

Interações relacionadas ao uso de anticoagulantes orais

Interactions associated with the use of oral anticoagulants

Lyghia Maria Araújo Meirelles^{1*}, Newton Bezerra da Silva Neto¹, Raphael Cândido de Sousa Oliveira¹

¹Faculdade Santo Agostinho – FSA

*Correspondência:
E-mail: lyghia@ymail.com

RESUMO

Objetivo: Realizou-se um levantamento bibliográfico das principais interações decorrentes do uso dos anticoagulantes orais com medicamentos e alimentos, classificando-as quanto ao tipo de interação e possíveis intervenções, respaldando a atuação do farmacêutico no tratamento. **Materiais e Métodos:** Fez-se uma leitura exploratória dos artigos selecionados das bases de dados Scielo e LILACS-BIREME, nos últimos 10 anos. Para compor a amostra de estudo incluiu-se trabalhos completos que contivessem em seus títulos e/ou resumos os descritores anticoagulante oral, interação de medicamento, controle de hemorragia, vitamina K e cascata de coagulação. **Resultados:** Observou-se no estudo que 80% das interações ocorridas entre os anticoagulantes orais com medicamentos ou alimentos estão relacionadas às alterações farmacocinéticas (na absorção, metabolismo e transporte) podendo potencializar ou diminuir a ação dos anticoagulantes. As complicações mais comuns decorrentes destas interações são as hemorragias e novos eventos trombóticos. Desta forma, algumas intervenções farmacêuticas podem minimizar as interações, como informar ao paciente quais medicamentos e alimentos podem interferir potencialmente no seu tratamento. **Conclusão:** Devido as possíveis interações identificadas, são necessárias orientações quanto ao uso dos anticoagulantes orais, tomando os valores do RNI como parâmetros que direcionem a conduta dos profissionais de saúde, inclusive do farmacêutico.

Palavras-chaves: Coagulação Sanguínea; Varfarina; Vitamina K; Hemorragia; Tromboembolia.

ABSTRACT

Objectives: It was conducted a literature review of the main interactions resulting from the use of oral anticoagulants with medicines and food, classifying them as to the type of interaction and possible interventions, endorsing the pharmacist's role in treatment. **Materials and Methods:** It was executed an exploratory reading of selected articles from databases Scielo and LILACS-BIREME, in the last 10 years. To compose the study sample included complete papers that contained in their titles and/or abstracts the descriptors oral anticoagulant, drug interaction, bleeding control, vitamin K and coagulation cascade. **Results:** It was observed in the study that 80% of interactions occurred between oral anticoagulants with drugs or foods are related to pharmacokinetic changes (absorption, metabolism and transport), and may enhance or diminish the action of anticoagulants. The most common complications of these interactions are bleeding and new thrombotic events. In this way, some pharmaceutical interventions can minimize interactions as inform the patient what medications and foods can potentially interfere in their treatment. **Conclusion:** Because of the possible identified interactions are necessary instructions on the use of oral anticoagulants, taking the values of INR as parameters that direct the conduct of health professionals, including pharmacist.

Keywords: Blood Coagulation; Warfarin; Vitamin K; Hemorrhage; Thromboembolism.

INTRODUÇÃO

O uso da terapia com anticoagulantes orais tem aumentado significativamente nas últimas décadas devido à eficácia e segurança comprovadas, além de suas inúmeras indicações, as quais incluem prevenção e tratamento da trombose venosa profunda, infarto agudo do miocárdio anterior extenso, implante de próteses valvares e biológicas (nos primeiros 3 meses), fibrilação atrial, trombo intracardíaco, dentre outras. No entanto, a instabilidade da terapia com anticoagulantes orais tem sido um problema desde a descoberta das drogas cumarínicas (ÁVILA et al., 2011).

Os anticoagulantes orais são derivados cumarínicos ou indandiônicos. As cumarinas são antagonistas da vitamina K que produzem seus efeitos anticoagulantes interferindo na interconversão cíclica da vitamina K e seu 2,3 epóxido. Para que os fatores II, VII, IX, X, proteínas C e S se tornem ativos, é necessário que ocorra a γ -carboxilação do ácido glutâmico, possibilitando a adesão dessas proteínas aos fosfolípidios de superfície, acelerando o processo de coagulação (SANTANA, 2006). Os antivitaminínicos K (AVK) impedirão a formação da vitamina K, reduzindo assim o processo de coagulação e tornando o sangue mais fluido.

