

PROTOCOLO CLÍNICO

Monitorização de pacientes em uso de Varfarina

Ambulatório Universitário - Serviço de Farmácia Clínica

Divinópolis-MG 2017

**Autores - Acadêmicos do curso de Farmácia da Universidade Federal de
São João Del-Rei – CCO**

Ana Márcia Tomé de Camargos

Fabiana Cipriani Giarola

Fernanda Rocha

Isabela Almeida de Castro

Lucas Henrique Rodrigues da Fonseca

Márcio Daldegan Cardoso Júnior

Patrícia Aparecida Pio

Revisor por:

Prof. Dr. André de Oliveira Baldoni

Profa. Dra. Mariana Linhares Pereira

Sumário

1.0 Introdução.....	04
2.0 Objetivos.....	05
3.0 Indicação do uso de anticoagulação oral.....	05
4.0 Monitorização de pacientes em uso de Varfarina	
4.1 Seleção de pacientes.....	06
4.2 Agendamento.....	06
4.3 Fatores de risco para ocorrência de RAM com o uso de Varfarina.....	07
4.4 Complicações ocasionadas pelo uso de Varfarina.....	07
4.5 Possíveis interações da Varfarina com alimentos e medicamentos.....	07
4.6 Avaliação Laboratorial.....	15
5.0 Referências Bibliográficas.....	18

PROTOCOLO DE MONITORIZAÇÃO DE PACIENTES EM USO VARFARINA

1.0 Introdução

Os anticoagulantes orais foram descobertos na década de 30 e desde então vem sendo utilizado na prevenção primária e secundária de eventos tromboembólicos arterial e venoso. A dificuldade do uso de anticoagulantes na prática clínica é conciliar o benefício e risco devido as complicações hemorrágicas. (GUIMARÃES 2007)

O anticoagulante oral mais utilizado é a varfarina, também conhecida por agente cumarínico, é antagonista da vitamina K, um importante cofator para a síntese hepática de alguns fatores de coagulação: II (protrombina), VII, IX e X (1-3). A varfarina causa queda rápida dos níveis dos fatores VII Proteína C e S devido a suas curtas meias-vidas (6-8h). (EHC 175, 1995)

Os outros fatores demoram cerca de 24-48h para reduzirem seus níveis. Portanto, quando se inicia o uso do varfarina, o efeito coagulante precede seu efeito anticoagulante em cerca de 24h. Por isso normalmente inicia-se o uso da varfarina quando o paciente já foi anticoagulado com Heparina.

A varfarina é uma mistura racêmica de enantiômeros anticoagulantes R e S, A S-varfarina é transformada em metabólitos inativos pela isoenzima CYP2C9, enquanto a R- varfarina é transformada pelas CYP1A2, CYP2C19 e CYP3A4. Seus metabólitos inativos são excretados na urina e nas fezes. A varfarina apresenta elevada biodisponibilidade liga-se a 99,5 %, a albumina que é a principal proteína carreadora, possui boa absorção gastrintestinal (em torno de 80 a 100%). O seu pico de concentração plasmática é atingido em cerca de 2 horas e a sua meia-vida de eliminação é em torno de 36 a 42 horas. A excreção é principalmente feita por via renal, sendo que a idade é o principal determinante do clearance, com declínio de 1% ao ano, entre as idades de 20 a 70 anos (SILVEIRA, 2002) e (SILVESTRE, 2009)

A resposta ao medicamento possui ampla variabilidade interindividual. Isto é justificado devido as alterações individuais e fatores genéticas, tais como: mutações no gene da enzima do citocromo P450 2C9, que podem reduzir as necessidades de varfarina em seus portadores (Schulman 2003)(Ansell, 2008). Há também mutação do gene do fator IX, que pode aumentar o risco de sangramento. Há, ainda, uma resistência de origem genética à varfarina que pode aumentar a necessidade de

suas doses em até 20 vezes para que se alcance o efeito anticoagulante desejado (Gersh,1995).

