

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO

**Estudo de utilização da varfarina em pacientes hospitalizados:
análise do risco de interações medicamentosas e reações adversas**

Camilo Molino Guidoni

Ribeirão Preto

2012

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO

**Estudo de utilização da varfarina em pacientes hospitalizados:
análise do risco de interações medicamentosas e reações adversas**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas para obtenção do Título de Doutor em Ciências.

Área de Concentração: Medicamentos e Cosméticos

Orientado: Camilo Molino Guidoni

Orientador: Prof. Dr. Leonardo Régis Leira Pereira

Ribeirão Preto

2012

FICHA CATALOGRÁFICA

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

Guidoni, Camilo Molino

Estudo de utilização da varfarina em pacientes hospitalizados: análise do risco de interações medicamentosas e reações adversas. Ribeirão Preto, 2012.

100 p.: il. ; 30cm

Tese de doutorado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo. Área de concentração: Medicamentos e Cosméticos.

Orientador: Pereira, Leonardo Régis Leira

1. Banco de dados. 2. Efeitos adversos. 3. Farmacoepidemiologia.
4. Interação medicamentosa. 5. Varfarina. 6. Sistema Único de Saúde.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Camilo Molino Guidoni

Estudo de utilização da varfarina em pacientes hospitalizados: análise do risco de interações medicamentosas e reações adversas

Tese de doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas para obtenção do Título de Doutor em Ciências.

Área de Concentração: Medicamentos e Cosméticos

Orientador: Prof. Dr. Leonardo Regis Leira Pereira

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof.Dr.

Instituição: _____

Assinatura: _____

Prof.Dr.

Instituição: _____

Assinatura: _____

Prof.Dr.

Instituição: _____

Assinatura: _____

Prof.Dr.

Instituição: _____

Assinatura: _____

Prof.Dr.

Instituição: _____

Assinatura: _____

DEDICATÓRIA

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, CNPq, pela bolsa de doutorado concedida desde o início deste trabalho.

Ao Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto-USP, por ter permitido a realização deste trabalho.

Ao Centro de Pesquisa em Assistência Farmacêutica e Farmácia Clínica (CPAFF) da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto-USP, por ter colaborado na execução deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Leonardo Régis Leira Pereira, pela orientação e contribuições fundamentais na realização do trabalho, além do exemplo de profissionalismo, dedicação, competência, conhecimento, formação e honestidade.

Ao docente responsável pelo Laboratório de Pesquisa e Desenvolvimento Farmacotécnico da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto-USP, reduto de sabedoria e discussões científicas.

Aos professores da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto-USP, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-USP, Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto-USP, pela contribuição à minha formação acadêmica e profissional.

Ao Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-USP por permitir o acesso ao banco de dados das prescrições eletrônicas utilizada na coleta de dados, em especial ao Fernando, Fernando Fávero e Wilson Moraes Góes do Centro de Informação e Análises.

Aos pacientes do estudo, que de forma indireta contribuíram com a realização deste trabalho.

Aos professores que fizeram parte da banca examinadora no exame de qualificação, pelas discussões e sugestões na redação desta tese.

Aos funcionários da seção de Pós-graduação da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto-USP, em especial a Ana Lúcia, Eleni e Rosana.

Ao funcionário da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto-USP, Antônio Cid Garbin Júnior, pela contribuição no rearranjo e disposição dos dados nos programas Excel® e Acces®.

E a todas as pessoas que estiveram sempre ao meu lado, e que de alguma maneira participaram deste trabalho durante estes quase quatro anos.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por esta oportunidade de realizar o meu doutorado, especialmente na Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto-USP. Sei que ele está sempre comigo, nos momentos de alegria e de angústia.

À minha mãe, Ivete Catarina Molino Guidoni (In memoriam), que se foi sem ao menos poder ver o seu filho conquistar alguns sonhos compartilhados com ela. Obrigado por tudo que fez por mim, por todos os gestos e palavras de carinho, incentivo, companheirismo, e por sempre ter acreditado no meu potencial. Obrigado também pelo exemplo de vida, de garra, perseverança, inteligência e amor. Tenho absoluta certeza que está explodindo de alegria, seja onde estiver. Dedico especialmente esta Tese a você, mãe. Sinto sua falta!

Ao meu pai, Lucimar Guidoni (In memoriam), que mesmo tendo estudado até a quarta série do ensino fundamental, nunca deixou de me incentivar a seguir nos estudos, buscando sempre algo melhor. Obrigado pelo exemplo de vida, exemplo de alegria, carinho, dedicação e amor. Obrigado pelo grande ensinamento: podemos conquistar tudo o que quisermos com honestidade, depende apenas de nós!

A minha irmã, Leticia Molino Guidoni, pelo exemplo de vida, de mulher, de irmã. Em vários momentos difíceis da minha vida, você estava presente, sempre ao meu lado, mesmo estando distante fisicamente. Talvez não saiba disto! Sou feliz por ter você como irmã, e tenha certeza que esta conquista também é sua.

Ao meu irmão, Luciano Molino Guidoni, que mesmo possuindo outras filosofias de vida, sempre se orgulhou de minhas conquistas e me ensinou vários ensinamentos. Valeu por ser meu irmão!

Aos meus Tios, João Anselmo e Lucília, que me acolheram em sua casa como um filho e financiaram parte dos meus estudos, sempre me incentivando a busca algo "a mais". Agradeço pelos conselhos, pelo carinho, pelo amor recebido sempre.

À minha madrinha, Marinês, e padrinho, Eloílson, pela atenção, abrigo, carinho e amor, sempre me dando força. Como é bom saber que existem pessoas que se preocupam com a gente e com quem podemos contar. Obrigado por tudo!

Aos meus tios, Marcileni e Edivan, pela simplicidade e força de vontade!

Aos meus primos, Otila, Olivia, Thiago, Tathiani, Juliano, João Vitor e Luiz Henrique.

Ao Prof. Dr. Leonardo, que foi mais que um orientador, foi um amigo, companheiro, incentivador, colega, enfim, uma pessoa que faz parte da minha vida eternamente. Lembro até hoje do dia que me aceitou como possível orientando, mesmo nem me conhecendo. Disse apenas que dependia de mim! Espero ter retribuído a confiança.

Ao docente responsável pelo Laboratório de Pesquisa e Desenvolvimento Farmacotécnico da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto-USP, pela amizade, carinho, confiança e pelos conselhos profissionais e pessoais.

Ao amigo e irmão André Baldoni, o qual esteve sempre presente em toda esta minha caminhada, me apoiando em tudo o que eu precisava. Foi mais que um amigo, foi um irmão que encontrei em Ribeirão Preto-SP, sempre acreditando no meu potencial, sempre me colocando “para cima”. Obrigado por tudo, você tem um pedacinho desta conquista.

À minha amiga e irmã Andrea Fontoura, pelo carinho e amor. Fico feliz de tê-la próxima a mim, e tenho a felicidade de ter ti conhecido. Obrigado pelo incentivo e confiança!

Ao amigo João Paulo, o qual foi companheiro de Moradia-USP (Ponto G) e República (084480) pela amizade e companheirismo em toda a minha caminhada na pós-graduação.

À minha namorada Ana Carolina, que mesmo estando há pouco tempo comigo, conhece e apoia esta minha caminhada desde quando éramos amigos. Obrigado pelo amor, carinho, companheirismo e compreensão que tem e teve no processo de construção deste trabalho.

Aos meus colegas do Laboratório do Centro de Pesquisa em Assistência Farmacêutica e Farmácia Clínica (CPAFF), Anna Paula, Beatriz, Iahel, Marília, Maíra, João Paulo, Lorena, Lucas, Tiago, Manuela, Anáí, pela amizade e companheirismo.

Aos colegas do Laboratório de Pesquisa e Desenvolvimento Farmacotécnico da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto-USP, em especial a Maria Paula, Maíra, Camila e Renê.

Aos meus velhos e novos colegas de república, Ricardo (Pancinha), Luciana e Jonílson, pelos bons momentos de descontração e pelas palavras de amizade e incentivo.

Aos meus amigos e colegas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto-USP, em especial Fernando (capixaba), Willian (vascaíno), Joel.

A todos os meus colegas da comissão organizadora do III SINPOSPq (2009).

Aos funcionários da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto-USP, Ana Lúcia, Rosana, Vânia (Seção de pessoal), Antônio e Valdir (vigias), José Maria Puga.

Aos amigos da “Quinta dos amigos”, pelo companheirismo e por ter me proporcionado momentos de distração, tão importante na construção deste trabalho.

Aos alunos do curso de graduação em Farmácia da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto-USP que cursaram a disciplina de Farmácia Clínica e Terapêutica no ano de 2010, pela confiança e troca de experiências, em especial a Turma 05 (noturno) por ter me escolhido com farmacêutico homenageado.

Às alunas de graduação do Projeto Rondon Camila Alba, Camila Fernanda, Gabriela, Juliana, Kátia, Laísa, Michele, Tabatha e à equipe da PUC de Porto Alegre chefiada pelos professores Dênis e Fábio.

Aos alunos de tutoria do curso de graduação em Farmácia da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto-USP (período noturno, ingressos no ano de 2011), em especial a Mariana, Guilherme, Bianca Bueno, Joyce, Nayara, Roberta, Danielle, Marcella, Thaís, Mariana Quinhone, Vanessa e Aline Kowara.

A todos meus amigos de turma do Curso de Farmácia-Bioquímica da Universidade Federal do Espírito Santo, pela convivência, amizade e aprendizado no período de graduação. Em especial, aos meus amigos de turma João Maurício e Júlio, pela amizade e companheirismo.

À Hindra Colodetti, pelo carinho, amizade e companheirismo durante todo este tempo, sempre me incentivando a buscar algo a mais.

À turma do ensino médio do Centro Federal de Educação Tecnológica do Espírito Santo (CEFETES), em especial a Arthur e Cleiton, pela amizade sincera e carinho, sempre me apoiando e incentivando a buscar meus sonhos.

À minha amiga Juliana Nichio, pela amizade e incentivo.