A resposta anticoagulante à varfarina é influenciada por interações fármaco-fármaco, fármaco-suplemento alimentar e fármaco-alimento. Apesar de o verdadeiro mecanismo de interação quase sempre permanecer desconhecido, as interações da varfarina geralmente se enquadram em farmacocinética ou farmacodinâmica. As interações farmacocinéticas são aquelas que comprometem geralmente o metabolismo da varfarina, enquanto as interações farmacodinâmicas resultam de um efeito aditivo ou sinérgico (OLIVEIRA, 2012).

As complicações mais importantes e frequentes que podem ocorrer com o uso da varfarina são as hemorragias. E para minimizar esses riscos é preciso o controle da utilização dos AVK, principalmente a partir de exames laboratoriais, como o tempo de protrombina. Seu resultado poderá ser expresso em tempo, em porcentagem de ativação da protrombina ou ainda em relação à Razão Normalizada Internacional (RNI) (TELES, FUKUDA & FEDER, 2012). Este último parâmetro foi adotado pela Organização Mundial de Saúde para padronizar os resultados emitidos pelos laboratórios, que divergem quanto à

sensibilidade da tromboplastina empregada nas análises.

O objetivo do estudo foi realizar um levantamento bibliográfico das principais interações decorrentes do uso de anticoagulantes orais com outros fármacos ou alimentos, determinando os principais medicamentos e alimentos capazes de alterar a ação dos anticoagulantes. Citou-se as complicações mais comuns decorrentes destas interações, além das possíveis intervenções adotadas nestas situações.

MATERIAL E MÉTODO

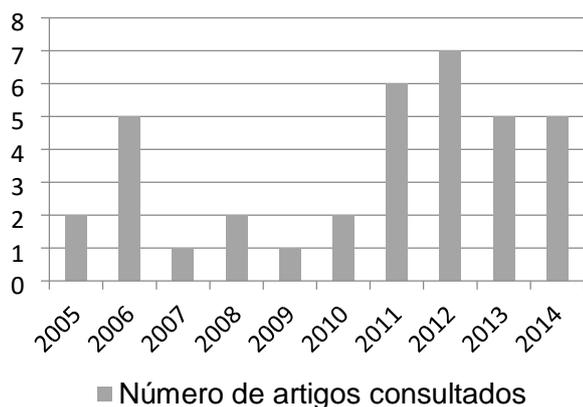
O presente trabalho compreende uma revisão bibliográfica acerca do tema anticoagulantes orais e riscos de interações. Conduziu-se a busca de publicações indexadas nas bases de dados Scielo e LILACS-BIREME, publicadas nos últimos 10 anos. Foram adotados os seguintes critérios para seleção das fontes: trabalhos publicados com textos completos; os quais contivessem em seus títulos e/ou resumos os descritores “anticoagulante oral”, “interação de medicamento”, “controle de hemorragia”, “vitamina K” e “cascata de coagulação”; publicados no intervalo de tempo estipulado para a pesquisa; dentre os quais analisou-se apenas aqueles publicados nos idiomas português e espanhol. As palavras-chave foram pesquisadas isoladamente e em associação. Procedeu-se uma leitura exploratória para triagem do material previamente selecionado. Os artigos que contemplavam a temática sob estudo foram analisados e a partir dos dados mais relevantes obtidos construiu-se gráficos e tabelas.

RESULTADO E DISCUSSÃO

No período de estudo, foram encontrados 74 trabalhos científicos a partir dos descritores empregados e, após a análise dos critérios de inclusão e exclusão, selecionou-se 37 para a construção do trabalho.

Pôde-se observar um número superior de publicações nos últimos 4 anos, dada a relevância do tema, conforme apresentado no Gráfico 1 a seguir.

