

## Farmacoterapia da trombose arterial

### Arterial thrombosis pharmacotherapy

Leni Santos Martins<sup>\*</sup>, Edson Barbosa Junior<sup>\*</sup>, Juliana Azevedo da Paixão<sup>\*</sup>

Universidade Salvador, Salvador, Bahia, Brasil. \*Autor para correspondência. E-mail: martinslenynha@gmail.com

**Resumo:** Introdução: O presente estudo visa apresentar os efeitos terapêuticos da warfarina no tratamento da trombose arterial e suas alterações medicamentosas e alimentares. Revisão: trata-se de estudo descritivo, revisão de literatura sistemática, através de busca de bases de dados eletrônicos como: PubMed, Google Acadêmico, SciELO. A busca foi norteada por descritores indexadores como, farmacoterapia, trombose arterial, warfarina, eventos trombóticos, utilizando bases de dados da Biblioteca Virtual em Saúde. Discussão: O presente estudo foi realizado através da revisão de literatura com o objetivo de demonstrar o efeito da warfarina no tratamento da trombose arterial, como uma possível alternativa terapêutica anticoagulante em comparação aos novos fármacos anticoagulantes orais. Discussão: Foram identificadas mais de 200 interações medicamentosas e alimentares com o uso da warfarina, podendo potencializar ou diminuir seu efeito. Sendo assim, a warfarina mostrou-se eficaz, com as vantagens de ser um fármaco de fácil administração, baixo custo, além de permitir o controle e monitoramento de dosagem de acordo com a necessidade de cada paciente, no entanto as desvantagens do uso da warfarina em relação aos novos anticoagulantes são: Farmacocinética imprevisível e individual, restrições dietéticas, necessidade de monitoramento frequente de RNI, Início e compensação lentos, meia vida longa. Considerações finais: Conforme mostrado neste estudo a warfarina é um fármaco anticoagulante eficaz e mais prescrito na prática clínica.

**Palavras-chave:** farmacoterapia, trombose arterial, warfarina.

**Abstract:** Introduction: The present study aiming to present the therapeutic effects of warfarin in the treatment of arterial thrombosis and its medicinal and dietary changes. Review: This is a descriptive study, systematic literature review, through the search of electronic databases such as PubMed, Google Scholar, SciELO. The search was guided by indexing descriptors such as pharmacotherapy, arterial thrombosis, warfarin, thrombotic events, using databases from the Virtual Health Library. Discussion: The present study was carried out through a literature review to demonstrate the effect of warfarin in the treatment of arterial thrombosis, as a possible alternative anticoagulant therapy in comparison to the new oral anticoagulant drugs. Discussion: More than 200 drug and food interactions have been identified with the use of warfarin, which may enhance or decrease its effect. Thus, warfarin proved to be effective, with the advantages of being a drug that is easy to administer, low cost, besides allowing the control and monitoring of dosage according to the needs of each patient, however, the disadvantages of using warfarin about the new anticoagulants they are: Unpredictable and individual pharmacokinetics, dietary restrictions, need for frequent monitoring of INR, slow onset and compensation, long half-life. Final Considerations: As shown in this study, warfarin is an effective anticoagulant drug and more prescribed in clinical practice. arterial thrombosis pharmacotherapy

**Keywords:** bioavailability, bioequivalence, generic drugs.

### Introdução

A trombose é uma condição patológica que tem como característica a formação de trombos ou coágulos nos vasos sanguíneos, podem surgir em veias ou artérias, levando a obstrução total ou parcial, dificultando o fluxo de sangue (Torres & Grassi 2012). A trombose arterial também chamada de trombo branco é formada por fibrina e plaquetas, a oclusão arterial aguda (OAA) é a diminuição da perfusão sanguínea com ameaça da perda de membro (Martins, 2015).

Segundo Monteiro et al. (2018) vários fatores podem causar a trombose como: hereditários e adquiridos, bem como idade, cirurgia, neoplasias, lesão endotelial, hipercoaguabilidade e anormalidades no fluxo sanguíneo.

Outro fator importante na atualidade é que, segundo o estudo conduzido por Roberto et al. (2020) a doença respiratória viral com sintomas graves de síndrome respiratória aguda pelo SARS-CoV-2 identificada como COVID-19 em pacientes infectados podem desenvolver casos de Trombose Arterial e Venosa relacionado ao

quadro inflamatório e fenômenos hematológicos como, ativação plaquetária, disfunção endotelial e estase sanguínea.

Os locais mais comumente afetados pela trombose arterial são as artérias dos membros inferiores, estando entre 50 a 60% com incidência de 14/100.000 ao ano, sendo responsável por 12% dos procedimentos da cirurgia vascular (Rodrigues et al., 2019).

Apresenta como sintomas dores abruptas em repouso, frialdade, parestesia, fraqueza muscular ou paralisia. Durante o exame físico se tem ausência de pulsação na parte distal de onde ocorre a oclusão, seguido de esfriamento, palidez ou cianose da pele e insensibilidade do membro acometido. Não ocorrendo à intervenção vascular em tempo oportuno, pode evoluir para a necessidade de amputação, que é a perda total ou parcial do membro acometido. Os casos incidem em 1,5 por 10.000 pessoas por ano, a taxa de amputação em cerca de 6 a 30% e a de mortalidade de 18 a 25% (Teodoro et al., 2020).

