.*, 2015).

Estes resultados também foram descritos em outros estudos que comprovam que um programa de auto-gestão da varfarina conduzido por farmacêuticos está associado a melhora na qualidade de vida dos pacientes, bem como uma redução no tempo necessário para alcançar a faixa terapêutica, mantendo nível de controle de anticoagulação semelhante a uma clínica especializada de anticoagulação (VERRET *et al.*, 2012; BLOMFIELD *et al.*, 2011). Estudo de revisão mostra que os resultados do farmacêutico na gestão do uso de terapia de anticoagulação aparecem, pelo menos igual, e às vezes superior, aos obtidos através de tratamento padrão (DONOVAN *et al.*, 2006). Além disso, o acompanhamento por farmacêutico pode resultar em menores custo de cuidados de anticoagulação e eventos adversos relacionados com a anticoagulação (14 vs 41, $p < 0,0001$), admissões hospitalares (3 vs 14, $p < 0,00001$) e busca por serviços de emergência (58 vs 134, $p < 0,00001$) (HALL *et al.*, 2011).

Uma revisão da literatura avaliou a função do farmacêutico no cuidado clínico do paciente anticoagulado, e incluiu vinte e seis estudos. O acompanhamento farmacêutico

mostrou melhorias em alguns desfechos substitutos (INR). Quando os ACO são administrados por farmacêuticos, parece haver um tempo mais curto para estabilização da terapia e uma maior percentagem de tempo no intervalo terapêutico, bem como uma diminuição da frequência de erros de medicação, maior tempo na faixa de INR terapêutico, e reduziu principais interações medicamentosas (LEE, DAVIS, KIELLY, 2016).

Apesar da melhor estrutura de acompanhamento em ambulatório especializado, o sucesso do tratamento depende também de vários fatores individuais, e devem-se identificar os motivos clínicos de subanticoagulação e hiperanticoagulação (ÁVILA *et al*, 2011). O prognóstico de pacientes em uso de ACO depende da terapêutica farmacológica e de aspectos não farmacológicos, fundamentais para o tratamento. Estes pacientes necessitam de acompanhamento constante para receber orientações sobre o autocuidado, da possibilidade de evento tromboembólico e de adesão à terapêutica empregada. A educação em saúde é uma das atribuições das equipes que trabalham com pacientes anticoagulados, para isso se faz necessário que os profissionais desenvolvam novas estratégias visando melhorar a terapia dos anticoagulados (ESMERIO *et al.*, 2009).

4. REFERÊNCIAS

AMON, L.C *et al.* Manejo ambulatorial do paciente anticoagulado. In: Duncan B, Schmidt MI, Giugliani E, editores. *Medicina ambulatorial: condutas de atenção primária baseadas em evidências*. Artmed, 2004. p. 735-43.

ANSELL, J *et al.* Managing oral anticoagulant therapy. *Chest*, v. 119, p. 22S-38S, 2001.

ANSELL, J *et al.* Pharmacology and Management of the Vitamin K Antagonists. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines, 2008.

ANSELL, 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. 204S-33S, 2004.

ASSIS, M.C.S *et al.* Does treatment guided by vitamin K in the diet alter the quality of life of anticoagulated patients? *Nutr Hosp*, v. 27, n. 4, p. 1328-1333, 2012.

ÁVILA, C.W *et al.* Adesão farmacológica ao anticoagulante oral e os fatores que influenciam na estabilidade do índice de normatização internacional. *Rev Latino-Am Enfermagem*, v. 19, n. 1, 2011.

BARREIRA, R *et al.* Monitorização da terapêutica com anticoagulantes orais – Consulta de anticoagulação vs Médico assistente. *Acta Med Port*, v. 20, n. 17, p.413-416, 2004.

BENHAMOUA, Y *et al.* Anticoagulation clinics for outpatients: A 5-year experience. *La Revue de Médecine Interne*, v. 30, n. 7, p. 567-572, 2009.

BERNAITIS, N *et al.* Quality of warfarin control in atrial fibrillation patients in South East Queensland, Australia. *Intern Med J*, 2016.

BISHOP MA, STREIFF MB. Effects of anticoagulation provider continuity on time in therapeutic range for warfarin patients. *J Thromb Thrombolysis* v. 16, n. 2, p. 1-5, 2016.

BLOOMFIELD, HE *et al.* Meta-analysis: effect of patient self-testing and self-management of long term anticoagulation on major clinical outcomes. *Ann Intern Med*, v. 154, n. 7, p. 472-82, 2011.

BONATE, PL *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 Pharmacokinetic Pharmacodyn*, v. 43, n.2, p. 123-35, 2016.

BOUGET, S *et al.* Interactions des anticoagulants oraux avec les plantes médicinales ou aliments: une revue de littérature. *Journal de Pharmacie de Belgique*, n. 3, p. 69-75, 2007.

BRASIL. Ministério da Saúde. *Portaria n° 664, de 12 de Abril de 2012*. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: Trombólise no Acidente Vascular Cerebral Isquêmico Agudo.

Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/pcdt_trombolise_avc_isq_agudo.pdf>. Acesso em: 16 jan. 2013.

BUDNITZ, DS. *et al.* Emergency hospitalizations for adverse drug events in older americans. *N Engl J Med*, v. 365, n. 21, p. 12-22, 2011.

CAMPANILIL, TCGF *et al.* Warfarina: fatores que influenciam no índice de normatização internacional. *Rev Eletr Enf*. v. 10, n. 4, p. 1066-71, 2008.

CASTRO, TA; HEINECK, I. Interventions to improve anticoagulation with warfarin. *Therapeutic drug monitoring*, v. 34, p. 209-216, 2012.

CAVALLARI, LH *et al.* Role of pharmacogenomics in the management of traditional and novel oral anticoagulants. *Pharmacotherapy*, v. 31, p. 1192–1207, 2011.

CELIK, A *et al.* The awareness, efficacy, safety, and time in therapeutic range of warfarin in the Turkish population: WARFARIN-TR. *Anatol J Cardiol*, 2015.

CHA₂DS₂-VASc Score for Atrial Fibrillations Stroke Ris. [Internet]. 2016. [acesso em 2016 mar 29]. Disponível em: <http://www.mdcalc.com/cha2ds2-vasc-score-for-atrial-fibrillation-stroke-risk/>

CHANG, CH *et al.* A practical approach to minimize the interaction of dietary vitamin K with Warfarin. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, v. 39, p. 56–60, 2014.

CHILIPKO, AA *et al.* Evaluating warfarin management by pharmacists in a community teaching hospital. *Consult Pharm*, v. 29, n. 2, p. 95-103, 2014.

CORREA, M. Artigos e Estudos Comentados. Estratificação do risco de acidente vascular cerebral em doentes com fibrilação auricular. *Rev Factores de Risco*, v. 27, p. 44-45, 2012.

CORRIGAN, J. The effect of vitamin E on warfarin-induced vitamin k deficiency. *Ann N Y Acad Sci*, v. 393, p. 361-8, 2012.

COSTA, JM *et al.* Implantação de um Ambulatório de Anticoagulação em um Hospital de Ensino: Estudo Descritivo. *Rev APS*, n. 18, v. 1, p. 64-69, 2015.

CRESSMAN AM *et al.* Socioeconomic status and risk of hemorrhage during warfarin therapy for atrial fibrillation: A population-based study. *American Heart Journal* v. 170, n. 1, 2015.

DAMON, M *et al.* Phylloquinone (vitamin K1) content of vegetables. *J Food Compost Anal*, v. 18, p. 751–758, 2005.

DANTAS, A.G *et al.* Controle da Anticoagulação em Ambulatório. *Rev Bras Cardiol*, v. 26, n. 5, p. 369-73, 2013.

DANTAS, G.C *et al.* Patients' perspectives on taking warfarin: qualitative study in family Practice. *BMC Family Practice*, v. 5, n. 15, p. 1-9, 2004.

