

INSTITUTO NACIONAL DE ENSINO E PESQUISA- INESP
CENTRO DE CAPACITAÇÃO EDUCACIONAL -CCE

DAYRA CORDEIRO FELIX

INTERAÇÕES FARMACOLÓGICAS DA VARFARINA COM
AGENTES ANTIDEPRESSIVOS QUE PROMOVEM RISCOS DE
DESENVOLVIMENTO HEMORRÁGICO.

RECIFE

2015

DAYRA CORDEIRO FELIX

**INTERAÇÕES FARMACOLÓGICAS DA VARFARINA COM
AGENTES ANTIDEPRESSIVOS QUE PROMOVEM RISCOS DE
DESENVOLVIMENTO HEMORRÁGICO.**

Monografia apresentada ao Instituto Nacional de Ensino e Pesquisa- INESPe ao Centro de Capacitação Educacional- CCE, como parte das exigências para a conclusão do curso de Pós-Graduação *Lato Sensu em farmacologia na atenção ao paciente*.

Orientadores: Prof. Eduardo da Silva Gonçalves, PhD.

Prof. Aldo César Passilongo da Silva, MSc

RECIFE

2015

Catlogação na fonte -

Recife/PE

F316i **Felix, Dayra Cordeiro.**
Interações farmacológicas da Varfarina com agentes antidepressivos que promovem riscos de desenvolvimento hemorrágico / **Dayra Cordeiro Felix.** – Recife: INESP, 2015. 23 f.

Orientadores: Aldo César Passilongo da Silva, Eduardo da Silva Gonçalves.

Trabalho de Conclusão de Curso (Especialização em Farmacologia na atenção ao paciente) – Instituto Nacional de Ensino Superior e Pesquisa.

1. Varfarina. 2. Interações medicamentosas. 3. Antidepressivos. 4. Hemorragia. I. Título.

CDU 615.03

DAYRA CORDEIRO FELIX

**INTERAÇÕES FARMACOLÓGICAS DA VARFARINA COM
AGENTES ANTIDEPRESSIVOS QUE PROMOVEM RISCOS DE
DESENVOLVIMENTO HEMORRÁGICO.**

Monografia para obtenção do grau de Especialista em farmacologia clínica na atenção ao paciente.

Recife, _____ de Setembro de 2015.

EXAMINADOR:

Nome: _____

Titulação: _____

PARECER FINAL:

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, por ser essencial em minha vida, autor do meu destino, meu guia, socorro presente na hora da angústia, ao meu pai Manoel, minha mãe Maria Madalena e aos meus irmãos e amigos por sempre estarem ao meu lado me dando apoio e incentivo, sempre em busca do melhor. Agradeço também a todos que de alguma forma contribuíram para o desenvolvimento e conclusão da presente monografia.

RESUMO

Os anticoagulantes orais (principalmente a varfarina) se destacam entre as drogas que possuem o maior número de interações medicamentosas, e tornam-se objeto de estudo por serem frequentemente utilizados por pacientes com problemas cardiovasculares os quais, também, geralmente, apresentam depressão, embora em alguns casos os efeitos de medicamentos combinados sejam benéficos, mais frequentemente as interações medicamentosas são indesejáveis e prejudiciais quando não acompanhadas por profissionais devidamente qualificados. Dentre os antidepressivos mais utilizados concomitantemente com a varfarina, destacam-se: paroxetina, venlafaxina, fluoxetina, amitriptilina e duloxetina. A presente pesquisa objetivou fazer um levantamento bibliográfico de artigos publicados nos anos de 2003 a 2013, acerca do quadro hemorrágico como resposta da associação medicamentosa entre fármacos antidepressivos e a varfarina, além de revelar o importante papel da equipe multiprofissional na detecção e nas medidas de controle das prováveis reações adversas provenientes desse tipo de interação farmacológica. Portanto, quando houver a verdadeira necessidade de utilizar fármacos de ação antidepressiva em pacientes que previamente já fazem o uso de varfarina, a escolha do antidepressivo pelo médico deverá ser criteriosa de acordo com a anamnese do paciente e dependerá de alguns fatores, tais como: nível de interação farmacológica entre as drogas em associação, frequência com que o anticoagulante é administrado por dia e parâmetros hematológicos de cada paciente. Tornando-se mais frequente a necessidade de aperfeiçoamento técnico por parte dos profissionais de saúde que se depara com diferentes situações acerca de reações provenientes da interação entre diferentes drogas em sua rotina de trabalho.

Palavras-chave: varfarina; interações medicamentosas, antidepressivos; hemorragia.

ABSTRACT

The oral anticoagulants (especially warfarin) stand out among the drugs that have the largest number of drug interactions, and become a subject of study are frequently used for patients with cardiovascular problems, which usually also, present with depression, although in some cases the combined effects of medicines are beneficial, most often drug interactions are undesirable and harmful when not accompanied by appropriately qualified professionals. Among the antidepressants most used concomitantly with warfarin, are: paroxetine, venlafaxine, fluoxetine, amitriptyline and duloxetine. This research aimed to do a literature review of articles published in the years 2003-2013, about hemorrhagic in response of drug association between antidepressants and warfarin, in addition to revealing the important role of the multidisciplinary team in the detection and control measures the likely adverse effects from this type of drug interaction. Therefore, when there is a true need for antidepressant action of drugs in patients who have previously make use of warfarin, the choice of the antidepressant doctor should be careful in accordance with the anamnesis of the patient and will depend on factors such as: level pharmacological interaction between the drugs in combination, frequently the anticoagulant is administered daily and hematological parameters of each patient. Becoming more frequent the need for technical improvement by health professionals who are faced with different situations about reactions from the interaction between different drugs in their routine work.