Em relação ao tratamento da trombose, a warfarina é um importante anticoagulante oral utilizado frequentemente na prática clínica e possui várias interações medicamentosas e alimentares que podem potencializar ou diminuir seu efeito anticoagulante. A warfarina age inibindo os fatores da coagulação dependentes da vitamina K, diminuindo a capacidade de coagulação do sangue, reduzindo assim, a possibilidade de formação de coágulos e trombos (Barbosa et al., 2018).

Com a utilização da warfarina faz-se necessário o acompanhamento dos pacientes por uma equipe multidisciplinar para identificação e monitoramento de alguns riscos como: sangramentos graves e insuficiência de anticoagulação que expõe as pessoas a eventos tromboembólicos, devido ao uso inadequado do medicamento ou a falta deste (Torres et al., 2012). A presença do farmacêutico nesse processo torna-se evidente diante da escolha da terapêutica ideal, por existirem antigos e novos fármacos anticoagulantes, sendo importante analisar a eficácia e eficiência desta terapêutica (Cruz, 2018).

O farmacêutico é de extrema relevância quanto à dispensação e orientação para o uso deste medicamento orientando e esclarecendo dúvidas a respeito do uso racional com o objetivo de atingir níveis de eficácia e segurança desejável (Barbosa, et al., 2018). Segundo a Organização mundial da saúde (OMS), em dados publicados no ano de 2020, um em cada quatro mortes no mundo se relacionam com a trombose.

Diante do exposto, o presente trabalho se justifica devido à trombose ser não só no Brasil, mas em todo o mundo um relevante problema de saúde pública. Tendo como objetivo demonstrar o mecanismo de ação da warfarina, suas interações medicamentosas e alimentares e uso da warfarina em casos de trombose relacionados à Covid-19. Relatando como essa terapêutica é importante para redução de casos trombóticos e sangramentos importantes bem como redução no índice de amputação e mortalidade associadas a ela.

## Revisão

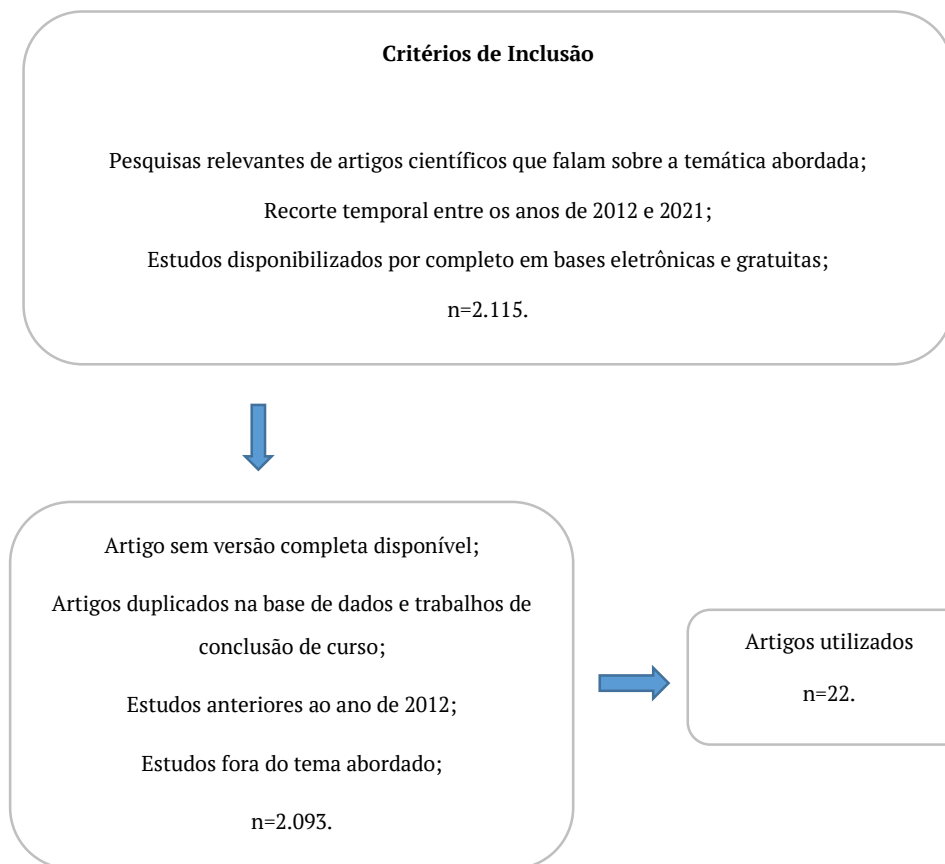
Para o desenvolvimento deste estudo foi realizado uma revisão sistemática integrativa da literatura, por meio de busca de artigos científicos, através de bases de dados eletrônicos como: Pubmed, Google Acadêmico, Scientific Eletronic Libray Online (SciELO). A busca foi norteada por descritores indexadores como, Pharmacotherapy, Arterial Thrombosis e Warfarin utilizando conectivos “and” ou “or”.