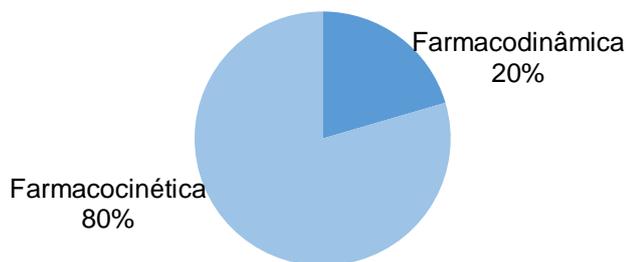
Gráfico 1: Número de artigos selecionados de acordo com o ano de publicação



Fonte: Autores.

As interações com anticoagulantes orais podem ser classificadas em farmacocinéticas e farmacodinâmicas. Após o levantamento bibliográfico, observou-se que 80% das interações estão associadas à farmacocinética, alterando a absorção, transporte e metabolização, e os outros 20% das interações modificam a farmacodinâmica, potencializando o efeito anticoagulante (sinergismo) ou reduzindo esse efeito (antagonismo competitivo) (Gráfico 2).

Gráfico 2: Principais interações decorrentes do uso de anticoagulantes orais associadas com outros fármacos e alimentos.



Fonte: Autores

Algumas interações de outros fármacos com os anticoagulantes orais estão descritas na Tabela 1. Segundo Silva & Lisboa (2011), Santana (2006), Guidoni et al. (2011) e Hospital das Clínicas-UFG (2014), a varfarina apresenta potencial interação com colestiramina, rifampicina, carbamazepina e fenorbabitil, que provocam uma redução no efeito deste ACO devido à indução do seu metabolismo, elevando o risco de coagulação. No entanto, a varfarina ao interagir com a ciclosporina promove a indução enzimática desta,

ou seja, intensifica a metabolização do imunossupressor.

Tabela 1: Representação das interações de varfarina com fármacos precipitantes

Tipo de Interação	Fármaco Precipitante	Efeito
Farmacocinética	Colestiramina	
	Rifampicina	
	Carbamazepina	
	Fenobarbital	
	Ciclosporina	-
	Fluoxetina	
	Amiodarona	+
	Ciprofloxacina	
	Eritromicina	
	Fluconazol	
Farmacodinâmica	Isoniazida	
	Fenilbutazona	
	Omeprazol	
	AAS e outros	
	AINE's	+
	Antibióticos	
	Anticoncepcionais orais	-

Legenda: + (Potencialização); - (Diminuição).

Fonte: Autores.

Os anticoncepcionais orais, por sua vez, diminuem o efeito das cumarinas, pois levam ao aumento da síntese dos fatores de coagulação VII e X dependentes de vitamina K (BASANTES, 2011).

Com base em Teles, Fukuda & Feder (2012), Santana (2006), Hospital das Clínicas-UFG (2014) e Pinto (2014), as interações ocorridas entre varfarina e a fluoxetina, amiodarona, ciprofloxacino, eritromicina, fluconazol, fenilbutazona e omeprazol aumentam os efeitos farmacológicos dos anticoagulantes, devido a uma inibição enzimática do citocromo metabolizador da varfarina. Isto acarreta uma resposta terapêutica aumentada e, conseqüentemente, toxicidade ao paciente, incrementando o risco de hemorragia.

Segundo Oliveira (2012), Fontana (2013), Geremias (2013), Basantes (2011), o efeito anticoagulante é também aumentado quando a varfarina é combinada com fármacos que afetam a função plaquetária e que por si só aumentam o risco de hemorragia, sendo um destes fármacos o

anti-inflamatório não esteroideal ácido acetilsalicílico. Anticoagulantes, como varfarina, têm suas propriedades potencializadas por antibióticos, como cefalosporina e eritromicina. Tal interação é do tipo farmacocinética, a qual afeta ligações protéicas ou altera o metabolismo hepático da varfarina, ocasionando uma redução da absorção de vitamina K. A d-tiroxina aumenta a ação anticoagulante do dicumarol, porém, a concentração plasmática e o tempo de meia-vida do anticoagulante não é afetado. Portanto, este efeito potencializador pode ser considerado farmacodinâmico.