À turma do futebol do Abel, do futebol de terça, do futebol de quinta, do futebol de sábado, pelos momentos de distração e divertimento, fundamentais para a realização deste trabalho.

Aos professores e secretário do Departamento de Ciências Farmacêuticas da Universidade Estadual de Londrina, pelo acolhimento, compreensão e companheirismo, em especial a Edmarlon, Marcela e a professora responsável pelas disciplinas de Farmácia Clínica e Farmacoterapia do DCF/UEL.

Aos amigos de Londrina, Daniela, Erik, Michele, Ademar (mineiro), Tiago, Alessandra (turca) e Keli pela acolhida e carinho.

A todos que de alguma forma estão envolvidos na minha vida e que me ajudaram a construir este caminho.

“Viva intensamente, desconfie do futuro, siga em frente,

Basta acreditar, vale a pena sonhar”

(Gustavo Lima)

RESUMO

Guidoni, C. M. **Estudo de utilização da varfarina em pacientes hospitalizados: análise do risco de interações medicamentosas e reações adversas.** 2012. 100p. Tese (Doutorado). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2012.

Introdução. A varfarina tem sido considerada a principal terapêutica anticoagulante oral há aproximadamente 50 anos, estando entre os dez medicamentos mais envolvidos com reações adversas a medicamentos (RAM), apresenta estreita janela terapêutica e complexo regime posológico, exibe enorme variabilidade dose-resposta e elevado risco de interações medicamentosas (IM). **Objetivo.** Identificar e avaliar as IM e RAM relacionadas com a administração da varfarina. **Casuística e Métodos.** Trata-se de um estudo transversal. Os dados foram coletados retrospectivamente através do banco de dados informatizado do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo pertencente ao Sistema Único de Saúde. As prescrições de janeiro/2004 a dezembro/2010 dos pacientes que utilizaram varfarina foram analisadas, sendo os pacientes divididos em dois grupos: estudo (uso de vitamina K até 168 horas após prescrição de varfarina) e controle. Posteriormente, as prescrições medicamentosas que não continham varfarina foram excluídas da análise. As informações coletadas incluíram idade, gênero, raça, unidade de atendimento, diagnóstico clínico, doses e medicamentos, e exames laboratoriais. As IM com varfarina foram classificadas em risco A, B, C, D e X de acordo a base de dados da *Lexi-Interact™ Online*. Foi realizada análise descritiva e analítica ($p < 0,05$). **Resultados e Discussão.** Foram identificados 3048 pacientes, os quais receberam 154161 prescrições medicamentosas (42120 continham varfarina). A idade média foi de 55,8 ($\pm 19,3$) anos, 53,2% do gênero feminino, prevalência de idosos (48,1%) e do diagnóstico outras doenças cerebrovasculares específicas (4,3%). Os valores médios da international normalized ratio (INR) ($2,4 \pm 1,7$) e dose de varfarina ($5,1 \pm 1,8$ mg) encontraram-se dentro dos preconizados pelos protocolos terapêuticos. Foi observado que 66,4% dos pacientes realizaram uso de polifarmácia, o que pode elevar o risco de IM. Além disso, 63,2% dos pacientes apresentaram prescrição(ões) de medicamentos classificados como risco D e/ou X, com média de 1,4 ($\pm 0,4$) medicamento/prescrição, destacando-se o ácido acetilsalicílico e amiodarona. Quando comparado grupo de estudo ($n=429$) versus controle ($n=2619$), houve diferença estatisticamente significativa na idade média (anos) ($59,0 \pm 18,8$ vs. $55,5 \pm 19,3$; $p < 0,000$), número médio de medicamentos/prescrição ($7,1 \pm 2,8$ vs. $6,2 \pm 2,8$; $p < 0,000$), número médio de medicamentos de Risco D e X de IM por prescrição ($1,4 \pm 1,3$ vs. $1,0 \pm 1,0$; $p < 0,000$), albumina sérica (g/dL) ($3,4 \pm 0,6$ vs. $3,7 \pm 0,6$; $p < 0,000$), aspartato aminotransferase (U/L) ($60,7 \pm 200,6$ vs. $41,5 \pm 84,5$; $p < 0,005$) e INR ($4,9 \pm 3,4$ vs. $2,1 \pm 0,7$; $p < 0,000$), fatores estes que podem ter contribuído para ocorrência de RAM no grupo de estudo. **Conclusão.** Observou-se elevada ocorrência de possíveis IM e RAM nos usuários de varfarina, as quais podem comprometer a efetividade e segurança do tratamento farmacológico. Como possíveis fatores de risco para ocorrência de RAM, destacam-se elevados valores de idade, número de medicamentos/prescrição, prescrição de medicamentos classificados como risco D e/ou X, de INR e de aspartato aminotransferase, e valores diminuídos de albumina sérica.

Palavras-chave: Banco de dados, Efeitos adversos, Farmacoepidemiologia, Interação medicamentosa, Varfarina, Vitamina K.

ABSTRACT

Guidoni, C. M. **Study of warfarin utilization in hospitalized patients: analysis of risk of drug interactions and adverse reactions.** 2012. 100p. Thesis (Doctoral). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2012.

Introduction. Warfarin has been considered the main oral anticoagulant therapy about 50 years ago and is among the ten drugs most commonly involved in adverse drug reactions (ADR), has a narrow therapeutic index and complex dosage regimen, exhibits enormous variability dose-response and high risk drug-drug interactions (DDI). **Objective.** To identify and evaluate DDI and ADR related to the administration of warfarin. **Casus and Methods.** This was a cross-sectional study. Data were collected retrospectively through the computerized database of the Faculty of Medicine of Ribeirão Preto Hospital, University of São Paulo linked to the Unified Health System. The prescriptions of the January/2004 to December/2010 of patients using warfarin were analyzed, and the patients were divided into two groups: study (utilization of vitamin K until 168 hours after prescribing warfarin) and control. Thereafter, the drug prescriptions that did not contain warfarin were excluded from analysis. Information collected included age, gender, race, patient service center, clinical diagnosis, dosages and drugs, and laboratory exams. The warfarin DDI were classified at risk A, B, C, D and X according to the database *Lexi-Interact™ Online*. Descriptive and analytical analysis were performed ($p < 0.05$). **Results and Discussion.** We identified 3048 patients who received 154,161 drug prescriptions (42,120 contained warfarin). The mean age was 55.8 (± 19.3) years, 53.2% female, prevalence of elderly (48.1%) and other cerebrovascular diseases specific diagnosis (4.3%). The average values of international normalized ratio (INR) (2.4 ± 1.7) and warfarin dose (5.1 ± 1.8 mg) were within those recommended by therapeutic protocols. It was observed that 66.4% of patients received polypharmacy, which can raise the risk of DDI. In addition, 63.2% of patients had prescription(s) of drugs classified as D or X risk, with an average of 1.4 (± 0.4) drugs per prescription, especially aspirin and amiodarone. Compared study group ($n = 429$) versus control ($n = 2619$), there was a statistically significant difference in mean age (years) (59.0 ± 18.8 vs. 55.5 ± 19.3 ; $p < 0.000$), average number of medications/prescriptions (7.1 ± 2.8 vs. 6.2 ± 2.8 ; $p < 0.000$), mean number of drugs with risk D and X DDI/prescription (1.4 ± 1.3 vs. 1.0 ± 1.0 , $p < 0.000$), serum albumin (g/dL) (3.4 ± 0.6 vs. 3.7 ± 0.6 ; $p < 0.000$), aspartate aminotransferases (U/L) (60.7 ± 200.6 vs. 41.5 ± 84.5 ; $p < 0.005$) and INR (4.9 ± 3.4 vs. 2.1 ± 0.7 ; $p < 0.000$), factors that may have contributed to the occurrence of ADR in the study group. **Conclusion.** There was a high occurrence of possible DDI and ADR in patients treated with warfarin, which may compromise the effectiveness and safety of pharmacological treatment. Noteworthy is the high values of age, number of medications/prescriptions, prescription drugs classified as risk D or X, INR and aspartate aminotransferases, and lower values of serum albumin as potential risk factors for the occurrence of ADR.

Keywords: Database, Adverse effects, Pharmacoepidemiology, Drug Interactions, Warfarin, Vitamin K.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma da representação esquemática da coleta de dados e análise das informações dos pacientes tratados com varfarina no HCFMRP-USP no período entre janeiro/2004 a dezembro/2010..... **Erro! Indicador não definido.**

Figura 2. Fluxograma da representação esquemática da identificação de pacientes com possível ocorrência de reação adversa devido ao uso de varfarina no HCFMRP-USP no período entre janeiro/2004 a dezembro/2010. **Erro! Indicador não definido.**

Figura 3. Distribuição da faixa de dose de varfarina (mg/dia) dos pacientes tratados com varfarina no HCFMRP-USP no período entre janeiro/2004 a dezembro/2010 (n=3048)..... **Erro! Indicador não definido.**

Figura 4. Distribuição da faixa de valores da *International Normalized Ratio* dos pacientes tratados com varfarina no HCFMRP-USP no período entre janeiro/2004 a dezembro/2010 (n=3048). **Erro! Indicador não definido.**

Figura 5. Relação entre dose média de varfarina (mg/dia) e *International Normalized Ratio* médio dos pacientes tratados com varfarina no HCFMRP-USP no período entre janeiro/2004 a dezembro/2010 (n=3048). **Erro! Indicador não definido.**

Figura 6. Distribuição do número total de medicamentos/prescrição dos pacientes tratados com varfarina no HCFMRP-USP no período entre janeiro/2004 a dezembro/2010. **Erro! Indicador não definido.**

Figura 7. Fluxograma da representação esquemática da identificação de pacientes com possível ocorrência de reação adversa devido ao uso de varfarina no HCFMRP-USP no período entre janeiro/2004 a dezembro/2010 (n=3048). **Erro! Indicador não definido.**