Os critérios de inclusão foram pesquisas relevantes de artigos científicos que falam sobre a temática abordada, recorte temporal entre os anos de 2012 e 2021, estudos disponibilizados por completo em bases eletrônicas e gratuitas. Para critério de exclusão foram artigo sem versão completa disponível e artigos duplicados na base de dados e trabalhos de conclusão de curso, estudos anteriores ao ano de 2012 e estudos fora do tema abordado.

De forma geral, foram selecionados cerca de 2.115 artigos, entre os anos de 2012 a 2021, no idioma português, inglês ou espanhol, nas bases de dados pesquisadas. Porém após critérios de exclusão e leitura criteriosa foi utilizado 22 artigos para realização deste trabalho.

## Discussão

A pesquisa foi desenvolvida de acordo com a metodologia e foram selecionados 14 artigos que trouxeram importância a discussão temática entre os anos de 2012 a 2021, conforme mostrado na (Figura 1), foram identificadas mais de 200 interações tendo como as principais interações medicamentosas, as 06 classes de antibióticos, Inibidores da Receptação da Serotonina (SSRIs), Inibidor de Receptação de Noradrenalina (SNRIs), corticosteroides, antiplaquetários, e Inibidores da enzima 2C9 do citocromo e P450 (Quadro 1), e 11 interações alimentares (Quadro 2) com o uso da warfarina. No (Quadro 3) estão listados as vantagens e desvantagens da warfarina em relação aos novos fármacos.



**Figura 1.** Fluxograma da seleção dos artigos.

**Quadro 1.** Principais interações medicamentosas.

CLASSES	MEDICAMENTOS	INTERAÇÕES	REFERÊNCIA
Antibióticos	Cotriconazol	Aumento da metabolização	Baillageron et al. (2013)
Antifúngicos azoloicos, Macrolídeos, Quinolonas, Cotrimoxazol, Penicilinas, Cefalosporinas	Ciprofloxacino Eritromicina Ampicilina Cefalexina	da warfarina (RNI)	Vasquez (2018)
Antidepressivos		Aumento da metabolização	Baillageron et al. (2013)
SNRIs	Fluoxetina	da warfarina (RNI)	Vasquez (2018)
SSRIs	Trazodona	Diminuição da metabolização da warfarina (RNI)	Teles et al. (2012)
Corticosteroides	Etilestranol	Aumento da metabolização	Baillageron et al. (2013)
		da warfarina (RNI)	Vasquez (2018)
AINES	Paracetamol	Aumento da metabolização	Baillageron et al. (2013)
		da warfarina (RNI)	Ceballus et al. (2015) Vasquez (2018)
Antiplaquetário	Aspirina	Aumento da metabolização	Baillageron et al. (2013)
		da warfarina (RNI)	Vasquez (2018)

Inibidores de Esoenzima 2C9 do citocromo e P450	Rifampicina	Diminuição da metabolização da warfarina (RNI)	Baillageron et al. (2013) Vasquez (2018)
---	-------------	--	---

**Quadro 2.** Principais interações alimentares.

ALIMENTOS	INTERAÇÕES	REFERENCIA
Couve		
Brócolis	Diminuição da metabolização da warfarina (RNI)	Copes (2013)
Nabo		
Alface		Magnus e Salvi (2014)
Abacate		
Espinafre		Ferreira (2012).
Couve-flor		
Chá verde		
Gengibre		
Alho		
Cebola		

**Quadro 3.** Vantagens e desvantagens da Warfarina frente aos anticoagulantes orais diretos.

VANTAGENS	DESvantagens	REFERENCIAS
Biodisponibilidade alta	Farmacocinética imprevisível e individual	Mekaj et al. (2015)
Teste de monitoramento com PT (INR)	Restrições dietéticas	
Antídoto (vitamina K)	Necessidade de monitoramento frequente de RNI	Kano et al. (2017).
Baixo custo	Início e compensação lentos	Barbosa et al. (2018)
Uso em todas as idades	Meia vida longa (problema quando necessária cirurgia de emergência e em casos de sangramentos devida o acumula da droga no sangue).	Torres (2012)
Longa experiência clínica	Maior interação medicamentosa e alimentar	Ferreira (2012)

### Mecanismo de ação da warfarina

Segundo Carvalho et al. (2013), os anticoagulantes vêm sendo utilizados em terapêutica há mais de 50 anos, na tentativa de prevenção ou tratamento das doenças tromboembólicas, sendo elas primárias ou secundárias, bem como diversas doenças. Seu controle é complicado devido às flutuações dos valores da coagulação sanguínea, necessitando acompanhamento laboratorial rigoroso, podendo causar impacto na qualidade de vida de seus usuários.

Na década de 30, em Wisconsin nos Estados Unidos, Campbel fez a descoberta das drogas antagonistas da vitamina K. No Brasil nos dias atuais, são amplamente utilizados para tratar ou prevenir eventos trombóticos. Atualmente a warfarina é o único anticoagulante oral aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) para prescrição nos Estados Unidos da América (Molina & Zanusso Junior, 2014).