- DOMENECH, P. Tratamiento anticoagulante con fármacos antivitaminas K. *Atencion Farmacêutica*, v. 5, n. 5, p. 289-309, 2003.
- DONOVAN, JL *et al.* Pharmacy-managed anticoagulation: assessment of in-hospital efficacy and evaluation of financial impact and community acceptance. *J Thromb Thrombolysis*, v. 22, n. 1, p. 23-30, 2006.
- EBADI, HR, *et al.* Use of anticoagulants in elderly patients: practical recommendation. *Clinical Interventions in Aging*, v. 4, p. 165-177, 2009.
- ELHATTON, M *et al.* Vitamin K Interactions with Warfarin Anticoagulation Therapy. *Heart Smart Nutrition*. 2009. Disponível em: <www.stacommunications.com/journal/pdf/cardiology>. Acesso em: 20 Mai. 2012.
- ESMERIO, FG *et al.* Uso crônico de anticoagulante oral: implicações para o controle de níveis adequados. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 93, n. 5, p. 508-512, 2009.
- EZEKOWIT, MD *et al.* The increasing need for anticoagulant therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation. *Mayo Clin Proceedings*, v. 79, n. 7, p. 904-913, 2004.
- EZEKOWITZ, MD *et al.* Anticoagulation in management of atrial fibrillation. *Curr Opin Cardiol*, v. 18, p. 26-31, 2003.
- FELDSTEIN, AC *et al.* Reducing warfarin medication interactions: an interrupted time series evaluation. *Arch Intern Med*. v. 166, n. 9, p. 1009-15, 2006.
- FERLAND, G *et al.* The vitamin K1 (phylloquinone) content of edible oils: effects of heating and light exposure. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, v. 40, p. 1869-1873, 1992.
- FIHN, SD. Aiming for safe anticoagulation. *The New England Journal of Medicine*, v. 333, n. 1, p. 54-55, 1995.
- FREIXA, R *et al.* Identificación de factores responsables de anticoagulación oral excesiva em pacientes ambulatorios con cardiopatía. *Rev Esp Cardiol*, v. 56, n. 1, p. 65-72, 2003.
- GAGE, BF *et al.* Use of pharmacogenetic and clinical factors to predict the maintenance dose of warfarin. *Thromb Haemost*, v. 91, n. 1, p. 87-94, 2004.
- GAGNE, JJV *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.
- GAVRONSKI, M *et al.* Analysis of Potential Interactions Between Warfarin and Prescriptions in Estonian Outpatients Aged 50 Years or More. *Pharm Pract (Granada)*, v. 10, n. 1, p. 9-16, 2012.
- GHASWALLA, PK *et al.* Warfarin-antibiotic interactions in older adults of an outpatient anticoagulation clinic. *Am J Geriatr Pharmacother*, v. 10, n. 6, p. 352-60, 2012.

GOMES, T *et al.* Rates of hemorrhage during warfarin therapy for atrial fibrillation. *CMAJ*, v. 185, n. 2, p. E121-7, 2013.

GOODMAN, LS *et al.* *As bases farmacológicas da terapêutica*. 12ed. Rio de Janeiro: Mc Graw Hill, 2012.

GROIA, RCS *et al.* Estratégias para promoção da adesão em um ambulatório de anticoagulação: contribuição para a efetividade do tratamento. *Rev. Bras. Farm.* v. 96, n. 2, p. 1160 – 77, 2015.

GUIDELINES AND PROTOCOLS ADVISORY COMMITTEE. Warfarin Therapy Management. 2015 Disponível em: <<http://www2.gov.bc.ca/gov/content/health/practitioner-professional-resources/bc-guidelines/warfarin-therapy>>. Acesso em 24 Mar 2016.

GUIMARÃES, J; ZAGO, AJ. Anticoagulação ambulatorial. *Revista HCPA*, v. 27, n. 1, p. 30-9, 2007.

GUYATT, GH *et al.* Executive summary: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed. American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest Journal*, v. 141, n. 2, p. 2: 7S-47S, 2012.

HALL, D *et al.* Health care expenditures and therapeutic outcomes of a pharmacist-managed anticoagulation service versus usual medical care. *Pharmacotherapy*, v. 31, n. 7, p. 686-94, 2011.

HALLINEN T *et al.* Warfarin treatment among Finnish patients with atrial fibrillation: retrospective registry study based on primary healthcare data. *BMJ Open*. 2014; 4:e004071.

HENN, CB *et al.* Conhecimento dos pacientes sobre anticoagulação oral crônica acompanhados em ambulatórios especializados. *Rev Gaúcha Enferm*, v. 29, n. 2, p. 207-13, 2008.

HIRSCH, J *et al.* Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness and optimal therapeutic range. *Chest*, v. 119, n. 1, p. 8-21, 2001.

HOLBROOK, A *et al.* Evidence-based management of anticoagulant therapy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis. *Chest*, v. 141, n. 2, p. 152-84, 2012.

HOWARD, RL *et al.* Wich drug cause preventable admission to hospital? A systematic rewied. *Br J Clin Pharmacol.*, v. 63, n. 2, p. 136-47, 2007.

ISMP. MEDICATION INCIDENTS OCCURRING IN LONG-TERM CARE. *ISMP Canada Safety Bulletin*, v. 10, n. 9, 2010. Disponível em: <http://www.ismp-canada.org/download/safetyBulletins/ISMPCSB2010-09-MedIncidentsLTC.pdf>. Acesso em: mar. 2013.

JACOBS, LG. Warfarin pharmacology, clinical management, and evaluation of hemorrhagic risk for the elderly. *Cardiol Clin*. v. 26, n. 2, p.157-67, 2008.

- JOHNSON, D *et al.* Warfarin dose adjustments based on CYP2C9 genetic polymorphisms. *J Thromb Thrombolysis*, v. 14, p. 227-232, 2002.
- JOVER, E *et al.* Predictive value of the CHA2DS2-VASc score in atrial fibrillation patients at high risk for stroke despite oral anticoagulation. *Rev Esp Cardiol*, v. 65, n. 7, p. 627-33, 2012.
- KARLSON, B *et al.* On the influence of vitamin K-rich vegetables and wine on the effectiveness of warfarin treatment. *Acta Med Scan*, v. 220, n. 4, p. 347-50, 1986.
- KEELING, D *et al.* Guidelines on oral anticoagulation with warfarin. *British Journal of Haematology*, v. 154, p. 311-324, 2011.
- KHAN, T *et al.* Dietary vitamin K influences intra-individual variability in anticoagulant response to warfarin. *British Journal of Haematology*, v. 124, p. 348–354, 2004.
- KIMMEL, SE *et al.* The influence of patient adherence on anticoagulation control with warfarin results from the international normalized ratio adherence and genetics (IN-RANGE) Study. *Arch Intern Med*, v. 167, p. 229-35, 2007.
- KLACK, K *et al.* Vitamina K: Metabolismo, Fontes e Interação com o Anticoagulante Varfarina. *Rev Bras Reumatol*, 2006. Disponível em: <www.scielo.br/scielo.php?pid=S0482-50042006000600007>. Acesso em: 20 Abr. 2012.
- 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. 216-22, 2007.
- LAÍNEZ-SÁNCHEZ, LA *et al.* Perfil clínico de los pacientes adultos mayores anticoagulados con warfarina del Hospital Nacional de Geriatria y Gerontología: Clinical Profile of Elderly Patients on Anticoagulation with Warfarin. *Acta Med Costarric*, v. 53, n. 4, 2011.
- LEE, T; DAVIS E; KIELLY J. Clinical impact of a pharmacist-led inpatient anticoagulation service: a review on the literature. *Integrated Pharmacy Research and Practice*, v. 5, p. 53-63, 2016.
- LEIRIA TL *et al.* Warfarin and phenprocoumon: experience of an outpatient anticoagulation clinic. *Arq Brasil Cardiol*. v. 94, n. 1, p. 41-5, 2010.
- LEITE, RM *et al.* Terapia com warfarina em pacientes cardiológicos. *Rev Bras Medicina*, v. 62, n. 6, p. 246 – 249, 2005.
- LEUNG, AY *et al.* Genetic polymorphism in exon 4 of cytochrome P450 CYP2C9 may be associated with warfarin sensitivity in Chinese patients. *Blood*, v. 98, p. 2584-7, 2001.
- LEVINE, MN *et al.* Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*, v. 126, p. 287S-310S, 2004.