Keywords: warfarin; drug, antidepressant interactions; bleeding.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	07
1.1	Justificativa.....	08
1.2	Objetivo	09
2	METODOLOGIA.....	09
3	REVISÃO DE LITERATURA.....	10
3.1	VARFARINA.....	10
3.2	INTERAÇÕES ENTRE A VARFARINA E ANTIDEPRESSIVOS.....	12
3.2.1	Fluoxetina x Varfarina.....	13
3.2.2	Paroxetina x Varfarina	13
3.3	ATENÇÃO FARMACÊUTICA NA INTERAÇÃO.....	14
3.4	FARMACOCINÉTICA.....	15
3.4.1	Absorção de fármacos.....	15
3.4.2	Distribuição de fármacos.....	16
3.4.3	Metabolismo de fármacos.....	16
3.4.4	Excreção de fármacos.. ..	17
3.5	ANTIDEPRESSIVOS UTILIZADOS EM ASSOCIAÇÃO COM VARFARINA.....	17
3.5.1	Fluoxetina.....	17
3.5.2	Paroxetina.....	18
4	CONCLUSÃO	20
	REFERÊNCIAS.....	21
	ANEXO.....	23

1 INTRODUÇÃO

O elevado consumo de medicamentos por toda a população mundial é um dos mais complexos temas existentes no âmbito da saúde, de modo que a inadequada utilização dos mesmos pode gerar diversos problemas de saúde pública, dificultando a farmacoterapia e desencadeando posteriores problemas relacionados ao medicamento (PRM). É de grande importância a orientação dos usuários quanto ao uso racional de medicamentos (URM), devendo ser promovido não apenas pelo médico, mas por toda a equipe multiprofissional que, entre outros, inclui farmacêuticos, enfermeiros e nutricionistas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2004).

Quando duas ou mais drogas interagem, os resultados de tal interação farmacológica podem resultar em: potencialização do efeito de uma das drogas; redução do efeito de uma das drogas, induzida pela outra e surgimento de novos efeitos inesperados ou não (FONSECA, 2010).

As chances de aparecimento de reações graves provenientes da associação de dois ou mais fármacos distintos são diminuídas à medida que conhecimentos técnicos de farmacologia são aplicados na detecção de tais problemas. Embora em determinados casos os efeitos de associação de medicamentos sejam benéficos, com maior frequência existem interações medicamentosas que se manifestam de forma indesejada, como por exemplo, a associação de varfarina, um fármaco anticoagulante, com paroxetina, um antidepressivo, tendo como consequência um grande risco de episódios hemorrágicos (PRISKORN, 2007).

Os anticoagulantes orais se destacam entre as drogas que possuem o maior número de interações medicamentosas, e torna-se objeto de estudo por serem frequentemente utilizados por pacientes com problemas cardiovasculares os quais também geralmente apresentam depressão, assim, a probabilidade de ocorrer alguma interação entre a varfarina e os antidepressivos é significativamente elevada, podendo resultar em um aumento ou uma diminuição da atividade anticoagulante, gerando riscos à saúde daqueles que os utilizam (GOODMAN; GILMAN, 2006).

Nos pacientes internados com tromboembolismo estabelecido, indica-se terapia com heparinas (não fracionada ou de baixo peso molecular) em associação com a varfarina, devendo ser iniciadas antes da varfarina e mantidas por pelo menos cinco dias. Já em

situações nas quais não há urgência em anticoagulação rápida, tais como no caso de pacientes com fibrilação atrial com indicação de anticoagulação para prevenção de acidente vascular cerebral (HEPLER; STRAND, 2009).

Estudos retrospectivos que analisam a relação entre as prescrições médicas e o uso de varfarina em associação revelam que no período de um ano ao menos uma medicação que interagia com a varfarina foi prescrita para mais de 82% dos pacientes que já a utilizavam. Drogas que interagem potencializando o seu efeito anticoagulante, contribuindo para o aumento da morbidade e da mortalidade, foram prescritas com maior frequência (PALIWAL, 2001).

A utilização de varfarina como medicamento anticoagulante tem objetivo diminuir a tendência de coagulação do sangue sem evitar completamente a coagulação. Por outro lado, deve-se monitorar cuidadosamente a capacidade de o sangue coagular para evitar graves perdas sanguíneas e de difícil controle. Tal atenção no monitoramento deve ser redobrada quando se trata de pacientes depressivos que fazem uso de varfarina para farmacoterapia de agravos circulatórios (GOODMAN; GILMAN, 2006).

Na prática diária das atividades farmacêuticas, apesar da existência de rotinas institucionalizadas em relação às medicações, deve-se interferir na forma de como a assistência é realizada, havendo a prevenção de interações medicamentosas adversas através da utilização de conhecimentos técnicos acerca do assunto, para que soluções sejam apresentadas à equipe (GRAHAME-SMITH, 2008).

As drogas mais relatadas de interação com a varfarina são paroxetina, venlafaxina, fluoxetina e aquelas que contêm acetaminofeno, hormônios tireoideanos (na terapia de hipertireoidismo), sinvastatina (em casos de disfunções lipídicas) e ciprofloxacino (em diferentes quadros infecciosos) (DUCAN, 2008).

