

## **INTERAÇÃO ENTRE VARFARINA E PLANTAS MEDICINAIS: UMA REVISÃO DA LITERATURA<sup>1</sup>**

**Aniele Aparecida Petri<sup>2</sup>, Débora Camila Neu<sup>3</sup>, Jaqueline Dalpiaz<sup>4</sup>, Isabela Heineck<sup>5</sup>,  
Christiane F. Colet<sup>6</sup>, Tânia Alves Amador<sup>7</sup>.**

<sup>1</sup> Pesquisa Institucional desenvolvida pelo Departamento de Ciências da Vida, vinculada ao grupo de Estudo intitulado “Uso de varfarina em nível ambulatorial- uma coorte de pacientes do sistema público de saúde”, vinculado ao programa de pós graduação em ciências farmacêuticas da Universidade Federal

<sup>2</sup> Acadêmica do Curso de Graduação em Farmácia da UNIJUI. Bolsista FAPERGS. aniele.petri@unijui.edu.br

<sup>3</sup> Acadêmica do Curso de Graduação em Farmácia da UNIJUI, debora.camila@unijui.edu.br

<sup>4</sup> Acadêmica do Curso de Graduação em Farmácia da UNIJUI, jaqueline.dalpiaz @unijui.edu.br

<sup>5</sup> Farmacêutica. Docente da Faculdade de Farmácia/UFRGS

<sup>6</sup> Farmacêutica. Docente do Departamento de Ciências da Vida da UNIJUI christiane.colet@unijui.edu.br.

<sup>7</sup> Farmacêutica. Docente da Faculdade de Farmácia/UFRGS.

### **INTRODUÇÃO**

A varfarina é um anticoagulante cumarínico cuja ação está relacionada a capacidade de antagonizar o cofator da vitamina K (CLARK et. al, 2013), sendo essa vitamina fundamental na síntese hepática dos fatores de coagulação, como fator II (protrombina), fator VII, IX e X (BARROS & BARROS, 2010). Os principais usos do anticoagulante são: prevenção ou tratamento de trombose aguda de veias profundas ou de embolia pulmonar. Além disso, é usada na prevenção de tromboembolismo venoso, durante algumas cirurgias, e na profilaxia de infarto agudo do miocárdio, válvulas cardíacas prostéticas e fibrilação atrial crônica (CLARK et al, 2013).

A varfarina é um fármaco eficaz e utilizado para várias finalidades, como mencionado, contudo, este medicamento esta suscetível a várias interações medicamentosas, com outros medicamentos, com alimentos e com produtos a base de plantas (LIMA, 2008), sendo essas interações perigosas, considerando a estreita janela terapêutica da varfarina (SMITH et al, 2004).

A varfarina é um medicamento cujo protótipo é extraído da planta trevo-de-cheiro (*Melilotus officinalis*), e existem várias outras plantas que possuem como metabólito secundário as cumarinas (KATZUNG, 2003), sendo que estas inibem ou ativam inúmeras enzimas, e quando administrado com anticoagulantes, aumentam o risco de sangramento (OLIVEIRA, DALLA COSTA, 2004).

Diante do exposto, esse trabalho tem por objetivo verificar as principais interações da varfarina com plantas medicinais e fitoterápicos, a partir de uma revisão bibliográfica.

### **METODOLOGIA**

**Modalidade do trabalho:** Relatório técnico-científico  
**Evento:** XXII Seminário de Iniciação Científica

Trata-se de uma revisão da literatura para a qual foram utilizados artigos nacionais e internacionais das seguintes bases de dados: Scielo, Biblioteca Virtual em Saúde, além de fontes secundárias como livros. Foram selecionados estudos entre o período de 2004 a 2014, nos idiomas português e inglês. As palavras chaves utilizadas foram: varfarina, interações, plantas medicinais, fitoterápicos, medicamentos.

As plantas escolhidas para este estudo foram aquelas para as quais se encontrou dois ou mais estudos relacionados com a varfarina.

Este trabalho é integrado a um estudo intitulado “Uso de varfarina em nível ambulatorial- uma coorte de pacientes do sistema público de saúde”, vinculado ao programa de pós graduação em ciências farmacêuticas da Universidade Federal do Estado do Rio Grande do Sul e ao grupo de pesquisa institucional “Estudo do Envelhecimento Feminino”.