- LIMA, N. Varfarina: uma revisão baseada na evidência das interações alimentares e medicamentosas. *Rev Port Clin Geral*, v. 24, p. 475-82, 2008.
- LIP, GYH *et al.* Ethnic differences in patient perceptions of atrial fibrillation and anticoagulation therapy the West Birmingham atrial fibrillation project. *Stroke*, v. 33, p. 238-44, 2002.
- LOURENÇO, DM *et al.* Avaliação clínica e laboratorial de pacientes em uso de anticoagulantes orais. *Arq Bras Cardiol*, v. 68, n. 5, p. 353-6, 1997.
- MAFFEI FHA., *et al.* *Doenças Vasculares Periféricas*. 3.ed., Rio de Janeiro; Medsi, 2002.
- MANSOOR, LE *et al.* Medicines information and adherence in HIV/AIDS patients. *J Clin Pharm Ther*, v. 31, n. 1, p. 7-15, 2006.
- MANSUR, AP *et al.* Warfarin doses for anticoagulation therapy in elderly patients with chronic atrial fibrillation. *Clinics*, v. 67, n. 6, p. 543-6, 2012.
- MARTINS, MAP *et al.* Warfarin drug interactions: a comparative evaluation of the lists provided by five information sources. *Eur J Clin Pharmacol*, v. 67, p. 1301-1308, 2011.
- MAYET, AY. Patient adherence to warfarin therapy and its impact on anticoagulation control. *Saudi Pharmaceutical Journal*. v. 24, n. 1, p. 29-34, 2016.
- MERLI GJ *et al.* Costs of hospital visits among patients with deep vein thrombosis treated with rivaroxaban and LMWH/warfarin. *J Med Econ*. v. 27, p. 1-7, 2015.
- MICROMEDEX® HEALTHCARE SERIES. Versão 5.1. Greenwood Village, Colo: Thomson Micromedex, 2016.
- MONKMAN K *et al.* A 10 mg warfarin initiation nomogram is safe and effective in outpatients starting oral anticoagulant therapy for venous thromboembolism. *Thromb Res*. v. 124, n. 3, p. 275-80, 2009.
- MORISKY DE *et al.* Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. *J Clin Hypertens* (Greenwich), v. 10, n. 5, p. 348-54, 2008.
- NADAR S *et al.* Patients' understanding of anticoagulant therapy in a multiethnic population. *J R Soc Med*. v. 96, n. 4, p 175-92, 2003.
- NANCY, M *et al.* Outpatient use of anticoagulants, rate-controlling drugs, and antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation. *Am Heart J*, v. 154, p. 893-8, 2007.
- NARUM, S *et al.* Warfarin-associated bleeding events and concomitant use of potentially interacting medicines reported to the Norwegian spontaneous reporting system. *British Journal of Clinical Pharmacology*, v. 71, n. 2, p. 254-262, 2011.
- NATHISUWAN, S *et al.* Assessing evidence of interaction between smoking and warfarin: a systematic review and meta-analysis. *Chest*, v. 139, n. 5, p. 1130-9, 2011.

NJOVANE, XW *et al.* Comparative Evaluation of Warfarin Utilisation in Two Primary Healthcare Clinics in the Cape Town Area. *Cardiovasc J Afr*, v. 24, n. 2, p. 19-23, 2013.

OAKE, N *et al.* Anticoagulation intensity and outcomes among patients prescribed oral anticoagulant therapy: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ*, v. 179, n. 3, p. 235-44, 2008.

OBRELI-NETO, PR *et al.* Adverse drug reactions caused by drug-drug interactions in elderly outpatients: a prospective cohort study. *Eur J Clin Pharmacol*, v. 68, n. 12, p. 1667-76, 2012.

OLIVEIRA, AD; BARRETO-FILHO, JA; NEVES, SJF; LYRA JUNIOR, DP. Relação entre a Escala de Adesão Terapêutica de oito itens de Morisky (MMAS-8) e o controle da pressão arterial. *Arq. Bras. Cardiol.* v. 99, n. 1, 2012.

OLSHANSKY B *et al.* The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study: approaches to control rate in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* v. 43, n. 7, p. 1201-8, 2004.

OUIRKE W *et al.* Warfarin prevalence, indications for use and haemorrhagic events. *Ir Med J.* v. 100, n. 3, p. 402-4, 2007.

PAIM, J *et al.* Saúde no Brasil 1: O sistema de saúde brasileiro: história, avanços e desafios. *The Lancet.* Disponível em: <http://download.thelancet.com/flatcontentassets/pdfs/brazil/brazilpor1.pdf>. Acesso em 10 de fevereiro de 2013.

PATEL, M.R *et al.* Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*, v. 365, n. 10, p. 883-91, 2011.

PELEGRINO, F.M *et al.* Perfil sócio demográfico e clínico de pacientes em uso de anticoagulantes orais. *Rev Gaúcha Enferm*, v. 31, n. 1, p. 123-8, 2010.

PENNING-VAN, F.J.A *et al.* Quantity and quality of potential drug interactions with coumarin anticoagulants in the Netherlands. *Pharm World Sci*, v. 29, p. 671-675, 2007.

POLI, D *et al.* Low rate of bleeding and thrombotic complications of oral anticoagulant therapy independent of age in the real - practice of an anticoagulation clinic. *Blood Coagul Fibrinolysis*, v. 14, p. 269-75, 2003.

POLLER, L *et al.* Application of the UK NHS Improvement Anticoagulation Commissioning Support Document for 'safety indicators' in atrial fibrillation. Results of the European Action on Anticoagulation study. *J Clin Pathol*, v. 65, p. 452-456, 2012.

PROIETTI, M *et al.* Major Outcomes in Atrial Fibrillation Patients with One Risk Factor: Impact of Time in Therapeutic Range. *Am J Med*, 2016.

RANG, HP *et al.* *Farmacologia.* 7ed. Rio de Janeiro: Churchill Livingstone; 2012.

ROHRBACHER, I *et al.* O conhecimento do paciente usuário de varfarina sobre o próprio tratamento. *Revista da AMRIGS*, v. 57, n. 4, p. 285-289, 2013.

ROZENFELD S. Prevalência, fatores associados e mau uso de medicamentos entre os idosos: uma revisão. *Cad Saúde Pública*. v. 19, n. 3, p. 717-24, 2003.

SÁ, MC *et al.* Anticoagulação oral nos muitos idosos e seus determinantes clínicos. *Rev Port Med Geral Fam*, v. 28, p. 168-176, 2012.

SANTOS, FC *et al.* Complicações da terapia anticoagulante com warfarina em pacientes com doença vascular periférica: estudo coorte prospectivo. *J Vasc Bras*, v. 5, n. 3, 2006.

SCHALEKAMP, T *et al.* Effects of cytochrome P450 2C9 polymorphisms on phenprocoumon anticoagulation status. *Clin Pharmacol Ther*, v. 76, p. 409–17, 2004.

SCHIMIDT L, SPECHMAN J, ANSELL J. Quality Assessment of Anticoagulation Dose Management: Comparative Evaluation of Measures of Time-in-Therapeutic Range. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. v. 15, n. 3, p. 213-6, 2003.

SCHOUWS SN *et al.* Cognitive impairment in early and late bipolar disorder. *Am J Geriatr Psychiatry*. v. 17, n. 6, p. 508-24, 2009.

SCHULMAN, S. Clinical practice. Care of patients receiving long-term anticoagulant therapy. *N Engl J Med*, v. 349, p. 675-83, 2003.

SCHURGERS LJ *et al.* Effect of vitamin K intake on the stability of oral anticoagulant treatment: dose-response relationships in healthy subjects. *Blood*, v. 104, p. 2682–2689, 2004.

