

INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA ENTRE OS ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIIS (AINES) E A VARFARINA: UMA REVISÃO¹

**Janaína Barden SchalleMBERger², Jean Lucas Gutknecht Da Silva³, Luana Faganello⁴,
Christiane F. Colet⁵, Isabela Heineck⁶, Tânia Alves Amador⁷.**

¹ 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 grupo de pesquisa institucional “Estudo do Envelhecimento Feminino”.

² Acadêmica do Curso de Graduação em Farmácia da UNIJUI

³ Acadêmico do Curso de Graduação em Farmácia da UNIJUI

⁴ Acadêmica do Curso de Graduação em Farmácia da UNIJUI

⁵ Farmacêutica. Docente do Departamento de Ciências da Vida da UNIJUI

⁶ Farmacêutica. Docente da Faculdade de Farmácia/UFRGS.

⁷ Farmacêutica. Docente da Faculdade de Farmácia/UFRGS.

Introdução

Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) estão entre os medicamentos mais utilizados, correspondendo a 30% de todos os medicamentos consumidos no mundo (HILÁRIO, 2006). Sendo seu uso crescente, considerando sua utilização para tratamentos sintomáticos inespecíficos (WANNMACHER; BREDEMEIER, 2004). Sua principal indicação é para o tratamento de distúrbios músculo-esqueléticos, como artrite reumatóide, osteoartrite, e espondilite anquilosante, sendo geralmente tomados sem prescrição para dores menores (RANG et al., 2001).

Os AINEs apresentam ação analgésica, antipirética e anti-inflamatória, atuando como inibidores das enzimas ciclooxigenases, COX-1 e COX-2, tanto periférica como central, resultando na diminuição da liberação e da biossíntese das prostaglandinas, mediadores do processo inflamatório (SILVA, 2006).

Embora alguns AINEs sejam de venda livre e considerados seguros, os mesmos são passíveis de interações importantes que podem prejudicar a resposta farmacológica a medicamentos de venda sob prescrição e de uso contínuo, como é o caso da varfarina (BARROS & BARROS, 2010). Este medicamento é o anticoagulante oral (ACO) mais prescrito no Brasil com mostra o estudo de Corbi e colaboradores (2001), realizado em um hospital público, de nível terciário, no interior de São Paulo com 178 pacientes, o qual verificou que 83,3% dos usuários de ACOs utilizavam a varfarina, este valor foi ainda maior no estudo de Carvalho (2010) realizado no Paraná, no qual a varfarina foi a opção terapêutica para 94,8% dos 78 paciente em uso de ACO.

A elevada utilização da varfarina justifica-se pela eficácia na prevenção e tratamento de trombozes venosas profundas e tromboembolia em pacientes com fibrilação atrial, válvulas cardíacas

Modalidade do trabalho: Relatório técnico-científico

Evento: XXII Seminário de Iniciação Científica

artificiais, cateteres situados em veias centrais, bem como em pacientes que sofreram enfarte do miocárdio (CHARLES et al., 1994). Seu mecanismo de ação consiste em antagonizar a vitamina K, interrompendo a carboxilação dos fatores II, VII, IX, X da coagulação, levando à formação de fatores inativos (ROMANO et al., 2006).

Embora a varfarina seja eficaz e necessária aos pacientes a interação com AINEs pode ser responsável por efeitos adversos sérios (DHARMANANDA, 2004). Ocorre um aumento da concentração plasmática desta e com isso eleva-se o risco de hemorragias (HAAS, 1999). A interação entre varfarina e AINEs está entre as mais prevalentes interações medicamentosas com relevância clínica (GAGNE, et al., 2008), como demonstra um estudo realizado nos Estados Unidos, é frequente a administração destes dois medicamentos juntos, pois das prescrições analisadas, 24% dos pacientes tratados com varfarina receberam algum AINE durante um período de dois anos de acompanhamento (MALONE, et al., 2005).

Diante do exposto, esta pesquisa tem como objetivo avaliar as principais interações medicamentosas entre os AINEs e a varfarina, suas consequências, gravidade a desfecho, por meio de uma revisão da literatura.

Metodologia

Trata-se de uma revisão da literatura realizada nas bases de dados Capes®, PubMed® e em fontes secundárias disponíveis sobre o assunto, como livros e compêndios. Para a pesquisa utilizou-se as seguintes palavras-chaves: varfarina, anticoagulantes orais, anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), interações medicamentosas, e seus correspondentes em inglês: warfarin, oral anticoagulants, non-steroidal anti-inflammatory agents (NSAIDs), drug interactions. Foram incluídos artigos nos idiomas inglês e português. O período de inclusão de referências foi de 20 anos sendo de 1994 até 2014.