É necessário monitorar regularmente os pacientes para identificar falhas e ajustar a dose de acordo com o tempo de Protrombina, expressado como RNI ou INR (international normalize ratio). Pois os problemas com terapia de varfarina são muitos como: mutações genéticas, baixa adesão, interação com outros medicamentos e alterações ou inconstâncias dietéticas, risco de hemorragias.

2.0 Objetivos

- Identificar e monitorar pacientes que utilizam varfarina;
- Orientar o paciente alertando sobre as interações medicamentosas;
- Identificar e fazer o manejo dos possíveis problemas farmacoterapêuticos;
- Orientar o paciente em relação ao manejo farmacológico e não farmacológico para o bom controle da anticoagulação;
- Padronizar condutas da equipe de saúde.

3.0 Indicação do uso de anticoagulação oral

- Mutações do fator V Leiden, deficiência de proteína C, síndrome antifosfolípide, deficiência de proteína S, deficiência de antitrombina III e resistência homozigótica à proteína C ativada.
 - Tromboembolismo venoso;
- . Os sinais clínicos têm baixa sensibilidade (50% das tromboes venosas profundas - TVP- não têm sintomas ou sinais Em função disso, o diagnóstico é normalmente feito pelo Duplex scan. Os sintomas são caracterizados principalmente por dor na panturrilha ou coxa, associada a edema ou petequiais. Grupo de risco são pessoas com histórico de Insuficiência Cardíaca Congestiva (ICC), cirurgia recente, trauma, neoplasia, uso de anticoncepcionais orais.
- Cardiopatia isquêmica;

Usado para a prevenção secundária da doença arterial coronariana, do infarto agudo do miocárdio (IAM), e a prevenção do tromboembolismo sistêmico podendo ser usado de formas crônica no ultimo caso. Em cada uma dessas situações, a prevenção do AVC surge como um dos desfechos alcançáveis. Na cardiopatia isquêmica crônica (IAM prévio) recomenda-se a anticoagulação oral para prevenção do AVC quando houver: fibrilação atrial crônica; e história prévia de AVC embólico.

- Valvopatias;

As valvopatias tem potencial tromboembólico sendo que é maior a chance quanto mais avançada esta a doença e pela associação do avanço da idade. Somente o diagnóstico de valvopatia não é indicação isolada de uso crônico de antitrombótico a porem se houver algum fator de risco como fibrilação atrial, história de fenômeno tromboembólicos, achado de trombo (eco, cirúrgico) pode ser usado.

- Próteses valvares cardíacas;

O implante de prótese metálica dá continuidade ao potencial tromboembólico. O uso de anticoagulante oral é eficaz na prevenção do fenômeno tromboembólico associado à valvopatia/fibrilação atrial/prótese metálica

- Fibrilação atrial

Aumenta em seis vezes o risco de Acidente Vascular Cerebral, sendo que a fibrilação atrial é uma arritmia prevalente na população idosa. Quando associada a estes fatores de risco: História de episódio isquêmico cerebral transitório, história de tromboembolismo, história de hipertensão arterial, disfunção ventricular esquerda, e idade > 75 anos. Essas combinações aumenta a chance de AVE em 17 vezes.

4.0 Monitorização de pacientes em uso de Varfarina

4.1 Seleção de Pacientes

Os pacientes deverão ser selecionados através de busca ativa pelo Sistema Integrado de Saúde (SIS).

4.2 Agendamento

Após a triagem pelo SIS, agenda-se a consulta e o farmacêutico envia uma carta à atenção primária convidando o paciente para a consulta farmacêutica, ele deve estar munido de exames e receitas.

4.3 Fatores de risco para ocorrências de Reações Adversas Medicamentosas (RAM) com o uso de Varfarina

- Envelhecimento;
- Polifarmácia;
- Uso de potenciais medicamentos que interagem com a Varfarina;
- Fatores que alteram a distribuição ou o metabolismo dos medicamentos, tais como função renal ou hepática, insuficiência cardíaca congestiva, anemia e alcoolismo;
- Dose incorreta;
- Quantidade irregular e variável de consumo de alimentos ricos em vitamina K;
- Ausência de monitorização.

