

## ATENÇÃO FARMACÊUTICA A PACIENTES EM USO DE VARFARINA

*Raphael Angello Barbosa<sup>1</sup>*  
*Patrícia Moreira Lima Mendes<sup>1</sup>*  
*Sandra Navarro Ferro<sup>1</sup>*  
*MSc. Joelma Coelho Pina<sup>2</sup>*

**RESUMO:** A varfarina é um importante anticoagulante oral utilizado, frequentemente, na prática clínica. Contudo, este fármaco apresenta características farmacocinéticas e farmacodinâmicas que produzem diversas interações medicamentosas que podem potencializar ou diminuir o seu efeito enquanto anticoagulante. Este trabalho visa demonstrar a importância do farmacêutico na orientação de pacientes que utilizam varfarina, esclarecendo a população sobre as consequências das interações medicamentosas e principais medicamentos que podem levar a essas interações. Foi realizada uma revisão bibliográfica em livros, teses, dissertações e em artigos científicos obtidos nas bases de dados Scielo, Lilacs, Google acadêmico em língua portuguesa, espanhola e inglesa. Foram utilizados os seguintes descritores: Varfarina. Interações medicamentosas. Atenção farmacêutica. Conclui-se que o papel do profissional especializado em atenção farmacêutica é promover o uso racional de medicamentos, principalmente de fármacos que exigem cuidado e acompanhamento no tratamento, tais como a varfarina. O seguimento dos pacientes em uso de varfarina permite a melhora na terapêutica, recuperação mais rápida do paciente e, ainda, minimizar os problemas relacionados ao medicamento, na adesão, quanto à dosagem e às interações medicamentosas, possibilitando um tratamento mais eficaz e seguro.

**Palavras-chave:** Varfarina. Interações Medicamentosas. Atenção Farmacêutica.

---

**ABSTRACT:** Warfarin is an important oral anticoagulant, frequently used in clinical practice. However, this drug has pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics that produce various drug interactions, which may potentiate or diminish its effect as anticoagulant. This study aims to demonstrate the importance of the pharmacist in the orientation of patients who use warfarin, clarifying the population about the consequences of drug interactions and main drugs that may lead to these interactions. A bibliographic review was carried out through books and theses, dissertations and in scientific articles obtained in the databases Scielo, Lilacs, Google academic in Portuguese, Spanish and English. The following descriptors were used: Warfarin. Drug interactions. Pharmaceutical attention. It is concluded that the role of the professional specialized in pharmaceutical care is to promote the rational use of drugs, mainly drugs that require care and follow-up in treatment, such as warfarin. The follow-up of patients taking warfarin allows the improvement of therapy, faster recovery of the patient and also minimize the problems related to the drug, adherence, dosage and drug interactions, enabling a more effective and safe treatment.

**Keywords:** Warfarin; Drug interactions; Pharmaceutical attention.

---

<sup>1</sup> Pós-graduandos da especialização em Farmacologia Clínica e Prescrição Farmacêutica do Instituto de Ciências da Saúde da Faculdade Alfredo Nasser.

<sup>2</sup> Professora e orientadora da Faculdade Alfredo Nasser.

## 1 INTRODUÇÃO

A varfarina é um importante anticoagulante oral, comumente prescrito, utilizado por cerca de 1,5 milhão de indivíduos, especialmente doentes polimedicados, com múltiplas comorbidades relacionadas a doenças cardiovasculares como trombose venosa, placa de aterosclerose e hipertensão arterial. A varfarina age inibindo os fatores da coagulação dependentes da vitamina K, fazendo com que o sangue diminua a capacidade em coagular, reduzindo a possibilidade de formação de coágulos e trombos (NICOLETTI et al., 2007).

A terapêutica com varfarina é monitorizada pela *International Normalized Ratio* (INR) índice que avalia a coagulação extrínseca do sangue. A INR é a relação entre o tempo de protrombina do paciente e o tempo de protrombina normal médio. O valor de INR recomendado para profilaxia e tratamento da doença trombótica é de 2 a 3 (KATZUNG, 2007).