SCONCE, EA *et al.* The impact of CYP2C9 and VKORC1 genetic polymorphism and patient characteristics upon warfarin dose requirements: proposal for a new dosing regimen. *Blood*, v. 106, n. 7, p. 2329-33, 2005.

SHEARER, MJ *et al.* Chemistry, Nutritional Sources, tissue distribution and metabolism of vitamin K with special reference to bone health. *Journal of Nutrition*, v. 126, p. 11815–11865, 1996.

SIGURET, V *et al.* Initiation of warfarin therapy in elderly medical inpatients: a safe and accurate regimen. *Am J Med*, v. 118, p. 137-142, 2005.

SILVA, P. Velhos e novos anticoagulantes orais. Perspectiva farmacológica. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, n. 31, p. 6-16, 2012.

SNAITH, A *et al.* The potential for interaction between warfarin and coprescribed medication: a retrospective study in primary care. *Am J Cardiovasc Drugs*, v. 8, n. 3, p. 207-12, 2008.

SOARES, TH *et al.* Distúrbios tromboembólicos. *Rev Bras de Medicina*, v. 68, n. 4, p. 89 – 97, 2011.

SWEENEY, BP *et al.* Liver enzyme induction and inhibition: implications for anaesthesia. *Anaesthesia*, v. 61, n. 2, p.159-77, 2006.

TAIT, RC *et al.* A warfarin induction regimen for out-patient anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *Br J Haematol*, v. 101, n. 3, p. 450-4, 1998.

TATRO, DS. *Drug Interaction Facts*. Saint Louis: Facts and Comparisons. 2014.

THANE, CW *et al.* Intake and sources of phylloquinone (vitamin K1): variation with socio-demographic and lifestyle factors in a national sample of British elderly people. *British Journal of Nutrition*, v. 87, p. 605–613, 2002.

TIMI, JRR *et al.* Riscos do uso do anticoagulante oral após embolectomia arterial. *Rev Bras Med*. v. 45, p. 316-7, 1988.

TORN, M *et al.* Risks of oral anticoagulant therapy with increasing age. *Arch Intern Med*, v. 165, p. 1527-32, 2005.

TSUNG, OC. Warfarin interaction with herbal drugs and food. *International Journal of Cardiology*, v. 119, p. 107–108, 2007.

TUSHAR, S *et al.* High prevalence of *VKORC1**3 (G9041A) genetic polymorphism in north Indians: A study on patients with cardiac disorders on acenocoumarol. *Drug Discoveries & Therapeutics*, v. 9, n. 6, p. 404-10, 2015.

VERRET, L *et al.* Impact of a pharmacist-led warfarin self-management program on quality of life and anticoagulation control: a randomized trial. *Pharmacotherapy*, v. 32, n. 10, p.871-9, 2012.

VITRY, AI *et al.* Major bleeding risk associated with warfarin and co-medications in the elderl population. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, v. 20, n. 10, p. 1057-63, 2011.

WADELIUS, M *et al.* Association of warfarin dose with genes involved in its action and metabolism. *Hum Genet*, v. 121, n. 2, p. 23-34, 2007.

WANG Y, KONG MC, KO Y. Comparison of three medication adherence measures in patients taking warfarin. *J Thromb Thrombolysis*, v. 36, p. 416–21, 2012.

WITTKOWSKY, AK *et al.* Frequency of concomitant use of warfarin with potentially interacting drugs. *Pharmacotherapy*, v. 24, n. 12, p. 1668-1674, 2004.

WONG, YM *et al.* Efficacy and safety of a pharmacist-managed inpatient anticoagulation service for warfarin initiation and titration. *J Clin Pharm Ther*, v. 36, n. 5, p. 585-91, 2011.

YAO X *et al.* Effect of Adherence to Oral Anticoagulants on Risk of Stroke and Major Bleeding Among Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc*. v. 23, n. 5, p. 2-5, 2016.

ZHONG SL *et al.* The influence of genetic polymorphisms and interacting drugs on initial response to warfarin in Chinese patients with heart valve replacement. *Eur J Clin Pharmacol*. v. 67, n. 6, p. 581-90, 2011.

ZIMERMAN, LI *et al.* Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretrizes Brasileiras de Fibrilação Atrial. *Arq. Bras. Cardiol*, v. 92, n. 6, p. 1-39, 2009.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados apresentados fazem parte do projeto de pesquisa “Uso de varfarina em nível ambulatorial – uma coorte de pacientes do sistema público de saúde” que foi desenvolvido para doutoramento da autora.

Trata-se de uma coorte de pacientes usuários de varfarina da rede pública de saúde do município de Ijuí/RS, iniciada em abril de 2014 e finalizada em outubro de 2015. Foram entrevistados e acompanhados 69 indivíduos. Realizaram-se entrevistas domiciliares e mensais, bem como coletas de exames bioquímicos semestrais, totalizando três coletas, e exame de polimorfismo genético.

Foram coletados dados quanto às características socioeconômicas e demográficas dos pacientes, bem como variáveis relacionadas ao uso de varfarina. Além disso, foi acompanhado o uso de outros medicamentos prescritos, àqueles utilizados por automedicação, de plantas medicinais. A cada seis meses de acompanhamento foi realizada exame de sangue para análise do INR, função renal e função hepática.

O primeiro documento, artigo intitulado “Risco de sangramento e TTR em usuários de varfarina: uma coorte do sistema público do município de Ijuí/RS” buscou descrever a incidência de eventos adversos e os fatores relacionados com estes eventos. Esta avaliação foi realizada considerando os eventos ocorridos durante os 18 meses de acompanhamento, bem como os fatores de risco referidos pelos pacientes. Observou-se incidência elevada de tromboembolismo, sangramento e óbitos. Os sangramentos foram associados com possuir mais que três interações medicamentosas com a varfarina e com uso de medicamentos por automedicação. Já para o TTR houve associação com a idade inferior a 65 anos.

O segundo documento, artigo “Estudo de coorte com usuários de varfarina atendidos no sistema público de Ijuí/RS – caracterização do uso de medicamentos e suas potenciais interações com outros medicamentos e alimentos”. Este estudo buscou relacionar o uso dos medicamentos e de determinados alimentos com a ocorrência dos eventos adversos. Os dados foram obtidos por meio das entrevistas domiciliares mensais, complementados com informações médicas obtidas na atenção primária e terciária. Observou-se média elevada de medicamentos prescritos utilizados pelos usuários de varfarina. A maioria das interações

agia sobre efeito anticoagulante da varfarina, aumentando a probabilidade de sangramento. O consumo de vitamina K entre os entrevistados foi classificado como baixo.

O terceiro documento, artigo “Itinerário terapêutico adotado por usuários de varfarina de varfarina: uma coorte do sistema público do município de Ijuí/RS” buscou descrever o itinerário terapêutico de pacientes do setor público de saúde em uso comunitário de varfarina. Foram entrevistados e acompanhados 69 pacientes, sendo que 64 concluíram o acompanhamento e 5 faleceram durante este período. Verificou-se que sangramentos e tromboembolismos venosos foram mais frequentes nos pacientes em início de tratamento. Observou-se que aproximadamente metade dos pacientes não mostrou seus exames de INR ao médico e não adquiriram a varfarina durante a falta do medicamento na rede pública.

O quarto documento, artigo intitulado “O polimorfismo dos genes CYP2C9 E VKORC1 em pacientes do sistema público de saúde do município do sul do Brasil” teve como objetivo identificar a ocorrência de polimorfismo genético aos genes CYP2C9 e VKORC1 em pacientes da atenção primária a saúde em uso de varfarina e os fatores relacionados ao polimorfismo. Avaliando os dois genótipos associados, verifica-se que 17 (25,8%) não apresentam polimorfismo a nenhum destes. Observou-se que houve associação entre os polimorfismos e a dose da varfarina utilizada pelos pacientes, embora não tenha sido verificada associação com sangramento e TTR. Os exames de polimorfismo genético dos pacientes anticoagulados ainda não são acessíveis a pacientes brasileiros que utilizam o sistema público de saúde, mas caso estes testes fossem acessíveis na atenção básica, poder-se-ia prever a dose de varfarina com mais segurança, gerando melhores resultados e menores efeitos adversos.