Em estudo realizado por Kano et al. (2017), a warfarina passou a ser comercializada no ano de 1954 e até os dias atuais, vem sendo o anticoagulante oral mais prescrito para profilaxia e tratamento da trombose.

A warfarina é um importante medicamento da classe dos anticoagulantes orais prescrito frequentemente na prática clínica. Entretanto possui diversas interações medicamentosas e alimentares que podem potencializar ou diminuir seu efeito anticoagulante (Barbosa et al., 2018).

Este fármaco é uma mistura racêmica de dois isômeros ópticos ativos – R e S enantiômeros com elevada hidrossolubilidade, é rapidamente absorvido pelo trato gastrointestinal, apresenta elevada biodisponibilidade, alcançando nível sérico após 90 minutos de administração. Tem meia-vida de 36 a 42 horas, circulando no plasma ligado a proteínas (principalmente albumina), e acumulando-se no fígado, onde é metabolizado por enzimas do citocromo P450 (Torres, 2012).

Seu mecanismo de ação consiste em bloquear a ativação da protrombina e nos fatores VII, IX e X, bem como nas proteínas anticoagulantes endógenas C e S, através de mecanismo que envolve o bloqueio da oxidação da vitamina K para sua forma hidroquinona ativa. Para o monitoramento de sua atividade farmacológica é utilizada uma faixa terapêutica alvo de valores da Razão Normativa Internacional (RNI), que se refere à razão do tempo de atividade de protrombina (TAP) (Kleibert et al., 2020).

No entanto, novos anticoagulantes orais surgiram como alternativas ao modelo tradicional para tratamento da trombose sendo inibidores diretos da trombina como é o caso do rivaroxabano, dabigatran e apixabano comercializados em Portugal (Guimarães et al., 2017). Possuem pico de ação de 2 a 3 horas após uso oral com meia-vida de 12 a 14 horas e não é necessário a monitorização da dose por laboratório. Tendo como principais contraindicações sangramento ativo, hipertensão arterial não controlada maior que 180x110 mm hg ou RNI maior que 1,5 e coleta de líquido cefalorraquidiano por menos de 24 horas. Possui também, uso restrito e as técnicas de reversibilidade são pouco exploradas (Tonioli, 2012).

### **Interações medicamentosas e alimentares no uso da warfarina**

Em (2018) Vasquez realizou um estudo sobre interações medicamentosas no uso da warfarina, e constatou que ela possui mais de 200 interações identificadas. Considerando que a resposta no uso da warfarina em cada paciente acontece em níveis diferentes, os médicos devem elencar quais possuem maior relevância e desenvolver a melhor estratégia para aplicação desse fármaco. O estudo mostrou também que, as interações com um grau maior de importância são as que envolvem a inibição ou indução das vias do citocromo (CYP) que metabolizam a S- warfarina e a R- warfarina.

Através deste estudo Vasquez (2018) mostrou que a interação medicamentosa anticoagulante oral é complexa. Demanda conhecimento sobre mecanismos de interação, vias metabólicas e de eliminação de substratos e drogas para assegurar maior eficácia e segurança com relação a essa interação, além do monitoramento médico.

Um achado de Baillageron et al. (2013) indicou que os antibióticos estão associados a um risco aumentado de sangramento entre os indivíduos que usam warfarina. Foram examinadas as classes de antibióticos: antifúngicos azólicos, macrolídeos, quinolonas, cotrimoxazol, penicilinas e cefalosporinas e foram associados a um risco maior de sangramento. Também, foram incluídos nesse estudo os modelos multivariáveis de medicamentos potencialmente por terem interações medicamentosas com a warfarina são eles: Inibidores da receptação da serotonina (SSRIs), Inibidor de receptação de noradrenalina (SNRIs), corticosteroides, antiplaquetários e inibidores da isoenzima 2C9 do citocromo e P450. Apenas o uso de SSRIs e corticosteroides foram associados ao risco significativo de sangramento. Foi evidenciado que uma exposição a qualquer antibiótico possui um risco duas vezes maior de sangramento entre usuários contínuos de warfarina em adultos mais velhos. O estudo ainda apontou que a hospitalização por sangramento era mais provável a ocorrência em pacientes que foram expostos aos antibióticos com início de 60 dias antes do evento.

Em um estudo realizado por Ceballus et al. (2015) evidenciaram que o fármaco paracetamol quando usado concomitantemente com a warfarina, tem o risco de aumento do RNI de 0,5, sendo 2,5 vezes maior do que em pacientes que não fizeram uso do paracetamol. Possuindo gravidade moderada porque causa modificação na farmacoterapia do paciente. Vale ressaltar que mesmo essa interação podendo causar dano ou prejuízo ao paciente, não foram documentados sangramentos que pudessem colocar a vida do paciente em risco (Ceballus et al., 2015).