Outra questão a ser abordada é que vários medicamentos interagem com a varfarina, alguns inibindo-a e, conseqüentemente, favorecendo o surgimento de trombose, enquanto outros agem aumentando sua ação, elevando os riscos de sangramentos. Esse fato ocorre por apresentar uma janela terapêutica estreita, e potente efeito farmacológico (LIMA, 2008).

Diante de tantas particularidades do fármaco varfarina, a atenção farmacêutica tem grande importância para a terapia anticoagulante. Nesse tipo de acompanhamento farmacoterapêutico, o farmacêutico clínico é fundamental para orientar e esclarecer as dúvidas dos pacientes na hora da dispensação do medicamento. O profissional pode também orientar os pacientes na conscientização do uso racional da varfarina, contribuindo, assim, para a diminuição dos números de interações, intoxicações, interferindo positivamente na adesão e no tratamento para que seja seguro e eficaz (RAIMUNDO et al., 2011).

A opção pelo estudo da varfarina anticoagulante, utilizada em caso de trombose venosa e doenças cardiovasculares, se deve ao fato deste medicamento acarretar riscos de complicações hemorrágicas em detrimento aos benefícios da prevenção de eventos tromboembólicos. É um fármaco com muitos efeitos adversos e interações medicamentosas. Diante de todos os fatores acima apresentados, justifica-se a pesquisa sobre este tema, sendo de salutar importância o esclarecimento do uso da varfarina, o monitoramento da sua posologia, o conhecimento e a

prevenção das interações, perfazendo em um assunto de grande interesse para a comunidade acadêmica e para os profissionais de saúde (SILVA, 2015).

O objetivo deste trabalho é demonstrar a importância do farmacêutico na orientação de pacientes que utilizam varfarina, e as consequências de suas interações medicamentosas.

## 2 METODOLOGIA

Foi realizado um levantamento bibliográfico sobre o uso da varfarina e a necessidade do acompanhamento farmacoterapêutico no tratamento, nas bases de dados *Scientific Electronic Library Online* (SCIELO), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), em língua portuguesa, espanhola e inglesa. Os descritores utilizados na pesquisa foram: Varfarina. Interações Medicamentosas. Atenção Farmacêutica. Foram selecionados para esta revisão: 19 artigos científicos; 6 livros; 2 Trabalhos de Conclusão de Curso (TCC); 4 dissertações e 1 tese, publicados entre 2003 e 2018.

## 3 REFERENCIAL TEÓRICO

### 3.1 Varfarina: histórico e aspectos gerais

A varfarina é um dos medicamentos da classe dos anticoagulantes mais utilizados na atualidade. Ela tem sido o pilar da terapêutica anticoagulante oral há aproximadamente 50 anos. Seu consumo é crescente. Estudos nos Estados Unidos demonstraram elevação de 45% na dispensação de varfarina, que passou aproximadamente de 21 milhões de pacientes (1998) para 30,9 milhões (2004). Espera-se que em 2030 este número chegue aos 70 milhões e represente 20% da população americana (LIMA, 2008).