Determinados alimentos são, com alguma frequência, usados como alternativa a medicamentos na tentativa de diminuir os custos em cuidados de saúde. E, por possuírem origem natural, são considerados potencialmente mais seguros. Na verdade, muitos têm na sua constituição substâncias ativas que podem interferir na farmacocinética e farmacodinâmica dos fármacos (PINTO, 2014).

Como mostra a Tabela 2, alimentos podem interferir diretamente na absorção de fármacos, no transporte, no metabolismo, sinergismo e antagonismo competitivo. Ao interferirem podem diminuir ou potencializar o efeito terapêutico, aumentando o risco de hemorragias.

Tabela 2: Interações farmacocinéticas e farmacodinâmicas de varfarina vs. alimento

Tipo de Interação	Alimento	Efeito
Farmacocinética	Alimentos	-
	Toranja	+
	Limoneno	+
Farmacodinâmico	Alimentos ricos em vitamina K	-
	Leite de soja	+
	<i>Ginkgo biloba</i>	+

Legenda: + (Potencialização); - (Diminuição).

Fonte: Autores.

A varfarina, segundo Klack & Carvalho (2006), Rodrigues (2009) e Ferreira (2012), ao interagir com alimentos ricos em vitamina K ou leite de soja, tem sua absorção reduzida, diminuição do INR e, por conseguinte, diminui o seu efeito

terapêutico. Desta forma, deve-se ter um controle da ingestão dos alimentos fontes de vitamina K e evitar leite de soja, mantendo um limiar adequado.

Segundo Pinto (2014) e Lima (2008), a varfarina sofre interações farmacocinéticas com sumo de toranja, limoneno e *Ginkgo biloba*, através da inibição das CYP3A4 e CYP2C9, interferindo no metabolismo da varfarina, aumentando a absorção e o INR, onde potencializa o risco de hemorragia.

A interação fármaco-nutriente é uma interação medicamentosa que consiste na modificação da resposta farmacológica ou clínica de um medicamento devido à administração prévia ou simultânea com um nutriente ou a alteração da atividade do nutriente em decorrência da administração prévia ou concomitante com um medicamento, envolvendo processos farmacocinéticos ou farmacodinâmicos. Os nutrientes podem ser componentes dos alimentos ou de suplementos nutricionais como os destinados à terapia nutricional enteral. Diante dessas interações é necessário monitorar a resposta terapêutica e quando necessário realizar ajustes da terapia nutricional ou farmacológica, visando alcançar os resultados clínicos desejáveis (REIS et al., 2014).

É importante orientar os pacientes quanto à ingestão de vitamina K, limitando-se ao consumo de pequenas porções de alimentos com alto teor desta, como vegetais verdes escuros (espinafre, brócolis, couve) e chá verde, os quais reduzem o efeito da varfarina (TORRES; CEZARE & YOO, 2012).

Tabela 3: Principais complicações decorrentes das interações de anticoagulantes orais com medicamentos e alimentos

Complicações	Fontes
Existe uma grande variabilidade individual na resposta a terapia com anticoagulantes orais, o que pode desencadear um efeito não desejado, como sangramentos e trombos.	Pelegriño, 2010
O risco de complicações hemorrágicas ou a ocorrência de eventos tromboembólicos são a grande preocupação em pacientes sob terapia com anticoagulante oral.	Molina, 2014
Ter um INR acima ou abaixo dos níveis recomendados, expõe o paciente a um aumento do risco de doença tromboembólica ou complicações hemorrágicas.	Ávila, 2014

Fonte: Autores.

E uma possível estratégia para reduzir os efeitos das interações fármaco-nutrição enteral identificadas é o planejamento do horário de administração do medicamento. Normalmente, é recomendado interromper a dieta uma a duas horas antes e depois da administração dos medicamentos para prevenir esta intercorrência (REIS et al., 2014).

Observou-se, durante o levantamento que as complicações mais citadas pelos autores consultados são hemorragias, fato justificado por esta apresentar-se como uma das complicações mais frequentes durante o tratamento com anticoagulantes orais. No entanto, também relatam-se casos de trombose, decorrentes da interação dos anticoagulantes orais com outros medicamentos e alimentos (Tabela 3).