Por esse motivo, recomenda-se que o uso de paracetamol na terapia anticoagulante com warfarina deve ser feito o monitoramento de perto, para evitar aumento no RNI e reduzir o risco de sangramento. Sugere-se uma dose menor que 2 gramas por dia por 3 ou 4 dias no máximo (Ceballus et al., 2015).

A respeito da interação da warfarina com alimentos, podem interferir na eficácia e segurança terapêutica, atrasando ou reduzindo a absorção do fármaco, acelerando ou bloqueando seu metabolismo, fazendo-se necessário a orientação ao paciente (Ferreira, 2012).

Alimentos ricos em vitamina K como, por exemplo: Couve, brócolis, nabo, alface, abacate, espinafre e couve-flor podem reduzir a ação anticoagulante aumentando o risco para trombogênese. Recomenda-se uma dieta regular para inibir oscilações da RNI e adaptar a dosagem da warfarina (Copes, 2013).

Vale ressaltar que a médica Magnus e Salvi (2014), relatam que fitoterápicos e alimentos como chá verde, gengibre, alho e cebola podem aumentar a ação anticoagulante da warfarina (Magnus & Salvi, 2014). Por isso, deve-se a importância do farmacêutico no acompanhamento farmacoterapêutico.

### **Vantagens e desvantagens no uso da warfarina**

Um estudo realizado por Mekaj et al. (2015) demonstrou as vantagens e desvantagens da warfarina em relação aos novos anticoagulantes orais (NOACs). Os novos anticoagulantes possuem contraindicações para sangramento ativo clinicamente importante, doença hepática com coagulopatia, inibidores de plaquetas e anti-inflamatórios não esteroidais. O dabigatrano é contraindicado no comprometimento renal grave. Os doentes com idade superior ou inferior a 80 anos e aqueles com peso corporal superior ou inferior a 60 kg devem receber uma dose reduzida de apixabano de 2,5 mg duas vezes ao dia. As antagonistas da vitamina K, a warfarina também possui contraindicações como hipertensão não controlada, doença hepática grave, cirurgia recente e procedimentos envolvendo o sistema nervoso, Coluna vertebral ou olhos. Os novos anticoagulantes orais não são ideais porque, seu uso é limitado ou contraindicado em algumas situações. Por exemplo, nenhum NOACs está aprovado para o uso de drogas durante a gravidez ou em bebês e crianças. As desvantagens adicionais em relação aos novos anticoagulantes orais com a warfarina estão ligadas ao custo, a baixa adesão aos NOACs pode levar a um aumento de eventos tromboembólicos. Todos esses novos produtos representam um problema devido a complicações trombóticas ou custo elevado.

Com base nas contraindicações, alguns relatos indicam que os riscos não superam os benefícios da warfarina (Mekaj et al., 2015).

Outros pontos positivos no uso da warfarina para eventos trombóticos é que, apresenta eficácia acima de 90%, é de baixo custo e tem fácil acesso tornando-se importante alternativa terapêutica na prevenção da trombose para todos os níveis populacionais, sobretudo os de baixa renda (Kano et al., 2017).

Segundo Stergiopoulos e Brown o monitoramento do RNI em conjunto com os protocolos clínicos validados de anticoagulação e a adesão do paciente, surge como uma forma viável no uso da warfarina (Kano et al. 2017).

Chun et al. (2020) através de um estudo relataram que pacientes diagnosticado com síndrome respiratória aguda, COVID-19 estão ligados a complicações tromboembólicas concomitantes e hipercoagulabilidade. Um alto índice de suspeição é sustentado pelos médicos cirurgiões vascular para paciente com esse novo vírus.

O mesmo estudo transcorreu o caso de um paciente que estava recebendo anticoagulação terapêutica vitalícia com níveis de RNI estáveis de 2 a 3 quando foi infectado por COVID-19 e desencadeou complicações tromboembólicas. Contudo, a anticoagulação ou níveis aumentados de coagulação geralmente não sejam adequados para o tratamento, uma intervenção endovascular agressiva pode ser indicada para salvar a vida ou o membro acometido. Vale ressaltar que como esse paciente apresentou a trombose associado à infecção por COVID-19, os algoritmos anticoagulantes convencionais para esse tipo de tratamento podem não proteger o indivíduo contra eventos trombóticos (Chun et al., 2020).

Em outro estudo, examinando autopsias de pacientes com COVID-19 foram encontradas evidências de doença trombótica em 58% dos pacientes. Um estudo subsequente analisou 184 pacientes na unidade de terapia intensiva e foi encontrada uma incidência de 31% de complicações trombóticas, mesmo os pacientes estando em uso profilático de anticoagulante com dose padrão (Terrigno et al., 2021).

Terrigno et al. (2021) trazem nesse estudo um caso de um paciente com obesidade, que foi diagnosticado com trombose após duas semanas de alta medica hospitalar por COVID-19. Pacientes com esse vírus que confirmaram trombose devem ser tratados com anticoagulação em dose total, mudando se houver contraindicação. As Diretrizes atuais da Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia (ISTH) não indicam o tratamento de indivíduos com trombose no contexto do COVID-19.