Discussões

Os AINEs associados com a varfarina apresentam elevada evidência de interações, como mencionado anteriormente (MALONE et al., 2004). Na prática clínica esta associação pode aumentar o risco de hemorragia em 5,8 vezes (KNIJFF et al., 2003). Os AINEs irritam a mucosa gástrica e com isso podem causar sangramentos, o que é agravado pela associação com a varfarina. Este aumento do efeito anticoagulante, gerado pela associação com AINEs, tem mecanismo incerto, mas possivelmente ocorre à diminuição do metabolismo hepático e deslocamento dos anticoagulantes de suas proteínas plasmáticas (LAKSHMAN, 2012). A discriminação dos AINEs relacionados com estes eventos adversos descritos está demonstrada na Tabela 1.

Tabela 1. Descriminação dos AINEs que interagem com a varfarina

Fonte	Ano	AINEs	Resultados
LAKSHMAN	2012	Celecoxibe, etoricoxibe, flurbiprofeno, piroxicam e sulindaco	Possível aumento do efeito anticoagulante
KOROLKOVAS	1994	Piroxicam, AAS	Aumento do efeito anticoagulante
BERGAMASCHI et al.	2007	Diclofenaco, ibuprofeno e naproxeno	Aumento do risco hemorrágico
SOCESP	2003	AAS, Ibuprofeno	Aumento do risco hemorrágico, Aumenta o TP e sangramentos gastrointestinais
KYUNG et al.	2010	Meloxicam	Aumento do risco hemorrágico

No estudo de Kyung e colaboradores (2010) com 98 pacientes foi observado que ao iniciar o uso de um AINE, em usuários de varfarina, pode ocorrer um aumento no valor do INR (Relação Normatizada Internacional) em 39,8% dos pacientes. Neste mesmo estudo, o AINE meloxicam apresentou maior aumento do INR se comparado com os outros AINEs, com isso aumentando o risco hemorrágico. Porém, o autor deste estudo sugere cautela para a interpretação deste resultado, pois foram testados apenas oito AINEs sendo que existem mais de 50 diferentes anti-inflamatórios no mercado (HOEFLER, 2004).

Entre os AINEs, o ácido acetilsalicílico (AAS) inibe a agregação plaquetária, podendo potencializar os efeitos da varfarina (CLARK, et al. 2013), esse aumento sobre o efeito da varfarina foi observado em estudos da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo (SOCESP, 2003) e de Korolkovas (1994), como demonstrado na tabela acima, o AAS potencializa os efeitos da varfarina aumentando o risco de hemorragias. Contudo, Conti (2013) sugere que o AAS seja mais apropriado em pacientes com elevado risco de sangramento, enquanto que a varfarina pode ser a opção terapêutica em pacientes com alto risco de tromboembolismo.

Lakshman (2012) indica um possível aumento do efeito anticoagulante da varfarina com celecoxibe, etoricoxibe, flurbiprofeno, piroxicam e sulindaco, porém segundo Chung e colaboradores (2005), os AINEs COX-2 seletivos, como o celecoxibe, podem ser uma opção mais

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

adequada para associar-se com varfarina uma vez que produzem um aumento leve, mas não significativo do sangramento gastrointestinal.

Em dois estudos, de Bergamaschi e colaboradores (2007) e da SOCESP (2003) observou-se que o ibuprofeno aumenta o risco hemorrágico e o Tempo de Protombina (TP), além de causar sangramento gastrointestinal. Já o estudo de Kyung (2010), contradiz estes estudos, pois indica o ibuprofeno como um AINE de baixo risco de sangramento se associado à varfarina, assim como o fenoprofeno e aceclofenaco, celecoxib ou naproxeno. Entretanto, mesmo que o risco de sangramento seja menor, este autor afirma que se deve ter ainda uma abordagem cuidadosa quanto à adição de qualquer um destes medicamentos em usuários de varfarina, independente da classe farmacológica.

Conclusão

A partir desta pesquisa na literatura, foi possível observar que os AINEs apresentam efeito potencializador da varfarina podendo aumentar o risco hemorrágico nos pacientes e assim comprometendo a terapêutica, sendo necessário cautela na associação destes fármacos para garantir a segurança do paciente.

Porém, algumas fontes de informações analisadas não consideram esta interação, e aquelas que a consideram não classificam sua gravidade, além disso observou-se a divergência entre as fontes pesquisadas, mostrando a necessidade de novos estudos com bom nível de evidência que esclareçam acerca da interação entre os AINEs e a varfarina.

Palavras-chaves: anticoagulante oral; interação medicamentosa; anti-inflamatórios.

Referências Bibliográficas

- ALONE, D.; ABARCA, J.; HANSTEN, P.D.; GRIZZLE, A.J.; ARMSTRONG E.; BERGEN, R., et al. Identification of Serious Drug–Drug Interactions: Results of the Partnership to Prevent Drug–Drug Interactions. J Am Pharm Assoc, v,44, n.2, p.142–51, 2004
- BARROS, E; BARROS, H.M. T. Medicamentos na prática clínica. 1 ed. Porto Alegre: Artmed, 2010.
- BERGAMASCHI, C. et al. Interações medicamentosas: analgésicos, antiinflamatórios e antibióticos (Parte II). Rev. Cir. Traumatol. Buco-Maxilo-fac. Camaragibe: 2007, v.7, n.2, p. 9.
- BLANN, A.; FITZMAURICE, D.; LIP, G. Anticoagulation in hospitals and general practice. BMJ.2003;326:153–156.
- CARVALHO, A.R.S. Qualidade de vida relacionada à saúde e adesão ao tratamento de indivíduos em uso de anticoagulação oral: evolução dos seis primeiros meses de tratamento. 2010. 119f. Tese (Doutorado) – Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2010.
- CHARLES, R. C.; ROBERT, E. S. Modern Pharmacology. Rio de Janeiro, RJ.