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1.** Parâmetros farmacocinéticos da varfarina.....25
- Tabela 2.** Demonstração das faixas terapêuticas do *International Normalized Ratio* recomendado por indicação do uso de varfarina.....29
- Tabela 3.** Recomendação para o manejo e reversão dos valores da *International Normalized Ratio* elevados ou risco de sangramento em pacientes utilizando vitamina K segundo *American College Of Chest Physicians, 2004**.31
- Tabela 4.** Relação dos exames laboratoriais coletados dos pacientes tratados com varfarina no HCFMRP-USP no período entre janeiro/2004 a dezembro/2010. **Erro! Indicador não definido.**
- Tabela 5.** Distribuição dos grupos anatômicos principais do primeiro nível de classificação da *Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification System*. **Erro! Indicador não definido.**
- Tabela 6.** Classificação de Risco, Ação e Descrição das interações medicamentosas e alimentares segundo a base de dados *Lexi-Interact™ Online*. **Erro! Indicador não definido.**
- Tabela 7.** Descrição das características sócio-demográficas, unidade de atendimento e diagnóstico clínico dos pacientes tratados com varfarina no HCFMRP-USP no período entre janeiro/2004 a dezembro/2010 (n=3048). **Erro! Indicador não definido.**
- Tabela 8.** Distribuição da dose média (mg/dia) e faixa de dose (mg/dia) de varfarina dos pacientes tratados com varfarina no HCFMRP-USP no período entre janeiro/2004 a dezembro/2010 (n=3048). **Erro! Indicador não definido.**
- Tabela 9.** Distribuição dos valores médios dos exames laboratoriais dos pacientes tratados com varfarina no HCFMRP-USP no período entre janeiro/2004 a dezembro/2010. **Erro! Indicador não definido.**
- Tabela 10.** Distribuição do número total de medicamentos/prescrição dos pacientes tratados com varfarina no HCFMRP-USP no período entre janeiro/2004 a dezembro/2010. **Erro! Indicador não definido.**
- Tabela 11.** Descrição dos 15 medicamentos mais prevalentes utilizados pelos pacientes tratados com varfarina no HCFMRP-USP no período entre janeiro/2004 a dezembro/2010 (n=3048). **Erro! Indicador não definido.**
- Tabela 12.** Descrição dos códigos da *Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification System* mais frequentemente prescritos para os pacientes tratados

com varfarina no HCFMRP-USP no período entre janeiro/2004 a dezembro/2010 (n=3048).....**Erro! Indicador não definido.**

Tabela 13. Representação dos 10 medicamentos mais prevalentes que apresentam interação com varfarina utilizados pelos pacientes tratados com varfarina no HCFMRP-USP no período entre janeiro/2004 a dezembro/2010 (n=3048). **Erro! Indicador não definido.**

Tabela 14. Descrição do tempo ao qual ocorreu a prescrição de vitamina K para os pacientes do grupo de estudo tratados com varfarina no HCFMRP-USP no período entre janeiro/2004 a dezembro/2010 (n=429). **Erro! Indicador não definido.**

Tabela 15. Distribuição da dose e via de administração da utilização de vitamina K prescrita aos pacientes do grupo de estudo tratados com varfarina no HCFMRP-USP no período entre janeiro/2004 a dezembro/2010 (n=429).**Erro! Indicador não definido.**

Tabela 16. Comparação da idade média, dose média de varfarina, número de medicamentos/prescrição, número de medicamentos de risco D e X de interação com varfarina, e exames laboratoriais entre o grupo de estudo *versus* grupo controle. **Erro! Indicador não definido.**

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AINES	Antiinflamatórios não-esteroidais
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AST	Aspartato aminotransferase
ALT	Alanino aminotransferase
ATC	<i>Anatomical Therapeutic Chemical</i>
CID-10	Classificação Estatística Internacional de Doenças
CYP	Citocromo P450
EAM	Evento Adverso a Medicamentos
FDA	Food and Drug Administration
HCFMRP-USP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo
IM	Interação medicamentosa
INR	<i>International Normalized Ratio</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
RAM	Reação Adversa aos Medicamentos
SUS	Sistema Único de Saúde
TP	Tempo de protrombina
VKORC1	Complexo da vitamina K epóxido redutase

SUMÁRIO

RESUMO.....	
ABSTRACT.....	
1. INTRODUÇÃO	19
1.1. EVENTO ADVERSO AOS MEDICAMENTOS	20
1.2. SISTEMAS DE NOTIFICAÇÃO DE REAÇÃO ADVERSA A MEDICAMENTOS	21
1.3. A VARFARINA	23
1.4. ESTRATÉGIAS PARA IDENTIFICAÇÃO DE REAÇÃO ADVERSA A VARFARINA – O USO DE MARCADORES ...	29
1.5. REVERSÃO DA ANTICOAGULAÇÃO EXCESSIVA RELACIONADA AO USO DE VARFARINA	31
2. OBJETIVOS	34
2.1. GERAL	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
2.2. ESPECÍFICOS.....	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
3. CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	35
3.1. LOCAL DO ESTUDO E DELINEAMENTO	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
3.2. BANCO DE DADOS	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
3.3. POPULAÇÃO DO ESTUDO	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
3.4. COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
3.5. PROTOCOLO EXPERIMENTAL.....	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
3.5.1. SEÇÃO A	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
3.5.1.1. <i>Descrição da população de estudo.....</i>	<i>Erro! Indicador não definido.</i>
3.5.1.2. <i>Análise das possíveis interações medicamentosas.....</i>	<i>Erro! Indicador não definido.</i>
3.5.1.3. <i>Análise Estatística</i>	<i>Erro! Indicador não definido.</i>
3.5.2. SEÇÃO B	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
3.5.2.1. <i>Análise do risco de desenvolvimento de reações adversas.....</i>	<i>Erro! Indicador não definido.</i>
3.5.2.2. <i>Análise Estatística</i>	<i>Erro! Indicador não definido.</i>
4. RESULTADOS.....	36
4.1. SEÇÃO A	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
4.1.1. <i>Descrição da população de estudo.....</i>	<i>Erro! Indicador não definido.</i>
4.1.2. <i>Análise das possíveis interações medicamentosas.....</i>	<i>Erro! Indicador não definido.</i>
4.2. SEÇÃO B	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
4.2.1. <i>Análise do risco de desenvolvimento de reações adversas ..</i>	<i>Erro! Indicador não definido.</i>
5. DISCUSSÃO	37
5.1. SEÇÃO A	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
5.1.1. <i>Descrição da população de estudo.....</i>	<i>Erro! Indicador não definido.</i>
5.1.2. <i>Análise das possíveis interações medicamentosas.....</i>	<i>Erro! Indicador não definido.</i>
5.2. SEÇÃO B	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
5.2.1. <i>Análise do risco de desenvolvimento de reações adversas ..</i>	<i>Erro! Indicador não definido.</i>
6. CONCLUSÕES	38
7. REFERÊNCIA	41
APÊNDICES.....	53
ANEXO.....	54

1. INTRODUÇÃO

1.1. Evento adverso aos medicamentos

A disponibilidade dos medicamentos para a prevenção e combate às doenças fez da terapia farmacológica uma das principais tecnologias farmacêuticas no tratamento dos indivíduos para recuperação da saúde. Embora sejam reconhecidos como eficazes, em sua maioria, minimizando sofrimentos e curando pessoas, os fármacos podem também representar sérios riscos à saúde, especialmente quando utilizados de maneira inadequada. Dessa forma, a segurança do usuário no processo de utilização do medicamento, visando à redução de danos e prejuízos previsíveis, deve ser prioridade nos serviços de saúde (Kawano et al., 2006).

Os medicamentos podem aumentar a expectativa de vida, erradicar doenças, trazer benefícios sociais e econômicos, entretanto podem onerar os custos com a saúde, promovendo a ocorrência de Reações Adversas aos Medicamentos (RAM) (Pfaffenbach et al., 2002). O próprio nome fármaco, de origem grega *phármakon*, apresenta controvérsia no significado, podendo representar aquilo que tanto pode trazer o bem como o mal, manter a vida ou causar a morte (Weatherall, 1990).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) define evento adverso a medicamento (EAM) como “qualquer ocorrência médica desfavorável, que pode ocorrer durante o tratamento com um medicamento, mas que não possui, necessariamente, relação causal com este tratamento” (OMS, 2002) e RAM como “uma resposta nociva e não intencional ao uso de um medicamento que ocorre em doses normalmente utilizadas em seres humanos para profilaxia, diagnóstico ou tratamento de doenças ou para modificação da função fisiológica” (OMS, 1972).

Os problemas relacionados com medicamentos são importantes causas de morbidade e mortalidade e possuem significativo impacto nos recursos financeiros dos sistemas de saúde (Committee on Quality of Health Care in America and Institute of Medicine, 1999). As revisões sistemáticas têm demonstrado que 4,9% a 7,7% das admissões hospitalares estão relacionadas com os EAM (Howard et al., 2007; Winterstein et al., 2002a; Beijer, de Blaey, 2002).

Atualmente, estima-se que mais de 5,0% das admissões hospitalares, 28,0% de todas as visitas de emergência (pronto-atendimento) e 5,0% das mortes hospitalares são causadas por RAM (Wilson et al., 2003). Segundo Budnitz et al.

(2011), 37,5% das visitas de pacientes idosos ao pronto atendimento devido aos EAM resultaram em hospitalização subsequente.

Estudo realizado por Howard et al. (2007) demonstrou que os agentes antiplaquetários, diuréticos, antiinflamatórios não-esteroidais (AINES) e anticoagulantes são responsáveis por mais da metade do grupo de medicamentos associados com admissões hospitalares preveníveis relacionadas a medicamentos. Dessa forma, concentrar intervenções nestes quatro grupos de medicamentos pode apreciavelmente reduzir as admissões hospitalares preveníveis relacionadas a medicamentos (Howard et al., 2007).