1.1 Justificativa

Interações medicamentosas são alterações nos efeitos de um determinado medicamento em razão da ingestão simultânea de outro medicamento. Tais interações podem trazer consigo diversos danos e consequências para os pacientes. Dentre os fármacos que

apresentam um elevado risco de possíveis interações medicamentosas destacam-se os anticoagulantes orais, principalmente a varfarina.

A depressão é uma das principais doenças que atinge a população brasileira nos últimos 10 anos, sendo utilizados para o seu tratamento medicamentos antidepressivos.

Associando-se de maneira inadequada ou sem um acompanhamento farmacoterapêutico, os antidepressivos e os anticoagulantes orais promovem um elevado grau de interação podendo surgir sérias complicações, como hemorragias. Tornando-se um problema de saúde pública.

O presente estudo promoverá o esclarecimento em benefício da segurança e da eficácia terapêutica acerca do uso concomitante das duas classes farmacológicas para possível redução de riscos.

1.2 Objetivo

A presente pesquisa tem como objetivo realizar uma revisão bibliográfica dos estudos existentes sobre o quadro hemorrágico como resposta da associação medicamentosa entre fármacos antidepressivos e a varfarina, além de revelar o importante papel da equipe multiprofissional na detecção e nas medidas de controle de efeitos adversos graves provenientes desses tipos de interações medicamentosas.

2 METODOLOGIA

Para a elaboração da pesquisa foi realizado um levantamento bibliográfico que levou em consideração a revisão de artigos publicados em periódicos eletrônicos nas bases de dados PubMed, Bireme, e Scielo, aprovados entre os anos de 2003 e 2013. Em critério de análise foram lidos aqueles artigos que se direcionassem ao objetivo do tema em questão.

A princípio, de forma global, foram identificados 60 artigos que se direcionam ao tema proposto e de interesse na presente pesquisa. Através do *Pubmed Medline* foram identificados 25 artigos, pelo *Scientific Electronic Library Online* foram identificados 10 artigos e, pela Biblioteca Virtual em Saúde foram localizados 25 artigos nos idiomas inglês e português. Foram excluídos os artigos que não se enquadravam no objetivo específico da pesquisa, fazendo parte da seleção 45 artigos para leitura e posterior elaboração do resumo.

A princípio, de forma global, foram identificados 60 artigos que se direcionam ao tema proposto e de interesse na presente pesquisa. Através da Pubmed foram identificados 25 artigos, pela Scielo foram identificados 10 artigos e, pela Bireme foram localizados 25 artigos nos idiomas inglês e português. Foram excluídos os artigos que não se enquadravam no objetivo específico da pesquisa, fazendo parte da seleção 45 artigos para leitura e posterior elaboração do resumo.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1 VARFARINA

Os anticoagulantes orais são amplamente utilizados na prevenção e no tratamento de doenças tromboembólicas. Centrada nos antivitamínicos K (no essencial, nos derivados cumarínicos: varfarina e acenocumarol), a terapia envolve um amplo espectro de anticoagulantes orais, desde uma heparina oral, caprilato heparina e de um inibidor específico da trombina, a um ximelagatran que foi retirado por problemas de toxicidade hepática (FAREED, 2012).

A varfarina é um fármaco indicado no tratamento da embolia sistêmica e acidente vascular cerebral (AVC) em pacientes com próteses valvulares e fibrilação atrial, e atua como um antagonista da vitamina K, provocando a inibição das redutases envolvidas na síntese de hidroquinona a partir da epóxido-redutase. A inibição da conversão cíclica da vitamina K provoca a produção e a secreção hepática de proteínas descarboxiladas ou parcialmente carboxiladas, que apresentam 10 a 40% da atividade biológica normal (GOODMAN; GILMAN, 2006).

Analisando os parâmetros farmacocinéticos, ao ser administrada pela via oral, a varfarina possui absorção rápida e quase completa pelo trato gastrointestinal (TGI), sofrendo redução na presença de alimentos. A concentração máxima no sangue é observada dentro de 1 hora após sua ingestão (RANG; RITTER, 2009). Em perfis de distribuição plasmática, a varfarina liga-se fortemente à albumina plasmática (FONSECA, 2010)

Sua biodegradação é feita no fígado, onde seus dois enantiômeros são metabolizados: a S-varfarina é transformada em metabólitos inativos pela isoenzima CYP2C9, enquanto a R-

varfarina é transformada pelas CYP1A2, CYP2C19 e CYP3A4 (KURDYAK,2005). A varfarina não deve ser administrada em pacientes que apresentem sangramento ativo e, em geral, não deve ser prescrita para pacientes com risco de hemorragia, embora possa ser usado com extrema precaução.

A atividade da varfarina pode ser potencializada por esteróides anabólicos como: etilestranol, metandrostenolona, (noretrandolona), amiodarona, amitriptilina/nortriptilina, azapropazona, aztreonam, benzafibrato, cefamandol, cloranfenicol, hidrato de coral, cimetidina, ciprofloxacino, clofibrato, cotrimoxazol, danazol, destropropoxifeno, destrotiroxina, dipiridamol, eritromicina, neomicina, feprazona, fluconazol, glucagon, metronidazol, miconazol, oxifenilbutazona, fenformina, fenilbutazona, feniramidol, quinidina, salicilatos, tolbutamida, sulfonamidas (ex: sulfafenazol, sulfipirazona), tamoxifeno, triclofos,diflunisal, flurbiprofeno, indometacina, ácido mefenâmico, piroxicam, sulindaco e, possivelmente, outros analgésicos antiinflamatórios, cetoconazol, ácido nalidíxico, norfloxacino, tetraciclina e outros antibióticos de largo espectro, alopurinol, dissulfiram, metilfenidato, paracetamol, drogas para tratamento de disfunções da tireóide e qualquer droga potencialmente hepatotóxica. A atividade anticoagulante pode também ser aumentada com grandes quantidades ou ingestão crônica de álcool, particularmente em pacientes com insuficiência hepática. Mulheres em uso de varfarina devem consultar o médico antes do uso concomitante de creme vaginal ou supositório de miconazol, pois pode haver potencialização do efeito anticoagulante. Tanto a potencialização quanto a inibição do efeito anticoagulante têm sido relatadas com fenitoína, ACTH e corticosteroides (KURDYAK,2005).