Estudos específicos parecem mostrar um prognóstico melhor em pacientes com COVID-19, tratados com heparina de baixo peso molecular muito possível por seus efeitos anti-inflamatórios e antivirais.

Toda via os benefícios associados aos heparinoides foi dificultado devido à obesidade do indivíduo dificultando a dosagem e a distribuição da droga.

Devido à obesidade mórbida e a falta de dados sobre a eficácia e segurança dos anticoagulantes orais diretos (DOACs) em pacientes obesos, esse fármaco não foi considerado uma opção terapêutica. Ao final, após várias discussões com equipe multidisciplinar pesando os prós e contras dos novos anticoagulantes orais



diretos, a decisão foi tomada para o tratamento com a warfarina com uma faixa de RNI ligeiramente aumentada e monitoramento rigoroso (Terrigno et al., 2021).

A farmacoterapia com a warfarina inicia-se com uma dose padrão, sendo ajustada através do RNI do tempo de protombina. Estudos trazem discordância a respeito da dose inicial, a frequência do monitoramento do RNI e o ajuste da dose em evento adverso (Kano et al., 2017).

Essas divergências são tratadas através do método Delphi que consiste em uma técnica abrangente usada desde o ano de 1960, com o objetivo de busca sistêmica de consenso de especialistas sobre um assunto específico relacionado a evidências científicas de baixo grau, que necessitam de um parecer consensual trazendo uma opinião qualificada, não sendo uma verdade absoluta (Kano et al., 2017).

Shendre et al. (2018) relacionando a idade com a dose no uso da warfarina, tendo o fator idade dividido em três grupos: jovens abaixo de 50anos (< 50), meia idade entre 50 e 70 anos (50-70) e idosos acima de 70 anos (> 70), mostrou a influência da idade na dose da warfarina em fatores como demográficos, clínicos e genéticos.

Dos 1.498 pacientes selecionados para o estudo, 22,8% eram jovens, 44,1% eram de meia-idade e 33,1% eram idosos. Segundo o estudo os jovens em uso de warfarina, a dose foi de 10,6% menor entre os de meia-idade e 10,6% menor para os idosos. Sobre o tempo na faixa de RNI os pacientes de meia-idade e os idosos passaram mais tempo na faixa alvo ( $p < 0,0001$ ), mesmo tendo menos avaliações de RNI ( $p < 0,0001$ ). Sobre o risco absoluto de hemorragias, o índice foi maior entre os de meia-idade ( $p = 0,08$ ) e muito maior entre os idosos ( $p = 0,016$ ). Em comparação com os pacientes jovens, após o ajuste, o risco relativo de hemorragia aumentou 31% para as categorias de idade analisadas ( $p = 0,026$ ) (Shendre et al. 2018).

Em um estudo, Lastória et al. (2014) apontaram que a dose inicial da warfarina é geralmente uma dose de ataque de 10 mg por 2 dias consecutivos, seguida de 5 mg, sendo ajustada posteriormente com base no RNI. Outra opção é iniciar com 5 mg por dia até que o RNI alvo de 2,0 a 3,0 seja atingido, podendo causar uma redução menos severa nos níveis de proteínas C e S, tonando assim um estado inicial de hipercoagulabilidade menos provável.

De acordo com Hamberg et al. (2015) a dose ideal que obtém equilíbrio favorável entre o efeito antitrombótico desejado e o risco de sangramento (hemorragia) deve ser encontrada para cada paciente, com o objetivo de minimizar o risco de sobredosagem ou subdosagem.

A dose de warfarina em mg/dia para alcançar a normalidade, de acordo com Shendre et al. (2018) foi definida como dose de manutenção média após a identificação de três RNIs seguidos dentro do intervalo alvo médio com no mínimo duas semanas de intervalo.

Mesmo com a inserção de novos fármacos anticoagulantes orais, a warfarina mantém seu destaque, sobretudo por fatores como: profundo conhecimento das várias indicações clínicas, diversos dados de segurança, existência de antidoto, forma de monitoramento simples através de exame de sangue, tratamento com baixo custo, disponibilidade através do sistema público de saúde brasileiro e estudos para a otimização da terapia medicamentosa (Kano et al., 2017).

Sobre a importância do farmacêutico relacionado ao uso da warfarina, é importante relatar, sobretudo a assistência farmacêutica que possui valores éticos, comportamentais, habilidades e responsabilidades na prevenção de doenças, promoção e recuperação da saúde, de forma integrada à equipe multiprofissional (Consenso Brasileiro de Atenção Farmacêutica, 2002). Esse consenso trata sobre o paciente como maior beneficiário das ações do farmacêutico, tendo como objetivo uma maior efetividade do tratamento medicamentoso (Barbosa et al., 2018).

São diversas as preocupações do farmacêutico relacionado ao uso da warfarina com os pacientes que fazem uso, como: Orientar sobre as interações medicamentosas e alimentares, relatando alimentos ricos em vitamina k que são antagonistas da warfarina e podem interferir na eficácia e segurança terapêutica (Barbosa et al., 2018).