Este resultados deste trabalho foram apresentados à Secretaria Municipal de Saúde de Ijuí (Anexo VI), e busca-se que estes resultados subsidiar a implantação de um ambulatório de anticoagulados no município, além disso estão previstos: treinamentos para os profissionais da saúde da SMS sobre o tema e auxílio estes profissionais na elaboração de um protocolo para dispensação da varfarina.

ANEXOS

ANEXO I

INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS – PRIMEIRA ENTREVISTA

ENTREVISTADO: _____ **DATA:** __/__/__

DADOS SOCIO-ECONOMICOS

1. **Sexo:** () Masculino () Feminino 2. **Idade** _____ anos
3. **Peso** _____ Kg 4. **Altura** _____ m
5. **Fumante:** () Sim () Não () Ex-fumante
6. **Renda mensal:** _____

DADOS FARMACOTERAPÊUTICOS

7. **Há quanto tempo toma varfarina?** _____ anos/meses
8. **Doença que o levou à tomar varfarina?**
- a. Prevenção de trombose de veias profundas
 - b. Tratamento de trombozes de veias profundas
 - c. Prevenção de tromboembolismo pulmonar
 - d. Tratamento de tromboembolismo pulmonar
 - e. Prótese valvular
 - f. Outro _____
9. **Qual o médico que deu a primeira receita de varfarina?**
- a. Médico especialista Qual especialidade? _____
 - b. Médico da família
10. **Segue a dosagem indicados pelo médico?** () Sim () Não
- 10b. *Descreva como você toma este medicamento?* PARA SER ANOTADO PELO COLETADOR
- _____
- _____
- _____
11. **Qual o horário que você toma este medicamento?**
- _____
12. **Como faz o controle do INR?** (Anotar últimos seis valores)
- a. _____
 - b. _____
 - d. _____
 - e. _____

c. _____ f. _____

13. De quanto em quanto tempo faz esse controle?

() Semanalmente () Quinzenalmente () Mensalmente

14. O seu médico deu-lhe alguma orientação específica sobre qual o valor de INR que deveria ter? () Sim Qual? _____ () Não

15. No início do tratamento com varfarina teve problemas com o uso:

() Sim Qual? _____ () Não

16. Costuma tomar medicamentos receitados pelo médico? (Deve ser solicitado que o paciente traga todos os medicamentos que tem em casa, inclusive aqueles que não esta mais utilizando).

Medicamento	DCB	Posologia	Horário de administração	Onde adquire	Para que?	Algo estranho?
-------------	-----	-----------	--------------------------	--------------	-----------	----------------

17. Avaliação da Adesão

	Sim	Não
Você já se esqueceu de tomar o seu medicamento?		
Mesmo lembrando, você já deixou de tomar seu medicamento		
Você alguma vez parou de tomar o seu medicamento, quando se sente bem?		
Você alguma vez parou de tomar o seu medicamento, quanto não se sentiu bem?		

18. Costuma tomar medicamentos sem serem prescritos pelo médico?

() Sim () Não - Indicar na tabela os que toma

- | | |
|--------------------------|-----------------|
| a. Antiácidos | f. Vitamina C |
| b. Complexos vitamínicos | g. Vitamina E |
| c. Aspirina | h. Coenzima Q10 |
| d. Laxante | i. Outros |
| e. Anti-inflamatório | |

19. Costuma tomar suplementos de origem natural? () Sim () Não

20. Com que finalidade? () Alimento () Tratamento

21. Plantas medicinais que utiliza?

Planta	Indicação	Frequência
--------	-----------	------------

22. Fitoterápicos que utiliza?

Planta	Indicação	Frequência
Ginkgo biloba		
Alho		
Camomila		
Erva de São João		
Ginseng		
Chá verde		
Pau D'arco		
Outros		

DADOS FISIO-PATOLÓGICOS

Sim	Não		Comentários
()	()	Cabelo: Sente algo no cabelo?	
()	()	Cabeça: () dor de cabeça () confusão () tontura () sinusite	Frequência da dor:
()	()	Ouvidos, nariz e garganta: () alteração visual (usa óculos, algum medicamentos para os olhos) () diminuição da audição () zumbido no ouvido () inflamação da garganta com certa frequência () apresenta rinite alérgica	
()	()	Boca: () herpes () afta () boca seca () gosto amargo	
()	()	Mãos: () tremulas () manchadas () feridas () dormência	
()	()	Braços e músculos () tremulas () manchadas () feridas () dormência	
()	()	Coração: () dor no peito () alteração na pressão () possui válvula cardíaca () cirurgia cardiovascular	

() ()	Pulmão: () Dor quando respira () Chiado () Falta de ar	
() ()	Gástrico e Intestino () náusea () queimação () diarreia () intestino preso () dor abdominal () dor ao evacuar	
() ()	Rins: () dificuldade de urinar () frequência urinária	
() ()	Fígado: () hepatite () Cirrose	
() ()	Genitais: () Coceira () Algum incomodo () corrimento () ondas de calor	

Psicológico:

- () Sente-se deprimida
 () Considera-se uma pessoa alegre
 () considera-se uma pessoa muito preocupada
 () nenhuma alternativa

Neurológico:

- () Considera-se uma pessoa muito nervosa e agitada
 () Apresenta epilepsia
 () Apresenta distúrbio neurológico
 () Não

23. Sofre de alguma destas doenças?

- () Hiperlipidemia () Hipotireoidismo () Insuficiência Renal () Disfunção hepática

24. Apresenta outro problema de saúde?

- () Hipertensão () Diabetes () Câncer () Colesterol elevado () artrite
 () Outro _____

25. Na última semana teve:

- Diarreia? () Sim () Não
 Vômitos? () Sim () Não

26. Apresentou nos últimos dias sangramento? () Sim () Não

27. Locais: _____

- () grave – hemorragia cerebral
- () moderado – hematúria, sangramento anal ou vaginal
- () leve – equimose ou hematoma subcutâneo pequeno, epistaxe ou sangramento gengival

28. **Frequência de idas ao dentista:** _____ ano

29. **Orientações passadas pelo médico** (assinale com as informações prestadas)

- () Não usar injeções no músculo. Caso haja necessidade de uso de medicação injetável, fazer por via venosa.
- () Não usar medicações por conta própria, principalmente anti-inflamatórios (voltaren, cataflan etc.).
- () Em caso de dor ou febre, usar preferencialmente tylenol® (paracetamol).
- () Em caso de sangramentos espontâneos (gengival, urinário, genital etc.), procurar imediatamente o hospital e comunicar ao médico.
- () Comunicar sempre o uso desta medicação ao dentista ou a médicos de outras especialidades.
- () Usar sapato fechado e não escorregadio para evitar quedas e machucados.
- () Usar tapete de borracha no banheiro para evitar quedas.
- () Fazer o exame *tempo de protrombina* com intervalos máximos de três meses.
- () Comunicar imediatamente o médico em caso de atraso menstrual.
- () Em caso de dor de cabeça ou dor de barriga intensas, procurar imediatamente atendimento.
- () Orientar para ingerir com moderação fontes dietéticas ricas em vitamina K (brócolis, repolho, couve, espinafre ou certos óleos vegetais), além de complexos vitamínicos e suplementos nutricionais com vitamina K.
- () Reforçar orientação para evitar pratica de esportes ou outras atividades que possam causar lesões durante o uso de varfarina.
- () Informar cuidados com escovação dental e ato de barbear e ainda sobre lesões na cabeça ou corpo, queda, devido ao risco de sangramento interno.
- () Este medicamento possui alta probabilidade de reação adversa e interação de medicamentos, não usar outros medicamentos sem consultar medico ou farmacêutico.