A colestiramina e o sulcralfato acarretam insuficiência da absorção e diminuição da atividade da varfarina. A colestiramina pode também diminuir a absorção de vitamina K sem, no entanto, aumentar a atividade anticoagulante da varfarina. O efeito anticoagulante pode ser diminuído pela administração de vitamina K, inclusive como constituinte de alguns alimentos, como saladas verdes. A atividade anticoagulante da varfarina pode ser inibida por drogas que induzem as enzimas hepáticas, tais como: aminoglutetimida, barbiturato, carbamazepina, etclorvinol, glutatimida, griseofulvina, dicloralfenazona, primidona, rifampicina e contraceptivos orais (FONSECA, 2010).

Analisando sua farmacocinética, a varfarina é rápida e amplamente absorvida através do trato gastrointestinal. Sua absorção é praticamente completa após a administração por via oral. A varfarina circula ligada a proteínas plasmáticas; distribui-se amplamente em todos os

tecidos e se acumula rapidamente no fígado, primariamente nos microsomos. A exemplo dos demais anticoagulantes cumarínicos, atravessa a barreira placentária e é excretada no leite materno. Aproximadamente 97% da substância apresentam-se ligados à albumina plasmática. Os dois isômeros são metabolicamente transformados por vias diferentes. A Rvarfarina é primariamente metabolizada por redução da cadeia lateral acetnil em varfarina álcoois, que são excretados na urina, e a S-varfarina é metabolizada por oxidação a 7-hidroxi-S-varfarina, que é eliminada na bile (BANNISTER et al., 2009).

O fármaco é lentamente degradado e apresenta um ligeiro efeito cumulativo, capaz de manter a atividade de protrombina nos níveis desejados, apesar de eventuais variações nas dosagens diárias. A varfarina racêmica tem uma meia-vida plasmática de 36 a 42 horas. A sua ação se inicia dentro de 24 horas, por causa da inibição da produção do fator VII, que tem uma meia-vida de seis a sete horas, mas o pico da atividade se dá entre 72 a 96 horas devido às meias-vidas maiores dos fatores II, IX e X. Após administração por via oral, em indivíduos normais, concentrações plasmáticas máximas são atingidas em cerca de 90 minutos (DUNCAN, 2008).

Em sua farmacodinâmica, a varfarina atua por inibição da formação dos fatores de coagulação II, VII, IX e X. Um efeito no tempo de protrombina é produzido em 24 a 36 horas após a dose inicial e atinge o máximo em 36 a 48 horas, mantendo-se por 48 horas ou mais, após a interrupção da administração. Dentre os compostos 4-hidroxycumarínicos, a varfarina é o anticoagulante oral mais amplamente usado, devido ao seu início de ação previsível, duração da ação e excelente biodisponibilidade (BANNISTER et al., 2009).

3.2 INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS ENTRE A VARFARINA E ANTIDEPRESSIVOS

Interações medicamentosas são tipos especiais de respostas farmacológicas, em que os efeitos de um ou mais medicamentos são alterados pela administração simultânea ou anterior de outros, ou através da administração concorrente com alimentos (FONSECA, 2010). A interação entre medicamentos benéfica ou pode atuar gerando respostas desfavoráveis não previstas no regime terapêutico (adversa) de elevado significado clínico, como ocorrente entre a interação da Varfarina e alguns antidepressivos (FONSECA, 2010).

3.2.1 Fluoxetina x Varfarina

A fluoxetina é um fármaco amplamente difundido para tratamento de casos severos de depressão. Apresenta uma elevada afinidade pela albumina plasmática e provoca uma inibição moderada da enzima CYP2C19. Seu principal metabólito é um inibidor moderado da CYP3A4, que juntamente da fluoxetina, talvez iniba a CYP2C9. Estudos clínicos e práticas ambulatoriais relatam interações entre a fluoxetina e a varfarina, acarretando uma resposta terapêutica aumentada e toxicidade. Em alguns casos foram constatados sangramentos gastrintestinais e os pacientes apresentaram severas equimoses (DUNCAN, 2008).

3.2.2 Paroxetina x Varfarina

O cloridrato de paroxetina é um fármaco amplamente indicado para o tratamento dos sintomas de doença depressiva de todos os tipos, incluindo depressão reativa e grave e depressão acompanhada por ansiedade. É um fraco a moderado inibidor da CYP1A2, CYP2C9 e CYP2D6 e também se liga fortemente à albumina plasmática (BROSEN; NARANJO, 2011).

Durante a interação a paroxetina desloca as moléculas de varfarina previamente ligadas às proteínas plasmáticas, acarretando em maior quantidade de varfarina livre no sangue e aumentando sua capacidade anticoagulante e pró-hemorrágica (BANNISTER et al., 2009).