4.4 Complicações ocasionadas pelo uso de Varfarina

- Hipersensibilidade;
- Icterícia colestática;
- Hepatite;
- Vasculites;
- Náuseas, vômitos e diarreia;
- Hemorragia nasal, vaginal, oral (gosto de sangue na língua), retal e etc.
- 3 a 15% dos pacientes podem desenvolver nova trombose ou retrombose nos casos de tromboembolismo venoso.

4.5 Possíveis interações da Varfarina com alimentos e medicamentos

As tabelas a seguir mostram as interações da Varfarina com alimentos e com medicamentos, além do manejo a ser adotado em cada situação, o efeito clínico e a intensidade da interação.

Tabela 1: Possíveis interações da Varfarina com alimentos e manejo a ser considerado

Alimento	Intensidade	Efeito clínico	Manejo
Suco de Cranberry	Grave	O uso concomitante de varfarina e cranberry causa aumento do RNI e episódios hemorrágicos.	Aconselhar os pacientes a evitar beber grandes quantidades de suco de cranberry com varfarina. Quando ocorre o consumo simultâneo, recomenda-se o monitoramento frequente das alterações do RNI e dos sinais ou sintomas de hemorragia (Lilja et al, 2007; Pham & Pham, 2007; Aston et al, 2006).
Romã	Grave	O uso concomitante de varfarina e romã pode resultar em aumento das concentrações plasmáticas de varfarina e aumento do risco de hemorragia e aumento do RNI.	Instruir o paciente sobre os hábitos alimentares, incluindo a evitar do suco de romã ou comer a romã, antes do início da varfarina (Jarvis et al, 2010; Komperda, 2009).
Tabaco	Grave	O uso simultâneo de varfarina e tabaco pode resultar em exposição diminuída do medicamento diminui RNI.	Aconselhe os pacientes a parar de fumar durante o tratamento devido à potencial redução da eficácia do medicamento. Se a terapia com for necessária em pacientes que fumam, considere monitorar a eficácia reduzida e ajustar a dose de farmaco. (Zevin & Benowitz, 1999) (Lind et al, 2009).

Vitamina K contida em alimentos Ex: Couve, brocoles, pepino, cenoura, espinafre em geral folhas verde.	Moderada	O uso concomitante de varfarina e vitamina K presente nos alimentos pode resultar em um eficácia alterada do anticoagulan e aumento do RNI	Devem ser evitadas grandes mudanças no consumo de alimentos com alimentos ricos em vitamina K ou acompanhadas de monitoramento cuidadoso do RNI.
Chá verde	Moderada	O uso concomitante de varfarina e chá verde pode resultar em redução da eficácia do anticoagulante e reduz o RNI.	Aconselhar os pacientes a ter cautela ao consumir o chá verde durante a terapia com varfarina. Reduções RNI clinicamente significativas podem surgir com o uso concomitante de chá verde com varfarina. (Eagappan et al, 2012).
Dieta muito proteica	Moderada	O uso concomitante de varfarina e uma dieta muito proteica pode resultar em redução da eficácia do anticoagulante e reduz o RNI.	Em pacientes em terapia de varfarina, tem que monitorar RNI sempre que um paciente começa ou retira dieta rica em proteínas. Os parâmetros de coagulação devem ser reavaliados periodicamente Podem ser necessários ajustes de dose da varfarina para manter o nível desejado de anticoagulação. (Beatty et al, 2005).
Chá preto	Moderada	O uso concomitante de varfarina e chá preto pode resultar em diminuição da eficácia da varfarina e reduz o RNI.	Os pacientes devem ser questionado se bebem chá preto enquanto estão em terapia com varfarina. O RNI deve ser monitorado de perto desde o início ou descontinuado uso. (Parker et al, 2009).