Sobre o acompanhamento farmacoterapêutico, o farmacêutico deve fornecer informações educativas para os cuidados necessários durante todo tratamento com uma linguagem de fácil entendimento trazendo informações sobre manuseio de materiais cortantes, procedimentos de depilação, ao se barbear, cortar unhas, entre outros (Barbosa et al. 2018).

No ambiente hospitalar, além de auxiliar o médico na prescrição, o farmacêutico pode ainda orientar a enfermagem quanto ao aprazamento e administração desse medicamento, alertando para as principais interações. Assim, a prescrição de medicamentos associados com anticoagulantes orais como a warfarina exige da equipe multidisciplinar atenção e acompanhamento para otimização do tratamento farmacológico (Barbosa et al., 2018).

## Considerações finais

Diante do exposto neste trabalho, foram descritos os mecanismos de ação da warfarina na prevenção e tratamento da trombose arterial. Foi possível identificar mais de 200 interações, entre elas medicamentosas e alimentares, sendo as principais as 06 classes de antibióticos, Inibidores da Receptação da Serotonina (SSRIs), Inibidor de Receptação de Noradrenalina (SNRIs), corticosteroides, antiplaquetários, e Inibidores da enzima 2C9 do citocromo e P450, e 11 interações alimentares com o uso da warfarina. Em relação as vantagens e desvantagens, esse fármaco se mostrou eficaz, sendo um fármaco de fácil administração, baixo custo, além de permitir o controle e monitoramento de dosagem de acordo com a necessidade de cada paciente, no entanto as desvantagens do uso da warfarina são: Farmacocinética imprevisível e individual, restrições dietéticas, necessidade de monitoramento frequente de RNI, Início e compensação lentos, meia vida longa.

A intervenção de uma equipe multidisciplinar é extremamente importante na escolha da melhor estratégia para o uso da warfarina relacionado a casos trombóticos. Destacando-se, sobretudo o farmacêutico em tamanha importância na orientação, administração e acompanhamento farmacoterápico.

## Referências

- Baillageron, J., Holmes, M. H., Raji, A. M., Sharma, G., & Kuo, F. Y. 2012. O uso concomitante de warfarina e antibióticos e o risco de sangramento em adultos mais velhos. *Biblioteca nacional de Medicina dos EUA*, 125(2), 183-189.
- Barbosa, A. R., Mendes, P. M. L., Ferro, S. N., & Pina, J. C. 2018. Atenção Farmacêutica A Pacientes Em Uso de Varfarina. *Saúde & Ciência Em Ação*, 4(1), 47-70.
- Carvalho, A. R. D. S., Ciol, M. A., Tiu, F., Rossi, L. A., & Dantas, R. A. S. (2013). Anticoagulação oral: impacto da terapia na qualidade de vida relacionada à saúde ao longo de seis meses. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, 21, 105-112.
- Ceballus, M., González, C. A., Holguí, H. A., & Amariles, P. 2015. Relevância Clínica De La Interacción De La Warfarina Y Del Acetaminofén: Estudio de Cohortes Retrospectivo. *Revista Colombiana de Cardiología*, 23(5), 351-360.
- Chun, T. T., Jumenez, C. J., Pantoja, L. J., Moriarty, M. J., & Freeman, S. 2020. Phlegmasia cerúlea dolens associada à pneumonia coronavírus aguda de 2019 apesar da anticoagulação supratrapêutica com warfarina. *Jornal of vascular surgery cases innovative techniques*, 6(4), 653-656.
- Copês, F. S., Bartholomay, E., Kalil, C. Nery, P. B., Baccin, R., Cavalcanti, M., & Bodanese, L. C. 2013. Avaliação da estabilidade de anticoagulação entre a warfarina e a femprocumona. *Revista Brasileira de Cardiologia*, (26)4, 241-47.
- Cruz, T. C. 2018. Comparação Dos Diferentes Medicamentos Empregados No Tratamento da Trombose Venosa Profunda. *Congresso Nacional De Pesquisa E Ensino Em Ciências*, 59.
- Ferreira, S. M. A. 2012. *A Importância Das Interações Medicamento-Alimento No Controle Da Terapêutica Com Varfarina*. Dissertação de mestrado.
- Guimarães, B., Gonçalves, L. R., & Mansilha, A. 2017. Anticoagulantes Orais Diretos: Um Novo Paradigma No Tratamento Da Trombose Venosa Profunda. *Angiologia e Cirurgia Vascular*, (2)13, 62-80.
- Kano, E. K., Borges, J. B., Scomarini, E. B., Curi, A. P., & Ribeiro, E. 2017. Algorithms For Monitoring Warfarin use: Results From Delphi Method. *Ver Assoc Med Brass*, 63, (10), 842-855.
- Kleibert, K. R. U., Hermann, E. F., Nunes, P. L., Schneider, A., Stumm, E. M. F., & de Fátima Colet, C. (2020). Polimedicação em usuários de warfarina sódica do Sistema Único de Saúde e variáveis associadas. *Health Sciences Journal*, 10(2), 28-35.
- Lastória, S., Fortes, A. T., Maffei, F. H. A., Sobreira M. L., Rollo, H. A., Moura, R., & Yoshida, W. B. 2014. Comparação Da Dose Inicial De 5 Mg ou 10 Mg Para Início Da Terapia Com Varfarina. *Jornal Vascular Brasileiro*, (1), 12-17.
- Magnus, K., & Salvi, R. M. 2016. Farmacovigilância no Uso da Varfarina: interações com fitoterápicos e nutrientes. *Revista Saúde e Desenvolvimento*, 9(5), 178-190.