Segundo pesquisas, não há relatos clínicos e estudos científicos sobre possíveis interações entre varfarina e os seguintes antidepressivos: bupropiona, clomipramina, doxepina e imipramina, os antidepressivos tetracíclicos maprotilina e mirtazapina, e os inibidores da recaptura de noradrenalina amoxapina e desipramina (PRISKORN, 2007).

Os inibidores seletivos da recaptura de serotonina (Isrs) são os antidepressivos mais prescritos e apresentam altas chances de interagirem com a varfarina, o que pode levar a sérias consequências clínicas (HIRSH et al, 2011).

A incidência de hemorragia potencialmente letal é baixa quando a varfarina é administrada de forma isolada para tratamento de distúrbios circulatórios, entretanto torna-se variável em pacientes que a associa com venlafaxina (potente antidepressivo). Em aproximadamente 40 a 80% dos pacientes que fazem associação desses dois fármacos, pode

ocorrer episódios de trombocitopenia induzida pela varfarina de início imediato e tardio, como maior consequência pode ocorrer sangramentos na boca, no trato urinário, gastrointestinal e nas glândulas suprarrenais (SANTOS et al., 2006).

Por diversas razões os antidepressivos tricíclicos (amitriptilina, clomipramina, imipramina, nortriptilina, doxepina, por exemplo) geralmente não são indicados para pacientes com doenças de origem cardiovascular que fazem o uso de varfarina, por apresentarem efeitos indesejáveis como taquicardia, hipotensão ortostática e prolongamento variável dos tempos de condução cardíaca, com elevada possibilidade de desenvolvimento de arritmias e, alguns deles, hemorragias gastrointestinais (DUCAN et. al, 2008).

Quando ocorrem processos hemorrágicos causados pela associação de varfarina com venlafaxina, a normalização deve ser rápida, faz-se a reposição dos fatores deficientes: o plasma fresco congelado (PFC) e o concentrado de complexo protrombínico. A Resolução RDC nº 10, de 23 de janeiro de 2004, da Agência de Vigilância Sanitária (ANVISA) determina que para a “correção de hemorragias por uso de anticoagulantes cumarínicos, ou reversão rápida dos efeitos dos cumarínicos, o produto de escolha é o complexo protrombínico. Como a disponibilidade desse tipo de concentrado ainda não é suficientemente ampla nos hospitais brasileiros, o uso de PFC é uma alternativa aceitável” (ANVISA, 2004).

Quando o paciente requer o uso simultâneo de drogas e existe um amplo espectro farmacológico para tratamento da patologia, devem ser favorecidas aquelas que não interagem com a varfarina, ou, em último caso, aquela que interage de maneira que não possa afetar a saúde do usuário. É adequado que haja o monitoramento do efeito anticoagulante mais frequentemente em pacientes que usam várias drogas ou que mudaram alguma das drogas do tratamento. O profissional farmacêutico representa um importante papel quanto à identificação e investigação de problemas relacionados aos medicamentos e suplementos para pacientes em terapia com a varfarina, sendo capaz de oferecer opções para minimização de tais problemas (SANTOS et. al, 2006).

3.3 ATENÇÃO FARMACEUTICA NA INTERAÇÃO

O termo Atenção Farmacêutica foi adotado e oficializado no Brasil, a partir de discussões lideradas pela Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS), OMS, Ministério da Saúde (MS), entre outros. Nesse encontro, foi definido o conceito de Atenção Farmacêutica:

“um modelo de prática farmacêutica, desenvolvida no contexto da Assistência Farmacêutica. Compreende atitudes, valores éticos, comportamentos, habilidades, compromissos e corresponsabilidades na prevenção de doenças, promoção e recuperação da saúde, de forma integrada à equipe de saúde. É a interação direta do farmacêutico com o usuário, visando uma farmacoterapia racional e a obtenção de resultados definidos e mensuráveis, voltados para a melhoria da qualidade de vida. Esta interação também deve envolver as concepções dos seus sujeitos, respeitadas as suas especificidades biopsico-sociais, sob a ótica da integralidade das ações de saúde” (Consenso Brasileiro de Atenção Farmacêutica, 2002).

Antes da implantação da Atenção Farmacêutica, é necessário garantir o acesso do usuário ao serviço de saúde e ao medicamento, investir maior tempo no diálogo com o paciente e conscientizar o profissional farmacêutico de sua responsabilidade no processo (ARAÚJO et al., 2008).

Dentro dessa perspectiva, inclui-se o farmacêutico no acompanhamento farmacoterapêutico de pacientes que utilizam a varfarina em associação com outros medicamentos, incluindo os antidepressivos. O papel do profissional farmacêutico é, junto com a equipe médica, promover o uso racional do medicamento para minimização dos problemas relacionados ao seu uso. Além de tal assistência, o farmacêutico monitora os índices de coagulação através de exames laboratoriais que incluem o tempo de protrombina (TP) (Consenso Brasileiro de Atenção Farmacêutica, 2002).

3.4 FARMACOCINÉTICA

A farmacocinética é definida como o estudo quantitativo dos processos envolvidos nos mecanismos que compõe o movimento que o corpo faz com o fármaco, envolvendo: absorção, distribuição, metabolismo e excreção. As interações dinâmicas entre essas fases da farmacocinética, determinam a sua concentração plasmática e estabelecem a capacidade do fármaco de alcançar o seu órgão-alvo numa concentração que possa ser segura e efetiva (PRATT; TAYLOR, 2009).