## RESULTADOS E DISCUSSÕES

As interações medicamentosas com plantas medicinais e medicamentos fitoterápicos justificam-se pelos mesmos serem constituídos de misturas complexas de muitos compostos químicos, que são responsáveis por suas ações, podendo gerar interações com efeitos aditivos, antagônicos ou sinérgicos (ALEXANDRE, BAGATINI, SIMÕES, 2008a). Especificamente sobre a varfarina existem vários estudos que evidenciam as interações desta com fitoterápicos e plantas medicinais, que serão abordados a seguir. Entre estes serão destacados os referentes ao *Hypericum perforatum*, *Allium sativum* L, *Matricaria recutita* L, *Gingko biloba* L, *Peumus boldo*, que foram os mais prevalentes nos estudos encontrados.

a) *Hypericum perforatum* L. (A erva-de-são-joão) é a planta medicinal mais investigada em relação a interações medicamentosas, devido ao seu grande consumo mundial (OLIVEIRA, DALLA COSTA, 2004), seu uso é indicado para tratamento de depressão leve e moderada (CORDEIRO, CHUNG, SACRAMENTO, 2005). Em estudo realizado por Jiang et al, (2004a) com doze indivíduos saudáveis do sexo masculino de 20-40 anos, que receberam uma dose única de 25 mg de varfarina, com a administração, ou não, prévia de múltiplas doses de Erva-de-São-João, o resultado mostra que a co-administração de *Hipericum* nas doses recomendadas aumentou a depuração de varfarina, levando a uma redução do efeito farmacodinâmico. Estes resultados sugerem que existe uma potencial interação entre o *Hipericum* e varfarina, reforçando a importância do acompanhamento do relação normatizada internacional (INR) em pacientes que fazem uso de anticoagulantes. Para completar Oliveira e Dalla Costa (2004) atribuem a perdas da atividade do anticoagulante a possíveis interações com enzimas do citocromo P450.

b) *Allium sativum* L. (Alho) – Suas indicações, segundo a RDC 10/10, são para hipercolesterolemia, expectorante e anti-séptico. Estudo de Nicoletti et al (2007), demonstra que o alho quando utilizado em pacientes que utilizam anticoagulantes orais, como a varfarina, aumenta o tempo de sangramento, isto pode ser explicado pelo fato que alguns compostos desta planta apresentam atividade antitrombótica, fibrinolítica e antiplaquetária (ALEXANDRE, BAGATINI E SIMÕES, 2008b).

**Modalidade do trabalho:** Relatório técnico-científico  
**Evento:** XXII Seminário de Iniciação Científica

Em estudo de Santana (2006), com 30 pacientes de ambos os sexos de 12 a 84 anos, que faziam uso de anticoagulantes orais, em tratamento no ambulatório A do hospital universitário de Santa Maria (HUSM), identificou-se um paciente que fez uso de alho em maior quantidade, em sua dieta, na semana precedente da realização do exame de INR, tiveram aumento acentuado dos valores deste exame. Também se verificou em outro paciente que além do uso na alimentação, usava a planta na forma de chá, observando-se INR elevado, e relacionando aos constituintes ativos do alho que podem inibir a agregação plaquetária e provocar sangramentos espontâneos.

c) *Matricaria recutita* L (camomila) - Indicado pela RDC já supracitada para cólicas intestinais e quadros leves de ansiedade, contudo para usuários de varfarina pode aumentando o risco de sangramento (NICOLETTI et al, 2010), Segal e Pilote (2006) justificam essa anticoagulação, com aumento do INR, devido ao constituinte cumarínicos da planta.

d) *Ginkgo biloba* L, é uma planta comumente usada no tratamento de isquemias cerebrais e periféricas, distúrbios cérebro-vasculares (OLIVEIRA, DALLA COSTA, 2004). Pode causar sangramento em pessoas saudáveis, possivelmente devido ao efeito antiagregante plaquetário do componente ginkgoside B (PIVA; DIETERICH, 2013), possuindo uma potencial ação antagonista do fator de ativação plaquetária. Há relatos de caso de efeitos adversos graves desta interação da planta com a varfarina (ALEXANDRE, GARCIA E SIMÕES, 2005). Segundo Santana (2006), em estudo já citado, observou-se em um paciente que fazia uso de *Ginkgo* nas semanas precedentes aos exames de INR, houve uma potencialização no efeito anticoagulante.