Nutrição enteral	Moderada	O uso simultâneo de varfarina e nutrição enteral pode resultar em diminuição da resposta a protrombina/ RNI à e desenvolvimento de resistência à varfarina	Considere separar os tempos de administração de varfarina e alimentação enteral, administrando-a 3 horas antes da alimentação enteral (Petretich, 1990). Recomenda-se uma descarga adicional com água antes e depois da administração de varfarina.
Soja	Moderada	O uso concomitante de varfarina e soja pode resultar em eficácia reduzida de varfarina e reduz o RNI.	Monitorar o RNI caso o paciente inicie ou para de ingerir alimentos ou produtos de soja.
Abacate	Moderada	O uso concomitante de varfarina e abacate pode resultar em eficácia reduzida de varfarina e reduz o RNI.	Aconselhar o paciente a evitar a ingestão excessiva de abacate o uso suplementar de abacate. Se um paciente optar por tomar abacate apesar desse conselho, monitore o tempo de protrombina (PT) e o índice de normalização internacional (RNI) .
Aipo ou Salsão	Moderada	O uso simultâneo de varfarina e aipo pode resultar em risco aumentado de sangramento e aumenta o RNI.	Evite o uso concomitante de aipo com anticoagulantes. Se ambos estiverem juntos, monitore o paciente para detectar sinais e sintomas de sangramento.

Salsa	Moderada	O uso concomitante de varfarina e salsa pode resultar em aumento da eficácia anticoagulante aumenta RNI .	Recomenda-se precaução se a salsa é tomada concomitantemente com a varfarina. O monitoramento PT / RNI adicional pode ser garantido quando a salsa é iniciada ou descontinuada
-------	----------	---	--

Tabela 2: Possíveis interações da Varfarina com outros medicamentos e manejo a ser considerado.

Medicamento	Intensidade	Efeito Clínico	Recomendação
AAS	Grave	Aumento do risco hemorrágico Aumenta o RNI	Monitorar evidências de sangramento
Ácido Valpróico	Grave	Aumento do risco hemorrágico	Monitorar tempo de protrombina e RNI
Amiodarona	Grave	Aumento do efeito hipoprotrombinêmico Aumenta o RNI	Monitorar o aumento dos efeitos terapêuticos da varfarina (anticoagulação); monitorar tempo de protrombina.
Amoxicilina	Grave	Aumento do risco hemorrágico Aumenta o RNI	Quando possível, substituir por um antimicrobiano com perfil de baixo risco de sangramento

Alopurinol	Grave	Aumento do efeito hipoprotrombinêmico Aumenta o RNI	Monitorar o aumento dos efeitos terapêuticos da varfarina (anticoagulação); monitorar tempo de protrombina.
Carbamazepina	Grave	Aumento do risco hemorrágico Diminui o RNI	Monitorar a diminuição dos efeitos terapêuticos da varfarina
Ginkgo	Grave	Aumento do risco hemorrágico Aumenta o RNI	Evitar o uso concomitante
Sinvastatina	Grave	Aumento do risco hemorrágico e de rabdomiólise Aumenta o RNI	Monitorar tempo de protrombina e CPK sanguíneo
Omeprazol	Grave	Aumento do risco hemorrágico Aumenta RNI	Monitorar tempo de protrombina Monitorar aumento das evidências de sangramento

Amitriptilina/Clomipramina	Moderada	Aumento do risco hemorrágico -	Monitorar tempo de protrombina; monitorar aumento das evidências de sangramento
AINEs: Diclofenaco/ Ibuprofeno/ Naproxeno	Moderada	Aumento do risco hemorrágico Aumenta o RNI	Monitorar tempo de protrombina; monitorar aumento das evidências de sangramento.
Azatioprina	Moderada	Aumento do risco hemorrágico -	Monitorar o aumento dos efeitos terapêuticos da varfarina, monitorar tempo de protrombina.
Ciprofloxacino	Moderada	Aumento do risco hemorrágico Aumenta o RNI	Monitorar tempo de protrombina; monitorar aumento das evidências de sangramento.
Cloranfenicol	Moderada	Aumento do risco hemorrágico	Monitorar tempo de protrombina; monitorar aumento das evidências de sangramento.