3.4.1 Absorção de fármacos

Denomina-se absorção, a capacidade que a droga possui em atravessar as paredes capilares, membranas celulares e outras barreiras, com o intuito de circular livremente, ou

seja, o fármaco administrado por certas vias só possui ação após serem absorvidos. Para que tal fenômeno ocorra, há fatores que determinam a capacidade de cada droga como: o tamanho, a forma molecular e a sua solubilidade em meios aquosos e lipídicos (OGA, 2012).

Ao longo da vida humana, o organismo desenvolveu diferentes obstáculos contra a invasão de microrganismos. O tegumento, com sua camada externa queratinizada representa uma superfície inóspita para invasão, tornando a via de administração do fármaco, a sua forma química e certos fatores específicos do paciente (como transportadores e enzimas gastrintestinais e hepáticos) fatores que determinam a absorção de um fármaco (FRANCO-MORSELLI; BOSSI, 2008).

3.4.2 Distribuição de fármacos

Apesar da absorção do fármaco ser um pré-requisito para atingir níveis plasmáticos adequados desse fármaco, ele também precisa alcançar seu órgão-alvo em quantidades (em nível de concentração) terapêuticas para exercer o efeito desejado sobre determinado processo fisiopatológico (GRAHAME, 2008).

A distribuição de um fármaco ocorre primordialmente com o auxílio do sistema circulatório e atuando de forma pequena e secundária também há o sistema linfático. Logo após absorvido na circulação sistêmica, o fármaco é então capaz de alcançar qualquer órgão-alvo (com a possível exceção dos compartimentos santuários, como o cérebro e os testículos) (OGA, 2012).

3.4.3 Metabolismo de fármacos.

Os processos provenientes do metabolismo submetem o fármaco a reações químicas, geralmente mediadas por enzimas que habitam os microssomas das células hepáticas e atuam na conversão do mesmo em um composto diferente do originalmente administrado, denominado metabólito que pode ser ativo ou não (OGA, 2012).

Os fármacos mais lipossolúveis necessitam ser transformados antes da excreção. O metabolismo ocorre principalmente no fígado e consiste no processo de carregar eletricamente o fármaco para que, ao passar pelos túbulos renais, não seja reabsorvido. Muitos fármacos (bases ou ácidos fracos) são lipossolúveis e por isso rapidamente eliminados. Por isso, devem ser transformados em compostos para serem excretados (GRAHAME, 2008).

3.4.4 Excreção de fármacos.

As diversas reações (oxidação/redução e conjugação/hidrólise) que ocorrem antes da eliminação da droga do organismo, aumentam a hidrofiliabilidade de um fármaco hidrofóbico e seus metabólitos, permitindo que esses fármacos sejam facilmente eliminados através de uma via final comum, com fármacos que possuem elevada hidrofiliabilidade (OGA, 2012)

A maior parte dos fármacos e seus metabólitos são eliminados do corpo através de excreção renal e biliar. A excreção renal representa o mecanismo mais comum de excreção de fármacos e baseia-se na natureza hidrofílica de uma droga. Apenas um pequeno número de fármacos é excretado de forma primária na bile. Muitos fármacos de administração oral sofrem absorção incompleta pelo trato gastrintestinal superior, e o fármaco residual é então eliminado por excreção fecal. De outro modo, os fármacos podem ser excretados em quantidades mínimas através da via respiratória e da via dérmica (OGA, 2012).

3.5 ANTIDEPRESSIVOS UTILIZADOS EM ASSOCIAÇÃO COM VARFARINA

3.5.1 Fluoxetina

O cloridrato de fluoxetina é indicado para o tratamento da depressão, associada ou não à ansiedade. Também é indicado para o tratamento da bulimia nervosa, do transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) e do transtorno disfórico pré-menstrual (TDPM), incluindo tensão pré-menstrual (TPM), irritabilidade e disforia (mal-estar provocado pela ansiedade) (DUNCAN, 2008).

O Cloridrato de Fluoxetina é bem absorvido após administração oral. Concentrações plasmáticas máximas são alcançadas dentro de 6 a 8 horas, ligando-se firmemente às proteínas do plasma e distribuindo-se largamente. Concentrações plasmáticas estáveis são alcançadas após doses contínuas durante várias semanas. As concentrações plasmáticas estáveis após doses prolongadas são similares às concentrações obtidas em 4 a 5 semanas. A Fluoxetina é extensamente metabolizada no fígado em norfluoxetina e em um número de outros metabólitos, não identificados, que são excretados na urina. Sua meia-vida de eliminação é de 4 a 6 dias e a de seu metabólito ativo é de 4 a 16 dias (GOODMAN; GILMAN, 2006).

3.5.2 Paroxetina

O cloridrato de paroxetina é indicado para o tratamento dos sintomas de doença depressiva de todos os tipos, incluindo depressão reativa e grave e depressão acompanhada por ansiedade. Após uma resposta satisfatória inicial, a continuação do tratamento com cloridrato de paroxetina é eficaz na prevenção de recorrência da depressão, também é indicado para o tratamento dos sintomas e prevenção de recorrência do Transtorno Obsessivo Compulsivo (TOC); para o tratamento dos sintomas e prevenção de recorrência da Doença do Pânico, com ou sem agorafobia; para o tratamento dos sintomas da Fobia Social/Transtorno da Ansiedade Social - DMS - IV, e, ainda para o tratamento do Transtorno de Estresse Pós-Traumático e para o tratamento dos sintomas e prevenção de recorrência do Transtorno de Ansiedade Generalizada (BROSEN; NARANJO, 2011).