AVALIAÇÃO DOS HÁBITOS ALIMENTARES

30. **Sabe que a alimentação que faz pode influenciar a ação da varfarina?**

- () Sim () Não

31. **Quando começou a tomar varfarina o médico deu-lhe indicações sobre cuidados a nível alimentar que deveria ter?** () Sim () Não

32. **A partir do momento em que começou a tomar varfarina passou a ter cuidados especiais com a sua alimentação?** () Sim () Não

Vitamina K

Alimentos	Frequência	Quantidade
-----------	------------	------------

	Nunca ou < 1 mês	1-3 por mês	1 por sem.	2-4 por sem.	5-6 por sem.	1 por dia	2-3 por dia	4-5 por dia	6 + por dia	Porção diária	Menor	Igual	Maior
Espinafre, Couve, Brócolos, Repolho, Couve-de- bruxelas, Alface										½ xícara			
Ervilhas, Cenouras, Tomates										½ xícara			
Feijão-verde , Cogumelos, Cebola										½ xícara			
Beterraba										½ xícara			
Pão integral, Pão de centeio										1-2 fatias			
Batata-doce, milho cozido										½ xícara			
Kiwi, Amoras, Ameixas										1 médio; 3 médios			
Maçã com casca, Pêra										1 média			
Banana, Maçã sem casca										1 média			
Óleo de soja										1 colher de sopa			
Azeite, Margarina										1 colher de sopa			
Manteiga										1 colher de chá			
Fígado de bovino, Fígado de frango										120g			
Carne de bovino grelhada										120g			
Peito de frango										120g			

Vitamina E

Alimentos	Frequência										Quantidade		
	Nunca ou < 1 mês	1-3 por mês	1 por sem.	2-4 por sem.	5-6 por sem.	1 por dia	2-3 por dia	4-5 por dia	6 + por dia	Porção diária	Menor	Igual	Maior
Óleo de girassol										1 colher sopa			

Avelãs e amêndoas										½ xícara			
Pinhões, amendoins										½ xícara			
Damasco seco										½ xícara			
Azeitona										6 unidades			

Alimentos alcalinizantes/acidificantes

Alimentos	Frequência semanal									
	Nunca ou < 1 mês	1-3 por mês	1 por sem.	2-4 por sem.	5-6 por sem.	1 por dia	2-3 por dia	4-5 por dia	6 + por dia	
Carnes Vermelhas, Aves, Peixe										
Ovos										
Queijo										
Pão, Massas, Cereais										
Feijão, Grão										
Batatas										
Legumes (alface, couve, cenoura, beterraba, feijão-verde)										
Banana										
Abacate										
Azeitonas Pretas										
Azeite										
Amêndoas										
Chocolate, café										

Alimentos hipoproteicos/hiperproteicos

Alimentos	Frequência semanal									
	Nunca ou < 1 mês	1-3 por mês	1 por sem.	2-4 por sem.	5-6 por sem.	1 por dia	2-3 por dia	4-5 por dia	6 + por dia	
Pão de mistura, Pão de trigo, Pão de centeio, pão integral										
Batatas										
Cogumelos, Feijão-verde, Couve-flor										
Ameixas secas, Compota de ameixa										
Cacau em pó, mistura de cereais										
Suco de laranja, Suco de cenoura										
Frango										
Carne										
Lombo de porco										
Bacalhau cozido										
Queijo										

Consumo de álcool

() Sim () Não

Bebida? _____

Quantidade? _____
Frequência? _____

ANEXO II

INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS PARA ACOMPANHAMENTO

1. Recebeu a prescrição de algum medicamento novo desde a última entrevista? (Deve ser solicitado que o paciente traga todos os medicamentos que tem em casa, inclusive aqueles que não está mais utilizando).

Medicamento	DCB	Posologia	Horário de administração	Onde adquire	Para que?	Algo estranho?

2. Observou alguma Reação Adversa com uso de medicamentos desde a última entrevista?

() Sim () Não

Se sim. Qual? _____

Por qual medicamento? _____

3. Utilizou algum medicamento sem serem prescrito pelo médico desde a última entrevista?

() Sim () Não - Indicar na tabela os que toma

- a. Antiácidos
- b. Complexos vitamínicos
- c. Aspirina
- d. Laxante
- e. Anti-inflamatório
- f. Vitamina C
- g. Vitamina E
- h. Coenzima Q10
- i. Outros

4. Realizou algum exame médico desde a última entrevista?

() Sim () Não

Se sim. Qual? _____

Resultado? _____

5. Apresentou algum problema de saúde desde a última entrevista?

() Sim () Não

Se sim. Qual? _____

ANEXO III

PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: USO DE VARFARINA EM NÍVEL AMBULATORIAL - UMA COORTE DE PACIENTES DO SISTEMA PÚBLICO DE SAÚDE

Pesquisador: Isabela Heineck

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 18047413.0.0000.5347

Instituição Proponente: Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 336.259

Data da Relatoria: 18/07/2013

Apresentação do Projeto:

A varfarina é um anticoagulante bastante utilizado mas que apresenta elevada prevalência de interações medicamentosas, que podem intensificar ou reduzir a sua ação. Algumas situações clínicas, como a insuficiência hepática, idade avançada, desnutrição aumentam os riscos relacionados ao uso de varfarina. Além disso, fatores genéticos interferem na resposta farmacológica.

Objetivo da Pesquisa:

Estimar a incidência de eventos adversos relacionados ao uso de varfarina e descrever o itinerário do usuário pelo sistema público de saúde para resolução dos problemas.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos e benefícios foram esclarecidos no TCLE, principalmente no que diz respeito à coleta de sangue e exames adicionais que serão realizados.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de uma coorte prospectiva para acompanhar pacientes ambulatoriais do sistema público de saúde de Ijuí/RS em uso de varfarina. Por meio de dados disponibilizados pela Farmácia Central da Secretaria Municipal de Saúde verificou-se que atualmente a varfarina é dispensada para 60 usuários que serão acompanhados por um período de dezoito meses. A pesquisa será constituída

Endereço: Av. Paulo Gama, 110 - 2º andar do Prédio da Reitoria - Campus Centro
Bairro: Farroupilha **CEP:** 90.040-060
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3308-3738 **Fax:** (51)3308-4085 **E-mail:** etica@propesq.ufrgs.br

Continuação do Parecer: 336.259

por coleta de dados direta e indireta e por exames complementares que serão solicitados para o paciente. Será também aplicado um questionário sobre hábitos (alimentação, consumo de álcool, tabagismo, percepção de seu estado de saúde, entre outros). Serão feitas análises de variantes genéticas.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O TCLE foi alterado incluindo as análises de DNA propostas.

Foi retirado do questionário o nome do paciente, sendo este substituído por código adequado.

O projeto foi adequado às recomendações do CEP.

Recomendações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O projeto foi adequado às recomendações do CEP.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Encaminhe-se.

PORTO ALEGRE, 18 de Julho de 2013

Assinador por:
José Artur Bogo Chies
(Coordenador)

Endereço: Av. Paulo Gama, 110 - 2º andar do Prédio da Reitoria - Campus Centro
Bairro: Farroupilha **CEP:** 90.040-060
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3308-3738 **Fax:** (51)3308-4085 **E-mail:** etica@propesq.ufrgs.br

ANEXO IV

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Prezado(a) Senhor(a)

Estamos desenvolvendo uma pesquisa cujo título é “USO DE VARFARINA EM NÍVEL AMBULATORIAL – UMA COORTE DE PACIENTES DO SISTEMA PÚBLICO DE SAÚDE”.

Este trabalho está relacionado a pesquisa de doutorado vinculado ao Programa de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e tem como objetivo Acompanhar pacientes do município de Ijuí/RS em uso de varfarina para identificar eventos adversos relacionados à terapia e descrever o itinerário do usuário pelo sistema público de saúde para resolução dos problemas.

Trata-se de uma coorte prospectiva para acompanhar usuários do sistema público de saúde de Ijuí/RS em uso de varfarina, cujos pacientes serão acompanhados por um período de dois anos.