Doxiciclina	Moderada	Aumento do risco hemorrágico	Monitorar tempo de protrombina; monitorar aumento das evidências de sangramento.
Fenitoína	Moderada	Aumento do risco hemorrágico Aumento do RNI	Monitorar tempo de protrombina; monitorar aumento das evidências de sangramento.
Fluconazol	Moderada	Aumento do risco hemorrágico Aumenta o RNI	Monitorar tempo de protrombina; monitorar aumento das evidências de sangramento.
Omeprazol	Grave	Aumento do risco hemorrágico Aumenta RNI	Monitorar tempo de protrombina Monitorar aumento das evidências de sangramento
Vitamina A e E	Moderada	Aumento do risco hemorrágico	Monitorar tempo de protrombina; monitorar aumento das evidências de sangramento.

Levotiroxina	Moderada	Aumento do risco hemorrágico Aumenta o RNI	Monitorar tempo de protrombina; monitorar aumento das evidências de sangramento.
Glibenclamida	Moderada	Aumento do risco hemorrágico Aumenta o RNI	Monitorar tempo de protrombina; e evidências de sangramento.

4.6 Avaliação Laboratorial

O exame Tempo de Protrombina (TP) responde pela redução de três dos quatro fatores pró-coagulantes dependentes de vitamina K (II, VII, X). É realizado através da adição de tromboplastina na amostra sanguínea.

A tromboplastina possui variação na capacidade de resposta aos efeitos da Varfarina, devido à sua origem, conteúdo fosfolípido e preparação. Devido à baixa eficiência do TP na monitorização do uso de Varfarina, desenvolveu-se o exame Razão Normalizada Internacional (RNI), este compara a coagulação, onde a taxa de coagulação do sangue normal é fixado em um valor de 1, já para pacientes que usam Varfarina, os valores de RNI são variados, conforme mostra a tabela 4. A adoção deste padrão melhorou a segurança da terapia e facilitou o monitoramento.

A Varfarina exerce sua ação por meio da inibição da síntese de fatores de coagulação dependentes de vitamina K. Doses excessivas de Varfarina elevam os valores de RNI e aumentam o risco de hemorragia, a vitamina K é utilizada para reverter este efeito. A tabela 3 mostra a recomendação para o manejo e reversão dos valores de RNI elevados ou risco de sangramento em pacientes que estão utilizando vitamina K.

Tabela 3: Recomendação para o manejo e reversão dos valores de RNI elevados ou risco de sangramento em pacientes utilizando vitamina K.

Condição	Descrição
Se NRI aumentado, mas <5,0; sem hemorragia significativa.	Omitir próxima dose ou diminuir dose até valores terapêuticos de RNI.
Se RNI \geq 5,0, mas <9,0; sem hemorragia significativa.	Omitir próxima dose ou duas doses. Reiniciar quanto RNI na margem terapêutica. Alternativa: omitir próxima dose e administrar vitamina (\leq 5mg oral) particularmente se risco aumentado de sangramento.

Se RNI >9,0; sem hemorragia significativa.	Administrar maior dose de vitamina K (3 a 5mg oral). O RNI deve reduzir em 24 a 48 horas. Se necessário, administrar novamente vitamina K.
Hemorragia grave com qualquer valor de elevação do RNI.	Administrar vitamina K (10mg endovenosa, lenta), complementado com plasma fresco ou concentrado de complexo de protrombina. A administração de vitamina K pode ser repetida a cada 12 horas.
Hemorragia com risco de morte.	Administrar concentrado de protrombina com vitamina K (10mg endovenosa, lenta). Fator VIIa recombinante pode ser considerado como uma alternativa para complexo concentrado de protrombina. Pode repetir-se este esquema, se necessário, de acordo com RNI.