A paroxetina não está quimicamente relacionada aos antidepressivos tricíclicos, tetracíclicos nem a outros antidepressivos disponíveis. Os principais metabólitos da paroxetina são polares e conjugados por produtos de oxidação e metilação e rapidamente metabolizados. Considerando-se a relativa falta de atividade farmacológica, é muito pouco provável que contribuam com os efeitos terapêuticos do cloridrato de paroxetina. Os principais metabólitos da paroxetina são polares e conjugados por produtos de oxidação e metilação e rapidamente metabolizados. Considerando-se a relativa falta de atividade farmacológica, é muito pouco provável que contribuam com os efeitos terapêuticos do cloridrato de paroxetina (BANNISTER et al., 2009).

Segundo pesquisas, não há relatos clínicos e estudos científicos sobre possíveis interações entre varfarina e os seguintes antidepressivos: bupropiona, clomipramina, doxepina e imipramina, os antidepressivos tetracíclicos maprotilina e mirtazapina, e os inibidores da recaptura de noradrenalina amoxapina e desipramina (PRISKORN, 2007).

Os inibidores seletivos da recaptura de serotonina (Isrs) são os antidepressivos mais prescritos e apresentam altas chances de interagirem com a varfarina, o que pode levar a sérias consequências clínicas (HIRSH et al, 2011).

A incidência de hemorragia potencialmente letal é baixa quando a varfarina é administrada de forma isolada para tratamento de distúrbios circulatórios, entretanto torna-se variável em pacientes que a associa com venlafaxina (potente antidepressivo). Em aproximadamente 40 a 80% dos pacientes que fazem associação desses dois fármacos, pode

ocorrer episódios de trombocitopenia induzida pela varfarina de início imediato e tardio, como maior consequência pode ocorrer sangramentos na boca, no trato urinário, gastrointestinal e nas glândulas supra-renais (SANTOS et al., 2006).

Por diversas razões os antidepressivos tricíclicos (amitriptilina, clomipramina, imipramina, nortriptilina, doxepina, por exemplo) geralmente não são indicados para pacientes com doenças de origem cardiovascular que fazem o uso de varfarina, por apresentarem efeitos indesejáveis como taquicardia, hipotensão ortostática e prolongamento variável dos tempos de condução cardíaca, com elevada possibilidade de desenvolvimento de arritmias e, alguns deles, hemorragias gastrointestinais (DUCAN et. al, 2008).

Quando ocorrem processos hemorrágicos causados pela associação de varfarina com venlafaxina, a normalização deve ser rápida, faz-se a reposição dos fatores deficientes: o plasma fresco congelado (PFC) e o concentrado de complexo protrombínico. A Resolução RDC nº 10, de 23 de janeiro de 2004, da Agência de Vigilância Sanitária (ANVISA) determina que para a “correção de hemorragias por uso de anticoagulantes cumarínicos, ou reversão rápida dos efeitos dos cumarínicos, o produto de escolha é o complexo protrombínico. Como a disponibilidade desse tipo de concentrado ainda não é suficientemente ampla nos hospitais brasileiros, o uso de PFC é uma alternativa aceitável” (ANVISA, 2004).

Quando o paciente requer o uso simultâneo de drogas e existe um amplo espectro farmacológico para tratamento da patologia, devem ser favorecidas aquelas que não interagem com a varfarina, ou, em último caso, aquela que interage de maneira que não possa afetar a saúde do usuário. É adequado que haja o monitoramento do efeito anticoagulante mais frequentemente em pacientes que usam várias drogas ou que mudaram alguma das drogas do tratamento. O profissional farmacêutico representa um importante papel quanto à identificação e investigação de problemas relacionados aos medicamentos e suplementos para pacientes em terapia com a varfarina, sendo capaz de oferecer opções para minimização de tais problemas (SANTOS et. al, 2006).

4 CONCLUSÃO

Sendo assim, é notória a necessidade de aperfeiçoamento técnico por parte dos profissionais de saúde que se depara com diferentes situações acerca de reações provenientes da interação entre diferentes drogas em sua rotina de trabalho.

Por fim, quando houver a verdadeira necessidade de utilizar fármacos de ação antidepressiva em pacientes que previamente já fazem o uso de varfarina, a escolha do antidepressivo pelo médico deverá ser criteriosa de acordo com a anamnese do paciente e dependerá de alguns fatores, tais como: nível de interação farmacológica entre as drogas em associação, frequência com que o anticoagulante é administrado por dia e parâmetros hematológicos de cada paciente.

Dos antidepressivos analisados e com comprovação clínica/científica, os que mais apresentaram efeitos de relevância na prática médica foram de forma decrescente: paroxetina, venlafaxina, fluoxetina e duloxetina. O uso racional de medicamentos e o sucesso da farmacoterapia dependem profissionais de saúde, inclusive do trabalhador de nível técnico, que tem como foco de ação a recuperação, a prevenção e a promoção da saúde.