Em adição, vale destacar que cerca de dois terços das hospitalizações de idosos nos Estados Unidos (2007-2009) relacionadas aos EAM ocorreram devido ao uso de varfarina, insulina, antiplaquetários ou hipoglicemiantes orais, sendo que 50,0% destas hospitalizações corresponderam à utilização de varfarina, cuja manifestação clínica predominante é a hemorragia. Dessa forma, esforços coordenados para promover o manejo seguro de agentes antitrombóticos e antidiabéticos apresentam o potencial de reduzir substancialmente o dano para o paciente (Budnitz et al., 2011).

1.2. Sistemas de notificação de reação adversa a medicamentos

A identificação das RAM ocorre principalmente por meio de duas metodologias: a monitorização intensiva ou busca ativa e a notificação voluntária ou espontânea. A notificação voluntária ou espontânea é a prática mais comumente utilizada, principalmente por seu melhor potencial custo-efetivo (Wilholm et al., 2000). Entretanto essa prática necessita ser continuamente estimulada pelo profissional e pela equipe de saúde, sendo que a monitorização das RAM deve ser contínua e incessante.

O método da notificação voluntária consiste na coleta e comunicação de um sinal que é definido pela OMS como “possível relação causal entre uma RAM e um medicamento, desconhecida ou incompletamente documentada anteriormente” (OMS, 2011a). A causalidade da notificação deve ser avaliada com a aplicação de algoritmos desenvolvidos para essa finalidade e, dependendo da consistência da hipótese, da gravidade da RAM observada, do volume de notificações e do número

potencial de pessoas afetadas, são tomadas as decisões e as medidas necessárias (Coelho et al., 1999).

Apesar da importância para a segurança dos pacientes e do estímulo dessa prática, a notificação voluntária de eventos sérios raramente excede 10,0% (Green et al., 2001). Além disso, apresenta eficácia limitada devido à dificuldade no estabelecimento da causalidade (Figueiras et al., 1997), pois geralmente as RAM são notificadas sem associação causal a algum medicamento (Shakir, 2007), havendo necessidade de complementação por rigorosos estudos epidemiológicos, como ensaios clínicos, estudo de coorte e caso-controle (Laporte, Tognoni, 1993). Além desta, outras desvantagens do método são dados incompletos e informações limitadas sobre a população exposta, e a falta de denominadores que dificulta o cálculo da incidência dos eventos (Brewer, Colditz, 1999; Committee on the Assessment of the US drug Safety System, 2006).

Os sistemas de notificação espontânea de RAM têm sido o principal método utilizado na detecção de sinais em Farmacovigilância nas últimas quatro décadas (Rodriguez et al., 2001; Meyboom et al., 2002). Recentemente, entretanto, tem ocorrido discussões sobre a necessidade de melhorar o sistema de monitoramento de segurança dos medicamentos como resultado dos elevados impactos desses na segurança do paciente (Avorn, 2006; Wadman, 2007). Tornou-se evidente que algumas RAM podem estar sendo detectadas tardiamente, quando milhões de pessoas já foram expostas. Dessa forma, existe a necessidade de detecção precoce e realização de um método pró-ativo de vigilância da segurança dos medicamentos, fato este que tem recebido maior atenção nos países da Europa e América do Norte (Schneeweiss, Avorn, 2005; FDA, 2007; EMEA, 2007). Por conseguinte, a disponibilidade crescente na área da saúde de banco de dados eletrônicos possibilita oportunidades para investigar um amplo espectro de RAM e detecção dos sinais próximo do momento de ocorrência.

A adoção de outro método, como a monitorização intensiva ou busca ativa, contribui para aumentar a eficiência das notificações voluntárias, promovendo a detecção precoce de novos sinais (Harmark et al., 2006), a familiarização dos profissionais de saúde com o diagnóstico de RAM e a colaboração para a racionalização da utilização dos medicamentos e dos custos com a saúde (Pfaffenbach et al., 2002).

A monitorização intensiva tem como vantagens o acesso a dados completos e confiáveis dos eventos relacionados aos pacientes, realizado através da revisão do prontuário, entrevista com o paciente e/ou com os profissionais de saúde, além de monitoramento por meio de base de dados para a coleta de informações sobre os pacientes, tais como as prescrições (Mazzeo et al., 2005). Entretanto, pode apresentar um custo mais elevado do que a notificação voluntária uma vez que necessitará de um profissional que trabalhe especificamente com esta atividade.

Atualmente, as redes sociais online são cada vez mais utilizadas para a comunicação entre os pacientes com a mesma enfermidade e entre pacientes e médicos. Os pacientes compartilham suas informações clínicas, solicitam orientação específica de cuidado da doença e recebem apoio emocional de outros pacientes e de seus médicos (Greene et al., 2010; Jain et al., 2009). Dessa forma, alguns autores propõem que o Facebook® pode ser uma ferramenta promissora para a identificação e relato de RAM, como demonstrado no estudo realizado por Knezevic et al. (2011).

Com recursos de informatização e banco de dados contendo informações sobre a utilização de medicamentos, torna-se possível realizar estudos de farmacovigilância de qualidade e com elevado número de pacientes. Os resultados obtidos de tais estudos são fundamentais para melhorar a comunicação entre médicos e farmacêuticos, corrigindo possíveis erros de prescrição e utilização inadequada, prevenindo e identificando de fatores de risco para ocorrência de RAM, além de permitirem avaliar o perfil de utilização de medicamentos na população, auxiliando na gestão pública dos recursos destinados à saúde, principalmente no planejamento das políticas de Assistência Farmacêutica, regulação sanitária (registro e fiscalização) e uso racional dos medicamentos (Guidoni, 2009).

1.3. A varfarina

1.3.1. Farmacocinética e Indicações de uso

A varfarina, também designada de antivitamina K, tem sido considerada o principal fármaco da terapêutica anticoagulante oral há cerca de 50 anos e seu consumo é crescente (Ansel et al., 2004). Estudo nos Estados Unidos demonstrou

elevação de 45,0% na dispensação da varfarina, passando de 21 milhões (1998) para aproximadamente 30,6 milhões (2004) (Wysowski et al., 2007). Possivelmente, esta elevação no consumo está relacionada ao envelhecimento populacional e aumento na incidência de doenças cardiovasculares, como por exemplo, tromboembolismo venoso e fibrilação atrial (Wiedermann et al., 2008).

Em geral, é indicada para a prevenção do tromboembolismo venoso, da embolia sistêmica em pacientes com próteses valvulares cardíacas ou fibrilação auricular, e prevenção primária ou prevenção da recorrência do infarto agudo do miocárdio (Ansel et al., 2004).

A varfarina é um derivado cumarínico formado pela mistura racêmica de dois isômeros opticamente ativos (R e S), em igual proporção, sendo que o isômero S é cinco vezes mais potente (Ansel et al., 2004). Atua interferindo na interconversão cíclica da vitamina K em 2,3 epóxido (vitamina K epóxido), inibindo assim a síntese de fatores dependentes da vitamina K, que incluem fatores de coagulação II, VII, IV e X, e as proteínas anticoagulantes C e S (Whitlon et al., 1978; Fasco, et al., 1982; Choonara et al., 1988). Os parâmetros farmacocinéticos são representados na Tabela 01.

O efeito anticoagulante da varfarina é observado dentro de dois a sete dias após o início da terapia, de acordo com a dose administrada. Quando um efeito rápido é necessário, a heparina pode ser administrada concomitantemente com varfarina e interrompida assim que International Normalized Ratio (INR) alcance a faixa terapêutica por dois dias (Hirsh et al., 2003; Hirsh et al., 2001).

A dose inicial de varfarina em indivíduos saudáveis pode variar de 2 a 10mg/dia nos dois primeiros dias, ajustados posteriormente pela análise dos valores de INR (Holbrook et al., 2012; Micromedex, 2012). Normalmente a dose média de manutenção é 5 mg/dia, o que geralmente resulta em um INR superior 2,0 após quatro ou cinco dias de tratamento (Hirsh et al., 2003; Hirsh et al., 2001).

Tabela 1. Parâmetros farmacocinéticos da varfarina.

Parâmetros	Descrição
Absorção	É rapidamente absorvido pelo trato gastrointestinal (90min) e apresenta elevada biodisponibilidade. A absorção não sofre influência de alimentos.
Distribuição	Apresenta baixo volume de distribuição (0,14L/Kg) Apresenta alta taxa de ligação às proteínas plasmática, especificamente a albumina (99,0%).
Metabolismo	Apresenta metabolismo hepático via citocromo P450 (CYP), através das isoenzimas CYP2C9 (isoenzima primária), CYP2C19, CYP2C8, CYP2C18 e CYP3A4. Os metabólitos são inativos.
Excreção	Apresenta excreção renal (92,0%) e em menor extensão pela bile. Apresenta meia-vida de eliminação de uma semana (168h).

Referência: Micromedex, 2012.

1.3.2. Fatores que influenciam na resposta a varfarina

a) Relacionado ao Paciente

Vale destacar que existem muitos fatores que contribuem para a variabilidade na dose e resposta à varfarina, destacando-se a idade, gênero, peso corporal (ou uma indicação de massa corporal), os quais são responsáveis por uma variabilidade de 10,0 a 20,0% da dose requerida (Sconce et al., 2005).

Além disso, o estado nutricional do paciente pode influenciar na resposta do tratamento com varfarina, destacando-se os valores basais e de ingestão de vitamina K (Cushman et al., 2001), que é substrato para produção dos fatores de coagulação, assim como a variação da concentração da albumina sérica, devido a ligação proteína-fármaco (White, 2010).

b) Comorbidades

O fígado desempenha um papel crítico na produção de fatores da coagulação sanguínea e no metabolismo da varfarina através do citocromo P450 (Deitcher, 2002). Vale destacar que o metabolismo da varfarina está reduzido em pacientes

com doença hepática e corresponde a um aumento da prevalência de valores de INR supratrapêuticas e risco de hemorragia (Zhang et al., 2006).