Quando se define a necessidade do uso de Varfarina, deve-se dosar o RNI basal do paciente. Para a estabilização do RNI deve ser aguardado no mínimo cinco meias vidas do medicamento.

Se após cinco meias vidas a anticoagulação for excessiva, devem ser consideradas condições que causam elevação rápida do RNI.

Deve-se dosar o RNI, a princípio semanalmente. Após a estabilização, que ocorre após cerca de duas semanas, a periodicidade dependerá da estabilidade do RNI, o qual varia entre os pacientes.

Em caso de alteração na dose de Varfarina, o RNI deve ser reavaliado. O aumento de 10% na dose poderá aumentar o RNI de 0,7 a 0,8, deverá ser precedida a monitorização semanal por 3 semanas, até que tenha novamente valor estabilizado.

Tabela 4: Valor de RNI recomendado com o uso de Varfarina.

Indicação	RNI alvo
Profilaxia do tromboembolismo venoso	
Tratamento do tromboembolismo venoso	
Profilaxia do embolismo pulmonar	
Tratamento do embolismo pulmonar	2,0 – 3,0
Prevenção do embolismo sistêmico:	
	Válvulas de doença cardíaca
	Válvulas de tecido cardíaco
	Infarto Agudo do Miocárdio
	Fibrilação atrial
Válvulas prostéticas mecânicas (alto risco)	2,5 – 3,5
Válvula Mecânica na posição aórtica	2,0 – 3,0

Se o anticoagulante oral for utilizado na prevenção da recorrência do infarto agudo do miocárdio, o valor de RNI considerado é 2,5 a 3,5 (Hirsh et al, 2001).

5.0 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

GUIDONI, C.M. Estudo de utilização da varfarina em pacientes hospitalizados: análise de risco de interações medicamentosas e reações adversas. 2012. 102 f. Tese de doutorado (Programa de pós- graduação em Ciências Farmacêuticas para obtenção do título de Doutor em Ciências). Universidade de São Paulo, Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Ribeirão Preto

TELES, J.S.; FUKUDA, E.Y.; FEDER,D. Varfarina: perfil farmacológico e interações medicamentosas com antidepressivos. *Revendo ciências básicas. einstein*.2012;10(1):110-5

GUIMARÃES, J.; ZAGO, A. J.; ANTICOAGULAÇÃO AMBULATORIAL. *Rev .HCPA*. 27, 2007.

Geneva; World Health Organization; 1995. 121 p. ilus, tab, graf.(*Environmental Health Criteria*, 175).

Silvestre JM et al.; Necrose cutânea induzida por antagonistas da vitamina K.*Jornal Vasc Bras* .v. 8, n. 4,2009

Ansell J, Hirsh J, Hylek E, et al. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133:160S-98S.

Schulman S. Clinical practice. Care of patients receiving long-term anticoagulant therapy. *N Engl J Med*. 2003;349:675-83

Gersh BJ, Opie LH. Antitrombotic agents: platelet inhibitors, anticoagulants, and fibrinolysis. In: Opie LH, editor. *Drugs for the heart*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1995. p. 248-87

Silveira PR, Panico MD. Anticoagulantes. In: Brito CJ, Duque A, Merlo I, Murilo R, Fonseca VL, editores. Cirurgia vascular. Rio de Janeiro: Revinter; 2002. p. 375-89.

Diretrizes assistenciais: protocolo de anti-coagulação oral. Hospital Israelita Albert Einstein. Fevereiro, 2012.

Micromedex Healthcare Series [Internet database]. Thomson Reuters Healthcare Web site. <<http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian>> Acesso em 23 de junho de 2017.

Hirsh J, Dalen J, Anderson DR, Poller L, Bussey H, Ansell J, DEykin D. Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. Chest. 2001.