REFERÊNCIAS

- ARAÚJO, A.L.A.; PEREIRA, L.R.L.; UETA, J.M.; FREITAS, O. Perfil da Assistência Farmacêutica na Atenção Primária do SUS. **Ciência & Saúde Coletiva**, v.13, n. p.611-17, 2008.
- BROSEN, K.; NARANJO, C.A. Review of pharmacokinetic and pharmacodynamic interaction studies with citalopram. **EurNeuropsychopharmacol**. 2011;11(4): 275-83.
- BANNISTER, SJ;HOUSER, VP; HULSE, JD; Evaluation of the potential for interactions of paroxetine with diazepam, cimetidine, warfarin, and digoxin. **ActaPsychiatrScand Suppl**. 350:102-6; 2009.
- CONSENSO BRASILEIRO DE ATENÇÃO FARMACÊUTICA - PROPOSTA. Atenção Farmacêutica no Brasil: “Trilhando Caminhos”. Brasília: **Organização Pan-Americana da Saúde**, n. p.24, 2002.
- DUNCAN D, SAYAL K, MCCONNELL H, TAYLOR D. Antidepressantinteractions with warfarin. **IntClinPsychopharmacol**. N. p13(2):87-94; 2008
- FONSECA, AL, Interações medicamentosas. Rio de janeiro, EPUC, 2010.
- FAREED J, THETHI I, HOPPENSTEADT D. Old versus new oral anticoagulants: focus on pharmacology. **Annu Rev Pharmacol Toxicol**. Cap 52, p.79-99;2012.
- GRAHAME-SMITH, DG.; ARONSON, J.K. Oxford textbook of clinical pharmacology and drug therapy. **Oxford, Oxford University Press**. Cap 10, p.158-71: Drug interactions; 2008.
- GOODMAN LS, GILMAN A. As bases farmacológicas da terapêutica. 11a ed. Rio de Janeiro: **Mc Graw Hill**; 2006.
- IRSH 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**. Cap 119, p. 8-21; 2011
- HEPLER, C.D.; STRAND, L.M. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. **Am. J. Hosp. Pharm.**, v.47, n.3, p.533-543, 2009.
- KURDYAK PA, JUURLINK DN, KOPP A, HERRMANN N, MAMDANI MM. Antidepressants, warfarin, and the risk of hemorrhage. **J ClinPsychopharmacol**. Cap 25(6): 561-4; 2005.
- MORSELLI, P. L.; FRANCO-MORSELLI, R. & BOSSI, L. Clinical pharmacokinetics in newborn and infants - age-related differences and therapeutic implications. **ClinicalPharmacokinetics**, 5: 485-527, 2008.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). RDC nº10, de 23 de janeiro de 2004: aprova as diretrizes para o uso de plasma fresco congelado PFC e plasma virus inativo. **Diário Oficial da União**, Poder Executivo, Brasília (DF) de 26 de

janeiro de 2004. [Acesso em 2015 MAR 10]. Disponível em:
http://redsang.ial.sp.gov.br/site/das_leis/rs/rs10/pdf

OGA, S.; BASILE, AC. Farmacocinética de Medicamentos e suas interações. São Paulo, **Atheneu**, 2012

PRATT WB, TAYLOR P, EDS. Principles of drug action: the basis of pharmacology. 3ed. New York: **Churchill Livingstone**. Cap 3 e 4, 2012

PALIWAL R, PALIWAL SR, AGRAWAL GP, et al. Recent advances in search of oral warfarin therapeutics. **Med Res Rev**. doi: 10.1002/med.20217, 2011.

PRISKORN M, SIDHU JS, LARSEN F, DAVIS JD, KHAN AZ, ROLAN PE. Investigation of multiple dose citalopram on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of racemic warfarin. **Br J Clin Pharmacol**. Cap 44(2):199-202, 2007.

RANG HP, DALE MM, RITTER JM, MOORE PK. Farmacologia. 5a ed. Rio de Janeiro: **Churchill Livingstone**; 2009.

SANTOS FC, MAFFEI FH, CARVALHO LR, TOMAZINI-SANTOS IA, GIANINI M, SOBREIRA ML, et al. Complicações da terapia anticoagulante com warfarina em pacientes com doença vascular periférica: estudo coorte prospectivo. **J Vasc Bras**. 2006;5(3):194-202.

DECLARAÇÃO DE AUTORIA

Autor¹: Dayra Cordeiro Felix

CPF¹: 066.219.844-13

Telefone¹: (81) 9-9874-4924 e-mail¹: dayra_cordeiro@hotmail.com

Curso/Programa de Pós-graduação: Farmacologia na atenção ao paciente

Orientador: : Prof. Aldo César Passilongo da Silva, MSc

Co-orientador :Prof. Eduardo da Silva Gonçalves, PhD.

Título/subtítulo: Interações farmacológicas da varfarina com agentes antidepressivos que promovem riscos de desenvolvimento hemorrágico.

Tipo de produção intelectual: () TCC² (X) TCCE³ () Dissertação () Tese

Declaro, para os devidos fins, que o presente trabalho é de minha autoria e que estou ciente:

- dos Artigos 297 a 299 do Código Penal, Decreto-Lei nº 2.848 de 7 de dezembro de 1940;
- da Lei nº 9.610, de 19 de fevereiro de 1998, sobre os Direitos Autorais,
- do Regulamento Disciplinar do Corpo Discente; e que plágio consiste na reprodução de obra alheia e submissão da mesma como trabalho próprio ou na inclusão, em trabalho próprio, de idéias, textos, tabelas ou ilustrações (quadros, figuras, gráficos, fotografias, retratos, lâminas, desenhos, organogramas, fluxogramas, plantas, mapas e outros) transcritos de obras de terceiros sem a devida e correta citação da referência.

Assinatura do Autor¹

Data

¹Dados do autor (aluno), ²TCC – monografia de Curso de Graduação. ³TCCE – monografia de Curso de Especialização.