Estudos observacionais sugerem que pacientes com insuficiência renal apresentam maior risco de eventos hemorrágicos no início da terapia com varfarina (Beyth et al., 1998). Dessa forma, histórico de doença renal ou hepática tem sido identificado como fator de risco significativo para sangramento em pacientes com fibrilação atrial crônica que utilizam varfarina (DiMarco et al., 2005).

c) Farmacogenética e Etnia

A relação entre a dose-resposta da varfarina é extensamente influenciada pelos fatores genéticos e ambientais, incluindo mutações nos genes que codificam o citocromo P450 (Higashi et al., 2002).

Variações genéticas na isoforma da CYP2C9 e no I complexo da vitamina K epóxido redutase (VKORC1), associados aos fatores clínicos, são responsáveis por aproximadamente 50,0% da variabilidade da dose varfarina (Johnson et al., 2011). Com relação à etnia, estudo retrospectivo demonstrou diferentes doses médias semanais de varfarina para o INR alvo de 2,0 a 3,0 para as etnias asiático-americano, hispânico, branco e negro americano. A variabilidade genética da CYP2C9 e VKORC1 parece não explicar a menor dose requerida para os hispânicos em relação aos brancos (Dang et al., 2005), a qual pode ser devido a outros polimorfismos que ainda não foram descobertos (White, 2010).

d) Interação Medicamentosa

Por conseguinte, uma grande influência adicional sobre a variabilidade na resposta da varfarina é a interação medicamentosa (IM) e com alimentos (Holbrook et al., 2005). Estas interações podem alterar a atividade anticoagulante, elevando o risco de hemorragias graves ou de evento trombótico. Exemplo de medicamentos que elevam o efeito terapêutico são a amiodarona, paracetamol, omeprazol, ácido acetilsalicílico, sinvastatina, tamoxifeno e que reduzem o efeito são barbitúricos, carbamazepina, entre outros (Ansel et al., 2004).

Dados na literatura demonstram amplo espectro de interação varfarina-medicamentos, podendo apresentar de 46 a 326 interações, dependendo da fonte de informação utilizada (Guidoni et al., 2011). Na prática clínica, estudo realizado por

Malone et al. (2003) relatou que dentre as 25 potenciais IM consideradas significativas no estudo, 24,0% envolviam o fármaco varfarina.

e) Relacionado ao medicamento

A varfarina encontra-se disponível no Brasil como medicamento genérico, referência ou similar, destacando-se que os medicamentos genéricos e referência são intercambiáveis (Brasil, 1999). Alguns médicos e pacientes tem expressado preocupação quanto ao fato de que as diferentes apresentações farmacêuticas podem não apresentar efeitos terapêuticos equivalentes nos variados parâmetros fisiológicos (pressão arterial, frequência cardíaca,) laboratoriais (INR), e de resultados ou desfechos (utilização dos sistemas de saúde, mortalidade). Ademais, existe preocupação quanto a intercambialidade de medicamentos com baixo índice terapêutico, como a varfarina, o qual as doses efetivas e tóxicas são separadas por uma pequena concentração plasmática (Paveliu et al., 2011; Shrank et al., 2009).

Sendo assim, resultados de estudos de revisão sistemática e metanálise sugerem que a apresentação da varfarina na forma genérica é segura e efetiva quando comparada ao medicamento de referência e que os pacientes podem ser seguramente tratados com este produto. Entretanto, os autores destes estudos recomendam o monitoramento intensivo quando realizado a intercambialidade de medicamentos uma vez que pode ocorrer variação individual nos valores de INR e risco de eventos adversos (Dentali et al., 2011; Kesselheim et al., 2008).

Por conseguinte, vale destacar que este tópico é de extrema importância clínica, terapêutica e econômica, uma vez que no gerenciamento da Assistência Farmacêutica do Sistema Único de Saúde (SUS), os medicamentos normalmente são adquiridos através da modalidade licitação, vencendo a concorrência as apresentações farmacêuticas de menor custo unitário, principalmente os medicamentos similares, os quais não apresentam teste de bioequivalência e biodisponibilidade para serem comercializados.

1.3.3. Reação adversa

Devido às características descritas acima, a varfarina está entre os dez medicamentos com o maior número de relatos de eventos adversos graves

apresentados durante as décadas de 1990 e 2000 no sistema de notificação de EAM da *Food and Drug Administration* (FDA) (Winterstein et al., 2002b; Wysowski et al., 2007).

Dos atestados de óbito dos Estados Unidos, os anticoagulantes ocuparam o primeiro lugar (2003 a 2004) relativo ao número de total de menções de mortes por medicamentos. Dados do departamento de emergência dos hospitais nos Estados Unidos (1999 a 2003) indicaram que a varfarina esteve associada a aproximadamente 29.000 visitas/ano por complicações hemorrágicas (Wysowski et al., 2007). Segundo Winterstein et al. (2002b), os anticoagulantes orais foram responsáveis por 32,0% das RAM identificadas, sendo que a anticoagulação excessiva foi o evento mais prevalente.

1.3.4. Monitorização terapêutica

O exame do tempo de protrombina (TP) é o teste mais comum para monitorar a terapia com anticoagulantes orais. O TP responde pela redução de três dos quatro fatores pró-coagulantes dependentes da vitamina K (II, VII e X). Durante os primeiros dias de terapia com varfarina, o prolongamento do TP reflete principalmente na redução do fator VII (meia-vida de 6 horas) enquanto que, subsequentemente, ocorre redução dos fatores X e II (Hirsh et al., 2003; Hirsh et al., 2001).

O exame é realizado, basicamente, através da adição de tromboplastina a amostra sanguínea. A Tromboplastina varia na sua capacidade de resposta aos efeitos anticoagulantes da varfarina, em função da sua origem, do conteúdo de fosfolípido e da preparação. A capacidade de resposta de uma tromboplastina pode ser medida avaliando-se o Índice de Sensibilidade Internacional (ISI - *International Sensitivity Index*) (Hirsh et al., 2003; Hirsh et al., 2001).

A monitorização do tratamento com varfarina é impreciso quando avaliado a proporção direta do TP (calculado como uma taxa simples do valor do plasma do paciente/plasma controle) porque tromboplastinas podem variar consideravelmente na sua capacidade de resposta a varfarina. Esta variação na capacidade de resposta da tromboplastina foi a principal razão para as diferenças clinicamente importantes na dosagem de anticoagulante oral em diferentes países (Poller, Taberner, 1982). Sendo assim, o reconhecimento dessas deficiências no

monitoramento TP estimulou o desenvolvimento do padrão de INR para monitorar a terapia anticoagulante oral, e da adoção deste padrão melhorou a segurança da terapia anticoagulante oral e facilitou seu monitoramento (Hirsh et al., 2003; Hirsh et al., 2001; OMS, 1999).

Encontram-se descritas na Tabela 02 as recomendações referentes ao intervalo terapêutico Ideal de INR para as diferentes indicações da varfarina.

Tabela 2. Demonstração das faixas terapêuticas do *International Normalized Ratio* recomendado por indicação do uso de varfarina.

Indicação	INR alvo
Profilaxia do tromboembolismo venoso	
Tratamento do tromboembolismo venoso	
Profilaxia do embolismo pulmonar	
Tratamento do embolismo pulmonar	2,0 – 3,0
Prevenção do embolismo sistêmico:	
	Válvulas de doença cardíaca
	Válvulas de tecido cardíaco
	Infarto Agudo do Miocárdio ^a
	Fibrilação atrial
Válvulas prostéticas mecânicas (alto risco)	2,5 – 3,5
Válvula Mecânica na posição aórtica	2,0 – 3,0

^a Se anticoagulante oral for utilizado para prevenir recorrência de infarto agudo do miocárdio, considerar INR alvo entre 2,5 e 3,5.

INR: International Normalized Ratio.

Referência: Hirsh et al., 2001.

Dessa forma, exceto para algumas indicações, o INR alvo recomendado para a terapia anticoagulante oral é 2,5 (faixa de 2,0 a 3,0) (Holbrook et al., 2012; Keeling et al., 2011). Em adição, sempre que uma terapia anticoagulante com valores de INR mais intensivos (maior que 3,0) é comparada em estudos randomizados com INR de 2,0 a 3,0, o INR menos intenso é tão eficaz e seguro (Hirsh et al., 2001).

1.4. Estratégias para identificação de reação adversa a varfarina – o uso de marcadores

O uso de sistemas computacionais para detecção de RAM tem crescido mundialmente. Classen et al. (1992) validaram o conceito de rastreadores de

eventos adversos computadorizados, incluindo a utilização de indicadores específicos ou "gatilhos" (triggers) de possíveis EAM, tais como interrupção abrupta da utilização do medicamento, valores de exames laboratoriais ou uso de medicamentos específicos ou antídotos

Os anticoagulantes orais são os medicamentos mais comuns relacionados com a detecção de EAM através da utilização dos "triggers" (Rozich et al., 2003). Organizações têm utilizado diferentes "triggers", incluindo valores anormais de INR, evidências clínicas de sangramento ou progressivo desenvolvimento para anemia para identificar resultados diretamente relacionados com danos ao paciente. Assim, os "triggers" permitem a extração de dados para analisar as condições que descrevem o processo que envolve o uso do anticoagulante varfarina. Essa abordagem abrevia esforços, permitindo que os clínicos mensurem o risco de uso associado à varfarina e quantifiquem a efetividade de introduzir alterações no seu uso, tais como protocolos para padronização da dose (Rozich et al., 2003; Kilbridge, Classen, 2002).

O *Institute for Healthcare Improvement* descreve 24 "triggers" que podem ser utilizados na prática clínica para a detecção de possível ocorrência de eventos adversos, dentre eles a vitamina K e INR superior a 6,0, ambos correlacionados com anticoagulação excessiva devido ao uso de varfarina (Rozich et al., 2003). A varfarina, como descrita anteriormente, exerce sua ação através da inibição da síntese de fatores de coagulação dependentes de vitamina K. Doses excessivas de varfarina elevam os valores laboratoriais do INR e aumentam o risco de hemorragia, favorecendo a ocorrência de RAM, sendo que a vitamina K é utilizada para reverter este efeito.