Esta pesquisa será feita através de questionário cujos dados, posteriormente, serão tabulados e transcritos, sendo posteriormente analisados pelos pesquisadores. Os instrumentos de coleta ficarão sob nossa responsabilidade por um período de cinco anos e serão utilizadas apenas para fins científicos vinculados ao presente projeto de pesquisa, após serão deletados e/ou incinerados.

Nós pesquisadores garantimos que as informações obtidas serão utilizadas apenas para fins desta pesquisa podendo você ter acesso as suas informações e realizar qualquer modificação no seu conteúdo, se julgar necessário.

Seu nome e o material que indique sua participação não será divulgado. Você não será identificada(o) em qualquer publicação, como artigo, palestra, resumo, etc, que possa resultar deste estudo.

Você tem liberdade para recusar-se a participar da pesquisa, ou desistir dela a qualquer momento, podendo solicitar que suas informações sejam desconsideradas no estudo, sem constrangimento. Mesmo concordando em participar da pesquisa poderá recusar-se a responder as perguntas ou a quaisquer outros procedimentos. Como sua participação é voluntária e gratuita, está garantido que você não terá qualquer tipo de despesa ou compensação financeira durante o desenvolvimento da pesquisa.

Eu, Christiane de Fátima Colet, bem como minha orientadora Isabela Heineck assumimos a responsabilidade na condução da pesquisa e garantimos que suas informações somente serão utilizadas para esta pesquisa, podendo os resultados vir a ser publicados.

Caso ainda haja dúvidas você poderá pedir esclarecimentos a qualquer um de nós, nos endereços e telefones abaixo:

Christiane Colet

Rua do Comércio, 3.000 – Departamento de Ciências da Vida - Bairro Universitário - Ijuí/RS CEP 98700-000. Fone/fax (55) 3332-0460; email:Christiane.colet@unijui.edu.br.

Ou ao Comitê de Ética em Pesquisa da UFRGS - Avenida Paulo Gama, 110. CEP 90040-060-Porto Alegre/RS Site: www.ufrgs.br/propesq Fone: + (55 51) 3308-3738, E-mail: etica@propesq.ufrgs.br

O presente documento é assinado em duas vias de igual teor, ficando uma com o sujeito da pesquisa e outra arquivada com o pesquisador responsável.

Eu, _____ CPF _____,

ciente das informações recebidas concordo em participar da pesquisa, autorizando a utilização das informações por mim concedidas e/ou os resultados alcançados.

Assinatura do entrevistado
(ou seu responsável legal)



Impressão dactiloscópica

Christiane de Fátima Colet
CPF nº. 000.929.000-11

Isabela Heineck
CPF nº 56081928004

ANEXO V

AUTORIZAÇÃO PARA REALIZAÇÃO DA PESQUISA



MUNICÍPIO DE IJUÍ – PODER EXECUTIVO

SECRETARIA MUNICIPAL DA SAÚDE



Ijuí, 21 de Maio de 2013.

Resposta ao Of. 60/2013 DCVida/ Unijuí

Assunto: Acompanhamento de usuários de Varfarina.

A Secretaria Municipal de Saúde autoriza o acompanhamento por parte da docente do curso de graduação em Farmácia **Christiane de Fátima Colet** dos pacientes do setor público em uso da medicação Varfarina para utilização na pesquisa intitulada, conforme anexo: “Acompanhamento de Pacientes do Sistema Público de Saúde em uso de Varfarina.” Estando as partes cientes dos aspectos legais e éticos o estágio reiteramos a autorização pelo período de dois anos conforme a solicitação.

Atenciosamente,

Alexandra Lentz

Secretária de Saúde de Ijuí

Maristela Codinotti

Farmacêutica SMS

ANEXO VI
RELATÓRIO TÉCNICO

USO AMBULATORIAL DE VARFARINA – UMA COORTE DE PACIENTES DO SISTEMA PÚBLICO DE SAÚDE

Dados apresentados a SMS Ijuí em 15/06/2016

Por Christiane Colet

Instituição (Universidade, Centro, Empresa, etc.): Universidade Federal do Rio Grande do Sul			Sigla: UFRGS	
Órgão (Instituto, Faculdade, etc.): Faculdade de Farmácia			Sigla: FACFAR	
Unidade (Departamento, Laboratório, etc.): Produção e Controle de Medicamentos			Sigla: FAR02	
Endereço: Av. Ipiranga, 2752		Endereço eletrônico (e-mail): facfar@ufrgs.br		
Bairro: Santa Cecília	Cidade: Porto Alegre	UF: RS	CEP: 90610-000	
DDD: 051	Fone: 3308.5269	Ramal:	Fax:	

Objetivo Geral: Estimar a incidência de eventos adversos relacionados ao uso de varfarina e descrever o itinerário do usuário pelo sistema público de saúde para resolução dos problemas.

Objetivos Específicos:

- Investigar a associação entre eventos adversos decorrentes do uso de varfarina e:

- ✓ comorbidades,
- ✓ polimorfismo genético,
- ✓ classes e número de medicamentos,
- ✓ uso de medicinas alternativas e complementares,
- ✓ hábitos alimentares,
- ✓ seguimento de protocolos clínicos de prescrição,
- ✓ adesão ao tratamento por parte do paciente,

- Comparar a frequência de uso dos serviços de saúde e a complexidade destes por pacientes em início de tratamento com a varfarina e aqueles cujo uso é superior a seis meses.

2. Resumo (até 250 palavras):

O objetivo desta pesquisa foi estimar a incidência de eventos adversos relacionados ao uso de varfarina e descrever o itinerário do usuário pelo sistema público de saúde para resolução dos problemas. Trata-se de uma coorte prospectiva, realizada por dezoito meses. Foram acompanhados todos os pacientes em uso ambulatorial de varfarina, vinculados ao sistema público de saúde do município de Ijuí/RS. A coleta dos dados foi realizada mensalmente e semestralmente exames complementares de função renal e hepática, hemograma completo e uma análise molecular. O projeto foi aprovado pelo CEP da UFRGS. Dos entrevistados, 69 foram acompanhados por 18 meses e cinco faleceram ao longo do acompanhamento. Os pacientes apresentam em média $64,3 \pm 13,7$ anos e a maioria (63,2%) possui ensino fundamental incompleto. A indicação de varfarina foi realizada principalmente para prótese valvar (39,7%) e tratamento (23,5%), entre outros. A hipertensão foi a principal comorbidade. Os medicamentos utilizados atuam principalmente no sistema cardiovascular (49,2%) e sangue e órgãos formadores (16%). 66 estavam suscetíveis a interações medicamentosas com a varfarina. No acompanhamento, 95% tiveram suas prescrições alteradas. Apenas 2 dos usuários não estavam sujeitos a interações medicamentosas e a maioria das interações medicamentosas potenciais observados aumenta o efeito anticoagulante (179 medicamentos distintos). Entre os 67 pacientes com interação medicamentosa com a varfarina, 34 tiveram sangramento, 4 tiveram trombose e 34 foram hospitalizadas. 38% dos pacientes realizam exames médicos mensalmente, como INR, mas dos exames realizados pelo projeto verificou-se que 68% dos pacientes não mostravam estes ao médico, principalmente pela dificuldade em agendar.

Resultados Alcançados:

Foram identificados 96 usuários de varfarina, sendo 69 entrevistados e 28 excluídos por diversos motivos: falecimento antes da primeira entrevista (3), endereço não encontrado/não existe (13), recusas (5) e substituição da varfarina por outro anticoagulante (7)). Dos entrevistados, 64 completaram o acompanhamento e 5 faleceram.

Na sequência, são apresentados os resultados dos dezoito meses de acompanhamento, sendo que parte dos dados foram coletados na entrevista inicial, realizada no mês de abril/2014.

Entre os entrevistados há predomínio do sexo feminino (54,4%), sendo a média de idade de $64,3 \pm 13,7$ anos, e a faixa etária mais prevalente entre 60 e 79 anos. A escolaridade mais citada foi ensino fundamental incompleto (63,2%) e 51,5% dos usuários de varfarina possuíam renda de um salário mínimo.