Por outro lado, em estudo de Jiang, et al (2005), realizado com 12 indivíduos saudáveis do sexo masculino, com ou sem administração prévia do *Ginkgo*, que fizeram uso de uma dose única de 25 mg de varfarina, e não observou-se interferência na farmacocinética ou farmacodinâmica da varfarina.

e) *Peumus boldo* (boldo) segundo a RDC 10/10 é indicado para dispepsia e como colagogo e colerético. Nicoletti et al (2010), correlaciona o efeito de aumento da ação anticoagulante a boldina presente nesta planta. No estudo de Santana (2006), dois paciente que possuíram INR maior, e fizeram uso de boldo nas semanas que precederam o exame, observaram que o boldo tem um efeito aditivo na ação do anticoagulante.

## CONCLUSÃO

A varfarina é um medicamento de grande importância para o tratamento de inúmeras situações clínicas, porém como possui uma janela terapêutica pequena, fica suscetível a diversas interações com fitoterápicos e plantas medicinais, podendo ter a sua ação aumentada ou diminuída, dependendo do constituinte da planta.

As interações verificadas mostram a necessidade dos profissionais da saúde prestarem mais informações aos usuários de varfarina para evitar riscos de interações medicamentosas que possam prejudicar seu tratamento.

**Modalidade do trabalho:** Relatório técnico-científico  
**Evento:** XXII Seminário de Iniciação Científica

**PALAVRAS-CHAVE:** Anticoagulantes, fitoterápicos, cumarínicos.

## REFERÊNCIAS

- ALEXANDRE.R.F.; BAGATINI.F. & SIMÕES. C.M.O. Interações entre fármacos e medicamentos fitoterápicos a base de ginkgo ou ginseng. Revista Brasileira de Farmacognosia. vol.18. n.1. p.117-126. jan/mar. 2008a. Disponível em:  
< <http://www.scielo.br/pdf/rbfar/v18n1/a21v18n1.pdf>> Acesso em: 25 mai.2014.
- ALEXANDRE. R.F; BAGATINI F. & SIMÕES C.M.O. Potenciais interações entre fármacos e produtos à base de valeriana ou alho. Revista Brasileira de Farmacognosia. 18(3): 455-463, Jul./Set. 2008b. Disponível em:  
< <http://www.scielo.br/pdf/rbfar/v18n3/a21v18n3.pdf>> Acesso em: 25 mai. 2014.
- ALEXANDRE, Rodrigo Fernandes; GARCIA, Fernanda Nath; SIMÕES Cláudia Maria Oliveira. Fitoterapia Baseada em Evidências. Parte 1. Medicamentos fitoterápicos elaborados com ginkgo, hipérico, kava e valeriana. Acta Farm. Bonaerense. vol. 24. n. 2. p. 300-9.2005.  
Disponível em <[http://www.latamjpharm.org/trabajos/24/2/LAJOP\\_24\\_2\\_7\\_1\\_YS0CRS9CK3.pdf](http://www.latamjpharm.org/trabajos/24/2/LAJOP_24_2_7_1_YS0CRS9CK3.pdf)>  
Acesso em 03 de junho de 2014.
- BARROS, Elvino; BARROS, Helena M.T. & COLABORADORES. Medicamentos na prática clínica. Porto Alegre. Artmed, 2010.
- BRASIL. Diário Oficial da União. RDC nº 10 de 9 de março de 2010.
- CLARK, Michelle A.; FINKEL, Richard; REY, Jose A. & WHALEN, Karen. Farmacologia Ilustrada: Fármacos Ansiolíticos e Hipnóticos. Ed 5. Porto Alegre: Artmed, 2013. Cap 9. Pg 111-122.
- CORDEIRO. C.H.G; CHUNG. M.C. & SACRAMENTO L.V.S. Interações medicamentosas de fitoterápicos e fármacos: Hypericum perforatum e Piper methysticum. Revista Brasileira de Farmacognosia. Vol.15. n.3. p.272-278. Jul/ set.2005. Disponível em:  
< <http://www.scielo.br/pdf/rbfar/v15n3/a19v15n3.pdf>> Acesso em: 25 mai. 2014.
- JIANG X, WILLIAMS KM, LIAUW WS, AMMIT AJ, ROUFOGALIS BD, DUQUE CC, DIARO, MCLACHLAN AJ. Effect of St John's wort and ginseng on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in healthy subjects. Br J Clin Pharmacol. Vol 58, n.1.2004. Disponível em<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1884493/>> Acesso em 02 de junho de 2014
- JIANG X, WILLIAMS KM, LIAUW WS, AMMIT AJ, ROUFOGALIS BD, DUQUE CC, DIARO, MCLACHLAN AJ. Effect of ginkgo and ginger on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in healthy subjects. Br J Clin Pharmacol. Abril 2005; 59 (4): 425-432 disponível em <[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1884814/?log\\$=activity](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1884814/?log$=activity)> Acesso em 02 de junho de 2014.
- KATZUNG, Bertram G., Farmacologia básica e clinica / 8. ed. - Rio de Janeiro : Guanabara Koogan, 2003. - 1054 p.