Estudo realizado por Roque e Melo (2010) adaptou os critérios da *Institute for Healthcare Improvement* descritos acima para serem utilizados no Brasil, mantendo, sem alteração, os dois marcadores de possível evento adverso ao uso de varfarina. Além disso, vale destacar que estes marcadores receberam as maiores pontuações pela avaliação dos especialistas do estudo, o que demonstra forte associação entre uso do marcador e possibilidade de ocorrência de EAM.

1.5. Reversão da anticoagulação excessiva relacionada ao uso de varfarina

As recomendações da *American College of Chest Physicians* (Ansel et al., 2004) para o manejo e reversão dos valores de INR elevados ou risco de sangramento em pacientes utilizando vitamina K encontram-se descritos na Tabela 03.

Tabela 3. Recomendação para o manejo e reversão dos valores da *International Normalized Ratio* elevados ou risco de sangramento em pacientes utilizando vitamina K segundo *American College Of Chest Physicians*, 2004*.

Condição	Descrição
Se INR aumentado, mas <5,0; sem hemorragia significativa.	Omitir próxima dose ou diminuir dose até valores terapêuticos de INR
Se INR \geq 5,0, mas <9,0; sem hemorragia significativa.	Omitir próxima dose ou duas doses. Reiniciar quando INR na margem terapêutica. Alternativa: omitir próxima dose e administrar vitamina (\leq 5mg oral) particularmente se risco aumentado de sangramento.
Se INR > 9.0; sem hemorragia significativa.	Administrar maior dose de vitamina K (3 a 5mg oral). O INR deve reduzir em 24 a 48 horas. Se necessário, administrar novamente vitamina K.
Hemorragia grave com qualquer valor de elevação do INR	Administrar vitamina K (10 mg endovenosa, lenta), complementado com plasma fresco ou concentrado de complexo de protrombina. A administração de vitamina K pode ser repetida a cada 12 horas.
Hemorragia com risco de vida	Administrar concentrado de protrombina com vitamina K (10mg endovenosa, lenta). Fator VIIa recombinante pode ser considerado como uma alternativa para complexo concentrado de protrombina. Pode repetir-se este esquema, se necessário, de acordo com INR.

* Se for indicado continuação da terapêutica com varfarina após ter sido feita alta dosagem de vitamina K: administrar heparina até efeitos da vitamina K serem revertidos e o paciente tornar-se a responder à varfarina.

Referência: Ansel et al., 2004.

Atualmente, a *American College Of Chest Physicians* recomenda para pacientes em uso de varfarina (Holbrook et al, 2012):

- Com valores de INR entre 4,5 e 10,0, sem evidência de sangramento: sugere-se não utilizar rotineiramente a vitamina K.
- Com valores de INR maior que 10,0, sem evidência de sangramento: sugere-se administração de vitamina K.
- Associado com hemorragia grave: sugere-se rápida reversão da anticoagulação com o complexo concentrado de protrombina. Além disso, sugere-se o uso adicional de vitamina K de 5 a 10mg administrada vagarosamente via endovenosa.

Por outro lado, o protocolo clínico da *British Committee for Standards in Haematology* recomenda que (Keeling et al, 2011):

- Pacientes com hemorragia grave deveriam receber 25-50 U/Kg de complexo concentrado de protrombina e 5mg de vitamina K endovenosa.
- Pacientes em que hemorragia não é grave deveriam receber 1,0 a 3,0mg de vitamina K endovenosa.
- Pacientes com INR superior que 5,0, mas sem hemorragia, deveria omitir uma ou duas doses de varfarina e reduzir dose de manutenção. Investigar causa de elevação do INR.
- Pacientes com INR superior a 8,0 deveriam receber 1,0 a 5,0mg de vitamina K via oral.

Dessa forma, observa-se que os protocolos clínicos diferem quanto aos valores de INR no qual é necessário suspender o uso de varfarina, e/ou administrar vitamina K, e/ou administrar complexo concentrado de protrombina.

Por conseguinte, como descrito anteriormente, a varfarina está entre os medicamentos anticoagulantes orais mais prescritos, entre os dez medicamentos mais comumente envolvidos com as RAM, pois apresenta estreita janela terapêutica, enorme variabilidade em termos de dose-resposta intra e interindividual, elevado número de IM, entre outros (Wysowski et al., 2007; Ansel et al., 2004; Winterstein et al., 2002b). Diante do exposto, fica claramente evidenciada a necessidade e a relevância da monitorização da utilização da varfarina para controlar e prevenir as

RAM e IM, principalmente em países em desenvolvimento, como o Brasil, onde tais estudos são escassos.

Sendo assim, a presença de banco de dados informatizados como o de prescrição eletrônica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP) e da lista de marcadores de possíveis EAM, permite avaliar a utilização de medicamentos em um número significativo de pacientes de forma consistente, precisa e pouco onerosa, pois não necessita de significativa tecnologia para ser implementada. Além disso, vale destacar que esta é uma ferramenta que possibilita analisar a racionalidade da prescrição, o padrão de uso dos medicamentos, o perfil clínico do paciente, os riscos de ocorrência de EAM, além de outros fatores que apresentam fundamental importância na efetividade dos medicamentos, e que geralmente não podem ser observados em estudos pré-clínicos.

Dessa forma, o presente estudo contribui fundamentalmente para a otimização do tratamento farmacológico dos usuários de varfarina no HCFMRP-USP, pois fornece subsídios para a avaliação da utilização e dos fatores de risco associados ao uso deste medicamento.

2. OBJETIVOS

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

4. RESULTADOS

5. DISCUSSÃO

6. CONCLUSÕES

- Através da análise farmacoepidemiológica dos usuários de varfarina do HCFMRP-USP, observa-se:
 - ✓ Prevalência do gênero feminino, raça branca, 55,8 anos (idade média) e de idosos;
 - ✓ Ingresso no hospital preferencialmente pela clínica médica, prevalecendo o diagnóstico de outras doenças cerebrovasculares especificadas (I678);
 - ✓ Dose média da varfarina e de valores de INR dentro da faixa terapêutica recomendada pelos protocolos clínicos, não existindo, entretanto, correlação entre o INR mensurado e dose utilizada;
 - ✓ Prescrição de dose média de varfarina elevada nos pacientes idosos. Além disso, estes pacientes apresentaram elevados valores de INR, uso de politerapia e valores diminuídos de albumina sérica;
 - ✓ Prevalência do uso de politerapia, tendo principalmente a prescrição concomitante de enoxaparina, omeprazol, furosemida e ácido acetilsalicílico (100mg/dia).
 - ✓ Prescrição principalmente de medicamentos do grupo anatômico principal sangue e órgãos hematopoiéticos da classificação ATC.

- Através da análise das possíveis IM com varfarina, observa-se:
 - ✓ 96,4% dos pacientes receberam prescrição de medicamentos com potencial risco de interação com a varfarina, sendo que 63,2% destes receberam prescrição de medicamentos classificados como risco D e/ou X;
 - ✓ Média de $1,4 \pm 0,4$ medicamentos classificados como risco D e/ou X de interação com varfarina por prescrição;
 - ✓ Dois pacientes receberam a prescrição de tamoxifeno, medicamento que deve ser evitado com uso concomitante de varfarina, sendo classificado de risco X de interação;
 - ✓ Prevalência de uso de enoxaparina (risco C), omeprazol (risco C), ácido acetilsalicílico (risco D) e heparina (risco C), potenciais medicamentos que podem interagir com a varfarina.

- Através da análise dos possíveis fatores de risco relacionados à ocorrência de RAM nos usuários de varfarina, observa-se:
 - ✓ 14,1% dos pacientes receberam prescrição de vitamina K para reverter possível ocorrência de RAM relacionada à varfarina
 - ✓ Prescrição de vitamina K preferencialmente pela via endovenosa, até 48 horas após prescrição de varfarina e na dose média de $6,1 \pm 4,0$ mg;
 - ✓ Como possíveis fatores de risco para ocorrência de RAM (comparação grupo de estudo *versus* controle): a idade elevada, elevado número de medicamentos/prescrição, prescrição de medicamentos classificados como risco D e/ou X de interação com a varfarina, elevados valores de INR e de AST, e valores diminuído de albumina sérica.

- Por conseguinte, observa-se elevada ocorrência de possíveis IM e RAM nos usuários de varfarina do HCFMRP-USP, as quais podem comprometer a efetividade e segurança do tratamento farmacológico, a qualidade de vida dos pacientes e onerar os recursos financeiros do SUS. Dessa forma, a utilização de bancos de dados eletrônicos torna-se uma ferramenta útil como estratégia de minimização dos riscos de eventos adversos, na promoção do uso racional dos medicamentos e na reorientação da gestão da Assistência Farmacêutica, sendo ainda subutilizados nos países em desenvolvimento.

7. REFERÊNCIA

Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G; American College of Chest Physicians. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008 Jun;133(6 Suppl):160S-198S.

Ansell J, Hirsh J, Poller L, Bussey H, Jacobson A, Hylek E. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004;126(3 Suppl):204S-233S.

Anthony M, Romero K, Malone DC, Hines LE, Higgins L, Woosley RL. Warfarin interactions with substances listed in drug information compendia and in the FDA-approved label for warfarin sodium. *Clin Pharmacol Ther*. 2009 Oct;86(4):425-9.

Avorn J. Evaluating drug effects in the post-Vioxx world: there must be a better way. *Circulation*. 2006 May;113(18):2173-6, 2006.

Beijer HJM, de Blaey CJ. Hospitalisations caused by adverse drug reactions (ADR): a meta-analysis of observational studies. *Pharm World Sci*. 2002 Apr;24(2):46-54.

Beyth RJ, Quinn LM, Landefeld CS. Prospective evaluation of an index for predicting the risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin. *Am J Med*. 1998 Aug;105(2):91-99.

Brasil. Lei n. 9787 de 10 de fevereiro de 1999. Altera a Lei n. 6360 de 23 de setembro de 1976, que dispõe sobre a vigilância sanitária, estabelece o medicamento genérico, dispõe sobre a utilização de nomes genéricos em produtos farmacêuticos e dá outras providências. *Diário oficial da União, Brasília* (1999 fev. 10); Sec.1:1.