Quanto ao número de membros na família a média referida foi de $2,6 \pm 1,3$. Trinta e quatro (50%) declararam-se não fumantes; 9 (13,24%) como fumantes e 25 (36,76) como ex-fumantes.

A indicação de varfarina foi realizada principalmente para prótese valvar (39,7%) e tratamento (23,5%) e prevenção (16,2%) de tromboembolismo venoso. Para 92% da amostra este medicamento foi prescrito por médico especialista, principalmente cardiologista.

Entre as principais comorbidades autorreferidas estão: hipertensão (79%), hiperlipidemia (43%), diabetes (18%) e hipotireoidismo (9%). Cinquenta e seis pacientes (82%) referiram realizar o monitoramento do INR em intervalos que variam do controle semanal até anual. Grande parte do pacientes (58,5%) não sabe interpretar o resultado deste exame que serve de alerta para problemas de ineficácia e segurança do tratamento.

Os medicamentos utilizados por estes pacientes atuam principalmente no sistema cardiovascular (49,2%), sangue e órgãos formadores (16%), sistema nervoso (14,8%) ou sobre o trato alimentar e metabolismo (13,5%). Sendo que 35 usuários afirmaram utilizar medicamentos por automedicação. Dos 68 usuários entrevistados, 51 apresentaram interações medicamentosas potenciais graves, 65 moderadas e 9 leves, entre todos os medicamentos. Especificamente com a varfarina, 60 usuários estavam suscetíveis a interações medicamentosas, sendo que 38 interações foram classificadas como graves e 87 como moderadas.

O exame de polimorfismo dos genes CYP2C9 e VKORC1 foi realizado para 60 pacientes. Observou-se que 70% destes apresentam o genótipo CYP2C9*1/1 e 38% o genótipo 1639GG para o gene VKORC1. Para os demais pacientes, ajustes de doses da varfarina podem ser necessários para tornar o tratamento mais efetivo e seguro. Os exames realizados para avaliação dos polimorfismos genéticos dos genes CYP2C9 e VKORC1 (Tabela 1)

Tabela 1. Polimorfismo dos genes CYP2C9 e VKORC1 dos usuários do serviço público de saúde de Ijuí em uso de varfarina. Ijuí/RS. n=66.

Polimorfismo (MAF %)	CYP2C9						VKORC1		
	CYP2C9*1/1	CYP2C9*1/2	CYP2C9*1/3	CYP2C9*2/2	CYP2C9*2/3	CYP2C9*3/3	1639G G	1639G A	1639A A
Frequência (%)	42 (70)	11 (18)	6 (10)	0	0	1 (2)	23 (38)	27 (45)	10 (17)

Na tabela 2 são apresentados os medicamentos utilizados pelos entrevistados classificados pelo 1º e 2º nível de classificação da ATC. Foram citados 488 medicamentos, perfazendo um total de 100 princípios ativos distintos. Os medicamentos mais utilizados correspondem ao Sistema Cardiovascular

(240 medicamentos; 49,2%); sangue e órgãos hematopoiéticos (15,98%), sistema nervoso (14,75%) e trato alimentar e metabolismo (13,52%).

Tabela 2. Medicamentos dos usuários do serviço público de saúde de Ijuí em uso de varfarina, classificados pelo primeiro e segundo nível da ATC. Ijuí/RS n=69. Medicamentos=488; princípios ativos distintos=100

Grupo de medicamentos (1º nível)	Nível 2	Número	Porcentagem (%)
A- Trato alimentar e metabolismo	Desordens ácidas	32	48,48
	Diabetes	24	36,36
	Constipação	3	4,54
	Suplemento mineral	3	4,54
	Outros	4	6,08
	Total	66	100
B – Sangue e órgãos hematopoiéticos	Agentes antitrombóticos	74	94,87
	Preparações antianêmicas	4	5,13
	Total	78	100
C – Cardiovascular	Diuréticos	55	22,91
	Agentes com ação no sistema renina angiotensina	58	24,16
	Terapia cardíaca	44	18,33
	Outros	83	34,60
	Total	240	100
D – Dermatológicos	Preparações dermatológicas com corticoides	1	100,0
	Total	1	100
H – Preparações hormonais sistêmica, ext hormônios sexuais e insulina	Terapia da tireoide	8	72,73
	Corticoides de uso sistêmico	3	27,27
	Total	11	100
J – Anti-infeciosos gerais de uso sistêmicos	Antibacterianos de uso sistêmico	3	75,00
	Antimicobactéria	1	25,00
	Total	4	100
L – Agentes antineoplásicos e imunomoduladores	Imunossupressores	3	75,0
	Agentes antineoplásicos	1	25,0
	Total	4	100
M – Sistema musculoesquelético	Drogas para o tratamento de distúrbios ósseos	3	50,0
	Preparações antigotosas	2	33,33
	Anti-inflamatório e antirreumáticos	1	16,67
	Total	6	100
N – Sistema Nervoso Central	Analgésico	22	30,55
	Antiepiléptico	17	23,61
	Psicoanalético	17	23,61
	Outros	16	22,22
	Total	72	100
P – Produtos antiparasitários, inseticidas e repelentes	Antiprotozoários	1	50,0
	Ectoparasitários	1	50,0
	Total	2	100
R – Aparelho respiratório	Drogas para doenças obstrutivas das vias aéreas	4	100,0
	Total	4	100

Os medicamentos utilizados por automedicação pelos entrevistados são apresentados na tabela 3. Trinta e cinco pacientes afirmaram utilizar medicamentos por automedicação.

Tabela 3. Medicamentos utilizados por automedicação entre usuários do serviço público de saúde de Ijuí em uso de varfarina. Ijuí/RS. n=69.

Classe farmacológica	Medicamento	f (%)
Desordens ácidas	Omeprazol	7 (20)
	Sal de fruta efervescente	5 (14)
		12 (34)
Polivitaminas	Complexo B	2 (6)
	Vitamina B12	1 (3)
	Ômega 3	1 (3)
		4 (11)
Laxantes	Bisacodil	6 (17)
	Almeida prado 46	2 (6)
	Tamarine	1 (3)
		9 (26)
Antiinflamatório	Ibuprofeno	5 (14)
	Diclofenaco de sódio	4 (11)
	Dorflex	4 (11)
	Codeína e paracetamol	1 (3)
	Colchicina	1 (3)
	Neosaldina	1 (3)
		16 (45)
Analgésicos	Paracetamol	15 (43)
Vitaminas	Vitamina C	2 (6)
	Vitamina E	1 (3)
Antidiabético oral	Glicazida	1(3)

Quanto à adesão ao tratamento, avaliada com auxílio do instrumento proposto por Morisky, 51% apresentaram adesão moderada, 30% baixa e 19% alta. 40% dos entrevistados reportaram esquecer de administrar a varfarina algumas vezes, mas 93% informaram não terem esquecido de tomar o medicamento nas últimas duas semanas.

Durante o período de acompanhamento, 95% dos pacientes tiveram suas prescrições alteradas. Em média, 25% relataram novos problemas de saúde, justificando inclusões de itens nas prescrições. Para 65% foi verificada a retirada de medicamentos, havendo 12,5% itens excluídos por prescrição. As exclusões foram justificadas pelos efeitos colaterais (49,28% dos usuários relacionados efeitos colaterais durante o acompanhamento). Apenas 2 dos usuários não estavam sujeitos a interações medicamentosas e a maioria das interações medicamentosas potenciais observados aumenta o efeito anticoagulante (179 medicamentos distintos). Entre os 66 pacientes com interação medicamentosa com a varfarina, 34 tiveram sangramento, 4 tiveram trombose e 34 foram hospitalizadas, pelo menos uma vez. 38% dos pacientes realizam exames médicos mensalmente, principalmente o INR. No entanto, dos exames realizados pelo

projeto verificou-se que 68% dos pacientes não mostravam estes ao médico, principalmente pela dificuldade em agendar consulta nas unidades de saúde.