**Modalidade do trabalho:** Relatório técnico-científico  
**Evento:** XXII Seminário de Iniciação Científica

LIMA, Nunes. Varfarina: uma revisão baseada na evidência das interações alimentares e medicamentosas. Revista Portuguesa de Clínica Geral, n.24,v.4,p.75-82,2008. Disponível em <<http://www.rpmgf.pt/ojs/index.php?journal=rpmgf&page=article&op=view&path%5B%5D=10527&path%5B%5D=10263>> Acesso em 04 de junho de 2014.

NICOLETTI, M.A.; CARVALHO, K.C.; OLIVEIRA JR, MA.; BERTASSO, C.C.; CAPOROSI, P.Y. & TAVARES, A.P.L. Uso popular de medicamentos contendo drogas de origem vegetal e/ou plantas medicinais: principais interações decorrentes. Revista Saúde. Vol.4(1). pg 25-39. São Paulo, 2010. Disponível em:

< <http://revistas.ung.br/index.php/saude/rt/printerFriendly/371/620>> Acesso em: 01 jun. 2014.

NICOLETTI, M.A. et al. Principais interações no uso de medicamentos fitoterápicos. Rev. Infarma. Vol.19. n.1/2.p.32-40. 2007. Disponível em:

< <http://www.cff.org.br/sistemas/geral/revista/pdf/10/infa09.pdf>> Acesso em: 25 mai. 2014.

OLIVEIRA A.E.de. DALLA COSTA. T. Interações Farmacocinéticas entre as Plantas Medicinais Hypericum perforatum, Gingko biloba e Panax ginseng e Fármacos Tradicionais. Revista Acta. Farm. Bonaerense. 23 (4): 567-78 2004. Disponível em: <[http://www.latamjpharm.org/trabajos/23/4/LAJOP\\_23\\_4\\_8\\_2\\_B18FM4777E.pdf](http://www.latamjpharm.org/trabajos/23/4/LAJOP_23_4_8_2_B18FM4777E.pdf)> Acesso em: 25 mai. 2014.

PIVA, Angela M. & DIETERICH, Solange M. Interações medicamentosas com fitoterápicos: conhecimento popular e científico. Revista Médica Ciências da Saúde, Hospital São Vicente de Paulo. Passo Fundo, RS. ano XVII. Vol.38. Dezembro 2013. Disponível em:

< [http://www.hsvp.com.br/site/upload/publicacoes/85\\_revista-medica38-final.pdf](http://www.hsvp.com.br/site/upload/publicacoes/85_revista-medica38-final.pdf)> Acesso em: 25 mai. 2014.

SANTANA, A.P.B. Avaliação de pacientes ambulatoriais em uso de anticoagulantes orais. 2006.87f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas)-Área de concentração em análises clínicas da Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, 2006.

SEGAL, Robert & PILOTE, Louise. Warfarin interaction with Matricaria chamomilla. CMAJ: Canadian Medical Association Journal. Apr 25, 174(9): 1281-1282. 2006. Disponível em: < <http://www.cmaj.ca/content/174/9/1281.full>> Acesso em: 25 mai. 2014.

SMITH.L., et al. co-ingestion of herbal medicines and warfarin. Revista Br. J. Gen Pract.. Julho 01; 54 (504): 547. 2004. Disponível em

< <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmc1266203/?tool=pubmed>> Acesso em: 25 mai. 2014.