- Mekaj, H., Mekaj, Y. A., Duci, B. S., & Imiftaris E. 2015. Novos anticoagulantes orais: suas vantagens e desvantagens em comparação com os antagonistas da vitamina k na prevenção e tratamento de pacientes com eventos tromboembólicos. *Biblioteca nacional de medicina dos EUA*, 11, 967–977.
- Molina, F. T., & Júnior, G. Z. 2014. Anticoagulantes Cumarínicos: Ações, Riscos, E Monitoramento Da Terapêutica. *Revista Saúde E Biologia*, (9)2, 75-82.
- Monteiro, B. I. R., Santos, M. A., & Heinen, R. C. 2018. Associação entre O Uso De Anticoncepcionais E O Surgimento De Eventos Trombóticos. *Revista Saúde Física & Mental*, (6)1.
- Roberto, G. A., Pacheco, L. R., Gusmão, M. R., & Gabriel, S. A. 2020. COVID-19 E Eventos Tromboembólicos. *Ulakes Journal med*, 50-59.
- Rodrigues, L. G., Matiles, R. S., Rodrigues, M. R., Melo, L. M. F., Alvarenga, K. A. S., & Leite, S. A. 2019. Perfil Epidemiológico de Embolia e Trombose Arteriais no Município de Manhuaçu/MG. *Jornada de Iniciação Científica do Unifacig*, 4, 1-5.
- Shendre, A., Parmar, G. M., Dillon, C., Beasley, T. M., & Limdi, N. A. 2018. Influenc Of Age On Warfarin Dose, Angticoagulation Control, Adn Risk Of Hemorrhage. *Phamacotherapy*, 38(6), 588-596.
- Teles, S. J., Fukuda, Y. E., & Feder, D. 2012. Varfarina: Perfil Farmacológico E Interações Medicamentosas Com Antidepressivos. *Revivendo Ciências*, 10(1), 110-5.
- Teodoro, C., Bertanha, M., Girard, F. P. C. M., Sobreira, M. L., Yoshida, R. A., Moura, R., ... Yoshida, W. B. 2020. Resultados Das Oclusões Arteriais Agudas De Membros Em Hospital Universitário. *Jornal Vascular Brasileiro*, 19, 1-10.
- Terrigno, R. V., Ricketti, A. D., Patel, P., & Roy, S. 2021. Doença tromboembólica crônica recorrente apesar da anticoagulação ideal no cenário de infecção recente por COVID-19. *BMJ Public Health Emergency collection*, 14(1), e238733.
- Tonioli, L. P., & Lapa, M. T. 2012. Profilaxia Para TEV Em Pacientes Clínicos E Cirúrgicos: Recomendações Atuais. *Pneumologia Paulista*, (26)4,17-19.
- Torres, A. C., Cezare, T. J., & Yoo, H. H. 2012. Anticoagulação Prolongada Na Tromboembolia Venosa (TEV): Duração Do Tratamento, Manejo Da Varfarina E Ajustes Da Dieta. *Pneumologia*, 26(4), 39-41.
- Vasquez, S. R. 2018. Drug-drug Interactions In Na Era Muttiple Anticoagulants: A Focus On Clinically Relevant Drug Interactions. *The American Society Of Hematology*, 132(21), 2030-2239.

## Minicurrículo

**Leni Santos Martins.** Graduanda no curso de Farmácia na Universidade Salvador-UNIFACS, Salvador (BA), Brasil.

**Edson Barbosa Junior.** Graduando no curso de Bacharelado em Educação Física no Centro Universitário Jorge Amado-UNIJORGE, Salvador (BA), Brasil.

**Juliana Azevedo da Paixão.** Profissional com graduação em farmácia pela Universidade Federal da Bahia-UFBA, Mestre em Recursos Genéticos Vegetais e Especialistas em Farmacologia aplicada à prática clínica. Possui experiência como farmacêutica responsável técnica, docência no ensino superior e técnico de disciplina específico para os cursos de farmácia ou química.

**Como citar:** Martins, L.S., Barbosa Junior, E., & Paixão, J.A. Farmacoterapia da trombose arterial, 7, 186. DOI: <https://dx.doi.org/10.31533/pubsauade7.a186>

**Recebido:** 10 mai. 2021.

**Revisado e aceito:** 31 mai. 2021.

**Conflito de interesse:** os autores declaram, em relação aos produtos e companhias descritos nesse artigo, não ter interesses associativos, comerciais, de propriedade ou financeiros que representem conflito de interesse.

**Licenciamento:** Este artigo é publicado na modalidade Acesso Aberto sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 (CC-BY 4.0).