Modalidade do trabalho: Relatório técnico-científico

Evento: XXII Seminário de Iniciação Científica

Editora: Guanabara Koogan, 1994. CHUNG, L.; CHAKRAVARTY, E.F.; KEARNS, P.; WANG, C.; BUSH, T.M. Bleeding complications in patients on celecoxib and warfarin. *J Clin Pharm Ther*, v.30, n.5, p.471-7. 2005.

CLARK, M.; FINKEL, R.; REY, J.; WHALEN, K. *Farmacologia Ilustrada*. 5.ed. Porto Alegre: Artmed, 2013.

CONTI, M.; TRIPPOLI, S.; MESSORI, A. Warfarin and aspirin for primary prevention in patients with heart failure in sinus rhythm. *Cardiovascular Diagnosis and Therapy*. Jun 2013; 3(2): 111-112.

CORBI, I.; DANTAS, R.; PELEGRINO F.; CARVALHO A. Qualidade de vida relacionada à saúde de pacientes em uso de anticoagulação oral. *Rev. Latino-Am. Enfermagem*. v. 19, n. 4, p. 03-9, 2011.

DHARMANANDA, S. Warfarin and Medicine Chinese. ITM Institute for Traditional Medicine. Portland, Oregon. (2004). Disponível em < <http://www.itmonline.org/arts/warfarin.htm> >. Acesso dia 19 de maio de 2014.

GAGNE, J.; MAIO, V.; RABINOWITZ, C. (2008) Prevalence and predictors of potential drug-drug interactions in Regione Emilia-Romagna, Italy. *J Clin Pharm Ther* 33: 141–151.

HAAS, D.A. Adverse drug interactions in dental practice: interactions associated with analgesics, Part III in a series. *J Am Dent Assoc*, v.130, n.3, p.397-407. 1999.

HENEGHAN, C.; ALONSO-COELLO, P.; GARCIA-ALAMINO, J.M.; PERERA, R.; MEATS, E.; GLASZIOU, P. Self-monitoring of oral anticoagulation: a systematic review and meta analysis. *Lancet*. 2006;367:404–411.

HILÁRIO, M.; TERRERI, M.; LEN, C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: cyclooxygenase 2 inhibitors. *J Pediatr*. 2006:S206-12.

HOEFLER, Rogério. Ácido acetilsalicílico como antiagregante plaquetário: qual a conduta ideal? *Pharmacia Brasileira*, Brasília, n.4, p. 43-45, 2004.

KNIJFF-DUTMER, E. A.; SCHUT, G.A.; VAN DE LAAR, M. A. Concomitant coumarin-NSAID therapy and risk for bleeding. *Ann Pharmacother*, v.37, n.1, p.12-16, 2003.

KYUNG, H.; AH, J.; IN, J.; KYUNG-HWAN, K. et al. Risk Factors of Drug Interaction between Warfarin and Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs in Practical Setting. *J Korean Med Sci*. Mar 2010; 25(3): 337–341.

LAKSHMAN, K. et al. *Interações medicamentosas adversas*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2012. 996p.

MALONE, D.C.; HUTCHINS, D.S.; HAUPERT, H.; HANSTEN, P.; DUNCAN, B. et al. (2005) Assessment of potential drug-drug interactions with a prescription claims database. *Am J Health Syst Pharm* 62: 1983–1991.

ROMANO, E.R.; PINHEIRO JUNIOR, J.A.; BARBOSA, M.A.O. Como iniciar a anticoagulação e sua duração. *Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo*, v. 16, n. 4, p. 256-263, 2006.

SILVA, P. *Farmacologia*. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.

Modalidade do trabalho: Relatório técnico-científico

Evento: XXII Seminário de Iniciação Científica

SOCIEDADE DE CARDIOLOGIA DO ESTADO DE SÃO PAULO (SOCESP). Disponível em:
<<http://www.socesp.org.br/publicacoes/jornal/ano2003/numero1>> Acesso em: 31 de maio de 2014.

WANNMACHER, L.; BREDEMEIER, M. Antiinflamatórios não-esteróides: uso indiscriminado de inibidores seletivos de ciclooxigenase-2. Uso racional de medicamentos. Brasília: Ministério da Saúde, 2004.

WELLS, P.; HOLBROOK, A.; CROWTHER, N.; HIRSH, J. Interactions of warfarin with drugs and food. Ann Intern Med. 1994;121:676–683.