Brewer T, Colditz GA. Postmarketing surveillance and adverse drug reactions: current perspectives and future needs. *JAMA*. 1999 Mar;281(9):824-9.

Budnitz DS, Lovegrove MC, Shehab N, Richards CL. Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans. *N Engl J Med*. 2011 Nov;365(21):2002-12.

Chester M, Chen L, Kaski JC. Identification of patients at high risk for adverse coronary events while awaiting routine coronary angioplasty. *Br Heart J*. 1995 Mar;73(3):216-22.

Choonara IA, Malia RG, Haynes BP, Hay CR, Cholerton S, Breckenridge AM, Preston FE, Park BK.. The relationship between inhibition of vitamin K 1,2,3-epoxide reductase and reduction of clotting factor activity with warfarin. *Br J Clin Pharmacol.* 1988 Jan;25(1):1-7.

Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, Burke JP. Description of a computerized adverse drug event monitor using a hospital information system. *Hosp Pharm.* 1992 Sep;27(9):774, 776-9, 783.

Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, Burke JP. Computerized surveillance of adverse drug events in hospital patients. 1991. *Qual Saf Health Care.* 2005 Jun;14(3):221-5; discussion 225-6.

Coêlho HL, Arrais PSD, Gomes AP. Sistema de Farmacovigilância do Ceará: um ano de experiência. *Cad Saúde Pública.* 1999 Jul-Set;15(3):631-40.

Colley CA, Lucas LM. Polypharmacy: the cure becomes the disease. *J Gen Intern Med.* 1993 May;8(5):278-83.

Committee on quality of health care in America and Institute of Medicine. *To Err is Human—Building a Safer Health System.* Washington DC: National Academy Press; 1999. 312 p.

Committee on the Assessment of the US drug Safety System. *The Future of Drug Safety: Promoting and Protecting the Health of the Public.* Washington DC: Institute of Medicine of the National Academies; 2006. 348 p.

Cushman M, Booth SL, Possidente CJ, Davidson KW, Sadowski JA, Bovill EG. The association of vitamin K status with warfarin sensitivity at the onset of treatment. *Br J Haematol.* 2001 Mar;112(3):572-7.

Dang MT, Hambleton J, Kayser SR. The influence of ethnicity on warfarin dosage requirement. *Ann Pharmacother.* 2005 Jun; 39(6):1008-1112

Deitcher SR. Interpretation of the international normalised ratio in patients with liver disease. *Lancet.* 2002 Jan;359(9300):47-48.

Dentali F, Donadini MP, Clark N, Crowther MA, Garcia D, Hylek E, Witt DM, Ageno W; Warfarin Associated Research Projects and Other Endeavors (WARPED) Consortium. Brand name *versus* generic warfarin: a systematic review of the literature. *Pharmacotherapy*. 2011 Apr;31(4):386-93.

DiMarco JP, Flaker G, Waldo AL, Corley SD, Greene HL, Safford RE, Rosenfeld LE, Mitrani G, Nemeth M; AFFIRM Investigators. Factors affecting bleeding risk during anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation: observations from the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. *Am Heart J*. 2005 Apr;149(4):650-6.

EMA - European Medicines Agency. European Risk Management Strategy: 2008–2009 work programme adopted. London; 2007 Dec 20. [acessado em 16 de junho de 2011]. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2009/11/WC500010971.pdf.

Fasco MJ, Hildebrandt EF, Suttie JW. Evidence that warfarin anticoagulant action involves two distinct reductase activities. *J Biol Chem*. 1982 Oct;257(19):11210-2

FDA - Food and drug administration. The Future of Drug Safety - Promoting and Protecting the Health of the Public. January 2007. 348p.

Figueiras A, Tato F, Takkouche B, Gestal-Otero JJ. An algorithm for the design of epidemiologic studies applied to drug surveillance. *Eur J Clin Pharmacol*. 1997;51(6):445-8.

Garg AX, Adhikari NKJ, McDonald H, Rosas-Arellano MP, Devereaux PJ, Beyene J, Sam J, Haynes RB. Effects of a computerized clinical decisions support systems on practitioner performance and patient outcomes: a systematic review. *JAMA* 2005 Mar; 293: 1223– 38

Gasse C, Hollowell J, Meier CR, Haefeli WE. Drug interactions and risk of acute bleeding leading to hospitalisation or death in patients with chronic atrial fibrillation treated with warfarin. *Thromb Haemost*. 2005 Sep;94(3):537-43.

Gavronski M, Hartikainen S, Zharkovsky A. Analysis of potential interactions between warfarin and prescriptions in Estonian outpatients aged 50 years or more. *Pharmacy Practice* 2012; 10(1): 9-16.

Glassman PA, Simon B, Belperio P, Lanto A. Improving recognition of drug interactions: benefits and barriers to using automated drug alerts. *Med Care*. 2002 Dec;40(12):1161-71.

Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, Singer DE. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*. 2001 May;285(18):2370-5.

Gorard DA. Escalating polypharmacy. *QJM*. 2006 Nov;99(11):797-800.

Green CF, Mottram DR, Rowe PH, Pirmohamed M. Attitudes and knowledge of hospital pharmacists to adverse drug reaction reporting. *Br J Clin Pharmacol*. 2001 Jan;51(1):81-6.

Greene JA, Choudhry NK, Kilabuk E, Shrank WH. Online social networking by patients with diabetes: a qualitative evaluation of communication with Facebook. *J Gen Intern Med*. 2011 Mar;26(3):287-92.

Guidoni CM. Estudo da utilização de medicamentos em usuários portadores de diabetes mellitus atendidos pelo sistema único de saúde [dissertação]. Ribeirão Preto: Universidade de São Paulo, Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto; 2009.

Guidoni CM, Baldoni AO, Obreli-Neto PR, Pereira LRL. Fontes de informações sobre interações medicamentosas: Há concordância entre elas? *Revista da Universidade Vale do Rio Verde*. 2011 Ago-Dez;9(2):84-91.

Harmark L, Kabel JS, Puijenbroek EP, Grootheest AC. Web-Based Intensive Monitoring, a New Patient Based Tool for Early Signal Detection. *Drug Safety*. 2006;29(10):911-1010.

HCFMRP-USP. Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo [homepage]. 2012a. [acessado em 02 de dezembro de 2012]. Disponível em: <http://www.hcrp.fmrp.usp.br/sitehc/informacao-galeria.aspx?id=211&ref=1&refV=12>.

HCFMRP-USP. Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo [homepage]. 2012b. [acessado em 02 de dezembro de

2012]. Disponível em: <http://www.hcrp.fmrp.usp.br/sitehc/informacao.aspx?id=5&ref=1&refV=1>, 2012b.

Higashi MK, Veenstra DL, Kondo LM, Wittkowsky AK, Srinouanprachanh SL, Farin FM, Rettie AE. Association between CYP2C9 genetic variants and anticoagulation-related outcomes during warfarin therapy. *JAMA*. 2002 Apr ;287(13):1690-8.

Hirsh 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*. 2001 Jan;119(1 Suppl):8S-21S.

Hirsh J, Fuster V, Ansell J, Halperin JL; American Heart Association; American College of Cardiology Foundation. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation guide to warfarin therapy. *Circulation*. 2003 Apr;107(12):1692-711.

Holbrook A, Schulman S, Witt DM, Vandvik PO, Fish J, Kovacs MJ, Svensson PJ, Veenstra DL, Crowther M, Guyatt GH; American College of Chest Physicians. Evidence-based management of anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb;141(2 Suppl):e152S-84S.

Holbrook AM, Pereira JA, Labiris R, McDonald H, Douketis JD, Crowther M, Wells PS. Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. *Arch Intern Med*. 2005 May 23;165(10):1095-106.

Howard PA, Ellerbeck EF, Engelman KK, Patterson KL. The nature and frequency of potential warfarin drug interactions that increase the risk of bleeding in patients with atrial fibrillation. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2002 Oct-Nov;11(7):569-76.

Howard RL, Avery AJ, Slavenburg S, Royal S, Pipe G, Lucassen P, Pirmohamed M. Which drugs cause preventable admissions to hospital? A systematic review. *Br J Clin Pharmacol*. 2007 Feb;63(2):136-47.

Jain SH. Practicing medicine in the age of Facebook. *N Engl J Med*. 2009 Aug;361(7):649-51.

Johnson JA, Gong L, Whirl-Carrillo M, Gage BF, Scott SA, Stein CM, Anderson JL, Kimmel SE, Lee MT, Pirmohamed M, Wadelius M, Klein TE, Altman RB; Clinical

Pharmacogenetics Implementation Consortium. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guidelines for CYP2C9 and VKORC1 genotypes and warfarin dosing. *Clin Pharmacol Ther.* 2011 Oct;90(4):625-9.

Kawano DF, Pereira LRL, Ueta JM, Freitas O. Acidentes com os medicamentos: como minimizá-los? *Rev Br Cienc Farm.* 2006;2(4):487-495.

Keeling D, Baglin T, Tait C, Watson H, Perry D, Baglin C, Kitchen S, Makris M; British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on oral anticoagulation with warfarin - fourth edition. *Br J Haematol.* 2011 Aug;154(3):311-24.

Kesselheim AS, Misono AS, Lee JL, Stedman MR, Brookhart MA, Choudhry NK, Shrank WH. Clinical equivalence of generic and brand-name drugs used in cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2008 Dec;300(21):2514-26.

Kilbridge P, Classen D. Surveillance for adverse drug events: history, methods and current issues. *VHA Research Series* 2002;3:1-48.

Knezevic MZ, Bivolarevic IC, Peric TS, Jankovic SM. Using Facebook to increase spontaneous reporting of adverse drug reactions. *Drug Saf.* 2011 Apr;34(4):351-2.

Kornblith A, Heard K. Reliability and validity of 5 databases for the identification of warfarin-medication interactions. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2011 Nov-Dec;17(6):E95-7.