As intervenções que podem ser adotadas em eventos hemorrágicos são: reajuste da dose do anticoagulante oral ou administração de vitamina K para interromper o sangramento. Em caso de hemorragia grave, o efeito da varfina pode ser rapidamente contrariado pela administração de vitamina K, juntamente com plasma fresco ou concentrado de complexo de protrombina e fator VIIa recombinante (SILVA, 2012).

Quando há eventos de trombose pode-se fazer um aumento da dose do anticoagulante, de acordo com a necessidade e condições de saúde do paciente. O ajuste da dose se realiza sob supervisão de um integrante da equipe médica. Busca-se, assim, através dessas medidas, melhor adesão ao tratamento, com o intuito de evitar ou diminuir a incidência de eventos tromboembólicos ou hemorrágico (KITAHARA et al., 2014).

Tabela 4: Ajuste de dose de acordo com a situação do INR

INR	Intervenção
1,0 a 1,4	Aumentar uma metade do comprimido 2 vezes/semana
1,5 a 1,9	Aumentar 1 metade do comprimido 1 vez/semana. Se for no início deixar com a mesma dose.
3,1 a 4,9	Omitir a dose do dia e reduzir 1 metade/semana.

5,0 a 8,9 (sem hemorragia)	Suspender por 3 dias e reduzir 2 metades/semana. Proceder controle no 4º dia, se INR < 5 reiniciar o comprimido, mas reduzir 2 ou 3 metades/semana, com controle semanal
----------------------------------	--

Fonte: Adaptado de Roca & Lopéz (2015).

A intervenção farmacêutica consiste na avaliação do doente (incluindo a adesão aos regimes prescritos), sugestão para alterações da medicação junto ao corpo clínico, mudança da dieta, orientação para suspender o consumo de álcool, avaliação de efeitos adversos e medição de RNI através de coagulômetro portátil, para avaliação da necessidade de alterações da dose do medicamento anticoagulante (OLIVEIRA, 2012).

Se o RNI for baixo, há riscos de formação de trombos, e se o RNI for elevado, há risco de sangramento, principais causas de complicações dos anticoagulantes orais. Um valor de RNI abaixo de 1,7 coloca o paciente em estado de hipercoagulação; valores acima de 4,5 aumentam o risco de sangramento (SILVA, 2012). Admite-se como valor adequado o RNI entre dois e três, portanto o esquema terapêutico deve ser orientado pelos valores de RNI (Tabela 4).

CONCLUSÃO

Pode-se concluir que os anticoagulantes orais possuem um grande potencial de interações, ocasionadas por outros fármacos ou nutrientes, alterando assim a farmacocinética e farmacodinâmica dos anticoagulantes orais. A

partir destas interações, o efeito do anticoagulante pode ser reduzido ou potencializado, podendo acarretar em algumas complicações, como trombose ou hemorragias. O farmacêutico, ao dispensar esse tipo de medicamento, deve orientar o paciente quanto aos riscos do tratamento, a fim de reduzir essas interações.

REFERÊNCIAS

ÁVILA, C.W.; ALITI, G.B.; FEIJÓ, M.K.F.; RABELO, E.R. Adesão farmacológica ao anticoagulante oral e os fatores que influenciam na estabilidade do índice de normatização internacional. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v.19, n.1, jan/fev, 2011.