Kotirum S, Chaiyakunapruk N, Jampachaisri K, Wattanasombat S, Rojnuckarin P. Utilization review of concomitant use of potentially interacting drugs in Thai patients using warfarin therapy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2007 Feb;16(2):216-22.

Laporte JR, Tognoni, G. Principios de epidemiología del medicamento. 2ª ed. Barcelona: Ediciones Científicas y Técnicas; 1993. Capítulo 1, Estudios de utilización de medicamentos y de farmacovigilancia; p. 1-24.

Lexi-Interact™ Online. Lexi-Comp's Comprehensive Drug-to-Drug, Drug-to-Herb and Herb-to-Herb Interaction Analysis Program. 2012. [Acessado em 01 de novembro de 2012]. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/drug-interaction>.

Linjakumpu T, Hartikainen S, Klaukka T, Veijola J, Kivela SL, Isoaho R. Use of medications and polypharmacy are increasing among the elderly. *J Clin Epidemiol*. 2002 Aug;55(8):809-17.

Long AL, Bendz L, Horvath MM, Cozart H, Eckstrand J, Whitehurst J, Ferranti J. Characteristics of ambulatory anticoagulant adverse drug events: a descriptive study. *Thromb J*. 2010 Feb;8:5.

Malone DC, Abarca J, Hansten PD, Grizzle AJ, Armstrong EP, Van Bergen RC, Duncan-Edgar BS, Solomon SL, Lipton RB. Identification of serious drug-drug interactions: results of the partnership to prevent drug-drug interactions. *J Am Pharm Assoc* (2003). 2004 Mar-Apr;44(2):142-51.

Mazzeo F, Capuano A, Avolio A, Filippelli A, Rossi F. Hospital-based intensive monitoring of antibiotic-induced adverse events in a university hospital. *Pharmacol Res*. 2005 Mar;51(3):269-74.

Meyboom RH, Lindquist M, Egberts AC, Edwards IR. Signal selection and follow-up in pharmacovigilance. *Drug Saf*. 2002;25(6):459-65.

Miao L, Yang J, Huang C, Shen Z. Contribution of age, body weight, and CYP2C9 and VKORC1 genotype to the anticoagulant response to warfarin: proposal for a new dosing regimen in Chinese patients. 2007 Dec;63(12):1135-41.

MICROMEDEX Healthcare Series. Base de referência que contém informações sobre medicamentos, etiologia, patologia, epidemiologia, diagnóstico, tratamento, educação do paciente, referências bibliográficas e literatura relacionada. 2012. [Acessado em 29 de novembro de 2012]. Disponível em: <http://www-thomsonhc-com.ez67.periodicos.capes.gov.br/micromedex2/librarian/>.

Ministério da Saúde. Departamento de Assistência Farmacêutica. 2012. [Acessado em 28 de novembro de 2012]. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/saude/profissional/area.cfm?id_area=1675.

OMS - Organização Mundial da Saúde. WHO Technical Reports Series, 498. International drug monitoring: the role of national centers. Geneva; 1972.

OMS - Organização Mundial da Saúde. WHO Expert Committee on Biological Standardization. Technical Report Series. Requirements for thromboplastins and plasma used to control oral anticoagulant therapy. 1999; 889:64–93

OMS - Organização Mundial da Saúde. Safety monitoring of medicinal products: The importance of pharmacovigilance [Internet]. Genebra; 2002 [Acessado em 02 de dezembro]. Disponível em: http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/EMP_ConsumerReporting_web_v2.pdf.

OMS - Organização Mundial da Saúde. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. 2010. [Acessado em 04 de junho de 2012]. Disponível em: <http://apps.who.int/classifications/apps/icd/icd10online/>.

OMS - Organização Mundial da Saúde. Glossary of terms used in Pharmacovigilance. 2011a. [Acessado em 04 de junho de 2012]. Disponível em: <http://who-umc.org/Graphics/24729.pdf>.

OMS - Organização Mundial da Saúde. ATC/DDD Index 2011b. [Acessado em 15 de junho de 2011]. Disponível em: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/.

Ouirke W, Cahill MR, Perera K, Sargent J, Conway J. Warfarin prevalence, indications for use and haemorrhagic events. *Ir Med J*. 2007 Mar;100(3):402-4.

Paveliu MS, Bengea S, Paveliu FS. Generic Substitution Issues: Brand-generic Substitution, Generic-generic Substitution, and Generic Substitution of Narrow Therapeutic Index (NTI)/Critical Dose Drugs. *Maedica (Buchar)*. 2011 Jan;6(1):52-8.

Penning-van Beest FJ, Koerselman J, Herings RM. Quantity and quality of potential drug interactions with coumarin anticoagulants in the Netherlands. *Pharm World Sci*. 2007 Dec;29(6):671-5.

Pfaffenbach G, Carvalho OM, Bergsten-Mendes B. Reações adversas a medicamentos como determinantes da admissão hospitalar. *Rev Assoc Med Bras. São Paulo*. 2002; 48(3):237-41.

Poller L, Taberner DA. Dosage and control of oral anticoagulants: an international collaborative survey. *Br J Haematol*. 1982 Jul;51(3):479-85.

Rodriguez EM, Staffa JA, Graham DJ. The role of databases in drug postmarketing surveillance. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2001 Aug-Sep;10(5):407-10.

Roque KE, Melo, ECP. Adaptação dos critérios de avaliação de eventos adversos a medicamentos para uso em um hospital público no Estado do Rio de Janeiro. *Rev Bras Epidemiol.* 2010 Dec;13(4):607-19.

Rozich JD, Haraden CR, Resar RK. The adverse drug event trigger tool: a practical methodology for measuring medication-related harm. *Qual Saf Health Care* 2003;12:194–200.

Schneeweiss S, Avorn J. A review of uses of health care utilization databases for epidemiologic research on therapeutics. *J Clin Epidemiol.* 2005;58:323–37.

Sconce EA, Khan TI, Wynne HA, Avery P, Monkhouse L, King BP, Wood P, Kesteven P, Daly AK, Kamali F. The impact of CYP2C9 and VKORC1 genetic polymorphism and patient characteristics upon warfarin dose requirements: proposal for a new dosing regimen. *Blood.* 2005 Oct;106(7):2329-33.

Shakir SAW. Thoughts on Signal Detection in Pharmacovigilance. *Drug Saf.* 2007;30(7):603-6.

Shrank WH, Cox ER, Fischer MA, Mehta J, Choudhry NK. Patients' perceptions of generic medications. *Health Aff (Millwood).* 2009 Mar-Apr;28(2):546-56.

Snaith A, Pugh L, Simpson CR, McLay JS. The potential for interaction between warfarin and coprescribed medication: a retrospective study in primary care. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2008;8(3):207-12.

Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Adjusted-dose warfarin *versus* low-intensity, fixed-dose warfarin plus aspirin for high-risk patients with atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III randomised clinical trial. *Lancet.* 1996 Sep; 348(9028): 633–8.

Torn M, Bollen WL, van der Meer FJ, van der Wall EE, Rosendaal FR. Risks of oral anticoagulant therapy with increasing age. *Arch Intern Med.* 2005 Jul;165(13):1527-32.

Veehof L, Stewart R, Haaijer-Ruskamp F, Jong BM. The development of polypharmacy. A longitudinal study. *Fam Pract*. 2000 Jun;17(3):261-7.

Verhovsek M, Motlagh B, Crowther MA, Kennedy C, Dolovich L, Campbell G, Wang L, Papaioannou A. Quality of anticoagulation and use of warfarin-interacting medications in long-term care: a chart review. *BMC Geriatr*. 2008 Jul;8:13.

Vitry AI, Roughead EE, Ramsay EN, Preiss AK, Ryan P, Gilbert AL, Caughey GE, Shakib S, Esterman A, Zhang Y, McDermott RA. Major bleeding risk associated with warfarin and co-medications in the elderly population. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2011 Oct;20(10):1057-63.

Wadman M. Experts call for active surveillance of drug safety. *Nature*. 2007 Mar;446(7134):358-9.

Weatherall M. *In search of a cure: A history of pharmaceutical discovery*. Oxford: Oxford University Press, 1990. 298p.

White PJ. Patient factors that influence warfarin dose response. *J Pharm Pract*. 2010 Jun;23(3):194-204.

Whitlon DS, Sadowski JA, Suttie JW. Mechanisms of coumarin action: significance of vitamin K epoxide reductase inhibition. *Biochem*. 1978;17:1371-77.

Wiedermann CJ, Stockner I. Warfarin-induced bleeding complications - clinical presentation and therapeutic options. *Thromb Res*. 2008;122 (2 Suppl):S13-8.

Wilholm BE, Olsson S, Moore N, Wood S. *Pharmacoepidemiology. Spontaneous reporting systems outside the United States*. 3th ed. Philadelphia: Wiley. 2000, 175-92.

Wilson AM, Thabane L, Holbrook A. Application of data mining techniques in pharmacovigilance. *Bri J Clin Pharm*. 2003;57(2):127-34.

Winterstein AG, Hatton RC, Gonzalez-Rothi R, Johns TE, Segal R. Identifying Clinically Significant Preventable Adverse Drug Events Through a Database of Adverse Drug Reaction Reports. *Am J Health Syst Pharm*. 2002b Sep;59(18):1742-9.

Winterstein AG, Sauer BC, Hepler CD, Poole C. Preventable drug related hospital admissions. *Ann Pharmacother* 2002a;36:1238–48;

Wittkowsky AK, Boccuzzi SJ, Wogen J, Wygant G, Patel P, Hauch O. Frequency of concurrent use of warfarin with potentially interacting drugs. *Pharmacother*. 2004 Dec;24(12):1668-74.

Wysowski DK, Nourjah P, Swartz L. Bleeding complications with warfarin use: a prevalent adverse effect resulting in regulatory action. *Arc Intl Med*. 2007;167:1414–19.

Zhang K, Young C, Berger J. Administrative claims analysis of the relationship between warfarin use and risk of hemorrhage including drug-drug and drug-disease interactions. *J Manag Care Pharm*. 2006 Oct;12(8):640-8.

APÊNDICES

ANEXO