- BASANTES, M.S. **Identificación de interacciones entre medicamentos administrados en el área de hospitalización del hospital pediátrico Alfonso Villagomez Roman – Riobamba.** Monografía (Bacharelado). Escuela Superior Politécnica de Chimborazo/Faculdade de Ciências. Riobamba. 2011.
- FERREIRA, S.M.A. **A importância das interações medicamentos-alimentos no controle da terapêutica com varfarina.** Dissertação (Mestrado), Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias/Faculdade de Ciências e Tecnologias da Saúde. Lisboa. 2012.
- FONTANA, V.B. **Estudo da frequência de interações medicamentosas em prescrições médicas contendo medicamentos de baixo índice terapêutico.** Monografia (Bacharel em Farmácia), Centro Universitário Univates. Lajeado. 2013.
- GEREMIAS, T.C. **Conduta odontológica diante do paciente em uso de medicação anticoagulante oral.** Trabalho de conclusão de curso (Graduação em Odontologia), Universidade Federal de Santa Catarina. Florianópolis. 2013.
- GUIDONI, C.N.; BALDONI, A.O.; OBRELI-NETO, P.R.; PEREIRA, L.R.L. Fontes de informação sobre interações medicamentosas: Há concordância entre elas? **Revista da Universidade Vale do Rio Verde**, v.9, n.2, ago./dez., 2011.
- HOSPITAL DAS CLÍNICAS - UFG. **Guia de Interações Medicamentosas.** Disponível em: < https://www.hc.ufg.br/up/138/o/Guia_de_Interacoes_s_Medicamentosas.pdf>. Acesso em: 22 out. 2014.
- KITAHARA, S.T.; SILVA, E.A.; FAGUNDES, D.J.; COSTA, L.M.A.; FERRAZ, R.F.; COSTA, F.A.A. Avaliação da variação de Razão Normalizada Internacional em pacientes anticoagulados através de metodologia diferenciada. **Revista Brasileira Cardiologia**. v.27, n.5, p.342-348, set/out, 2014.
- KLACK, K.; CARVALHO, J.F. Vitamina K: metabolismo, fontes e interações com o anticoagulante varfarina. **Revista Brasileira Reumatologia**, v.46, n.6, p.398-406, nov/dez, 2006.
- LIMA, N. Varfarina: uma revisão baseada na evidências das interações alimentares e medicamentosas. **Revista Portuguesa de Clínica Geral**. v.24, p.475-482, 2008.
- OLIVEIRA, C.S.G.A.G. **O doente sob terapêutica anticoagulante oral e a intervenção farmacêutica.** Dissertação (Mestrado). Universidade de Lisboa. Lisboa. 2012.
- PINTO, M.C.B. **Interações medicamentosas relevantes no tratamento de doenças cardiovasculares.** Dissertação (Mestrado). Universidade Fernando Pessoa. Porto. 2014.
- REIS, A.M.M.; CARVALHO, R.E.F.L.; FARIA, L.M.P.; OLIVEIRA, R.C.; ZAGO, K.S.A.; CAVELAGNA, M.F.; SILVA, A.G.; NETO, M.L.; CASSIANI, S.H.B. Prevalência e significância clínica de interações fármaco-nutrição enteral em Unidades de Terapia Intensiva; **Revista Brasileira Enfermagem**. v.67, n.1, p.85-90, Jan/fev, 2014.
- ROCA, R.A.; LOPÉZ, N.P. **A anticoagulação oral com antagonistas da vitamina K.** Disponível em: < http://www.roche.pt/files/file/ANTICOAGULACAO_com_AVK_v1.0.pdf>. Acesso em: 12 mar. 2015.
- RODRIGUES, A.E.S. **Importância do conhecimento das interações fármaco-nutrientes.** Monografia (Mestrado), Universidade Fernando Pessoa. Porto. 2009.
- SANTANA, A.P.B. **Avaliação de pacientes ambulatoriais em uso de anticoagulantes orais.** Dissertação (Mestrado), Universidade Federal de Santa Catarina. Santa Maria. 2006.
- SILVA, L.D.; LISBOA, C.D. Consequência da interação entre nutrição enteral e fármacos administrados por sondas: uma revisão integrativa. **Cogitar e Enfermagem**. v.16, n.1, Jan/Mar, 2011.
- SILVA, P.M. Velhos e novos anticoagulantes orais. Perspetiva farmacológica. **Revista Portuguesa de Cardiologia**. v.31, p.6-16, 2012
- TELES, J.S.; FUKUDA, E.Y.; FEDER, D. Revendo Ciências Básica; Varfarina: perfil farmacológico e interações medicamentosas com antidepressivos; **Einstein**; São Paulo, v.10, n.1, p.110-115, 2012.

TORRES, C.A.; CEZARE, T.J.; YOO, H.H.B.
Anticoagulação prolongada na tromboembolia
venosa (TEV): Duração do tratamento, manejo da
varfarina e ajustes da dieta. **Pneumologia**
Paulista, v.26, n.4, p.39-41, 2012.