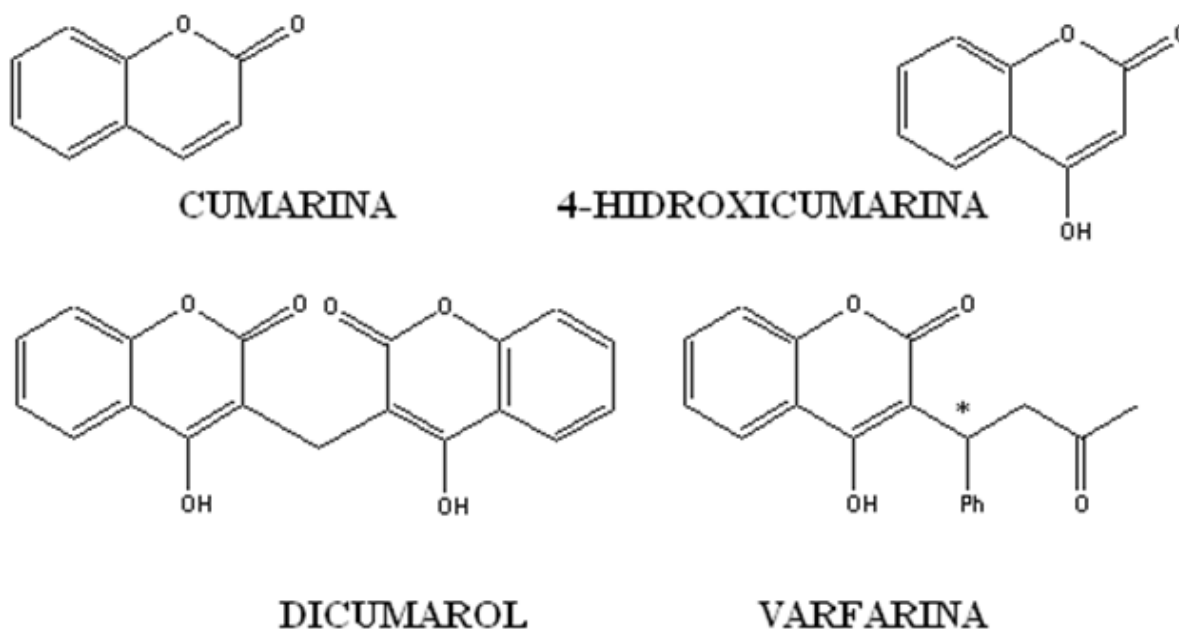
Esta elevação no consumo da varfarina possivelmente está relacionada ao envelhecimento populacional, e o consequente aumento na incidência de doenças cardiovasculares com tromboembolismo venoso, fibrilação atrial e infarto agudo do miocárdio causam mais prevalente de morbidade e mortalidade em todo mundo (GUIDONI, 2012; SANTANA, 2015).

A varfarina é um fármaco anticoagulante, derivado cumarínico, que atua como antagonista da vitamina K. Seu desenvolvimento se deu a partir de uma substância formada da forragem de trevo doce estragado, na década de 1950. Muito rica nutricionalmente, usada na alimentação bovina, começou a provocar doenças fatais nas manadas, que apresentavam sintomas como rigidez

e hemorragias espontâneas. A pedido de fazendeiros, um químico da Universidade de Wisconsin, identificou o agente tóxico, a hidroxicumarina, um derivado sintetizado, o dicumarol e seus congêneres conforme figura 1 (KATZUNG, 2007; ALMEIDA, 2011; KITAHARA et al., 2014).

O nome varfarina teve origem em uma fundação norte-americana no estado do Wisconsin que se chamava *Wisconsin Alumni Research Foundation* (WARF), que em 1948 apresentou um análogo sintético do dicumarol, o 3-(2 acetil-1-feniletil)-4-hidroxicumarina, vindo a se chamar alguns anos depois varfarina (WARF + CUMARINA), depois testado e comprovado como um potente anticoagulante (KOROLKOVAS, 2009).

**Figura 1** - Estruturas químicas da cumarina e seus derivados varfarina 3-(alfa-acetonilbenzil)-4-hidroxicumarina



Fonte: KOROLKOVAS, 2009.

A figura demonstra 1 que a cumarina é oxidada a 4-hidroxicumarina, reagindo com o formaldeído formando o dicumarol, um anticoagulante nomeado como varfarina (KOROLKOVAS, 2009).

O mecanismo de ação da varfarina foi demonstrado em 1978, indicando a inibição da enzima epóxido redutase da vitamina K, o que impede a interconversão cíclica desta vitamina, e

consequentemente, interfere no seu metabolismo, sendo que a vitamina K é essencial para ativação dos fatores de coagulação em circulação (KITAHERA et al., 2014).

### 3.2 Farmacocinética

É importante avaliar os parâmetros farmacocinéticos para todos os medicamentos, principalmente para os de janela terapêutica estreita, tais como a varfarina, que oferece riscos à saúde dos pacientes, portanto é preciso que se caracterizem bem as etapas de absorção, distribuição, metabolização e excreção deste fármaco. A varfarina é administrada na forma de sal sódico, com biodisponibilidade de 100%. É rapidamente absorvida pelo trato gastrointestinal (90 min), sendo a concentração máxima geralmente atingida nas primeiras 4 horas (KATSUNG, 2007).

Mais de 99 % da varfarina racêmica liga-se à albumina plasmática, o que pode contribuir para pequena fração do fármaco na forma livre, disponível para a ação farmacológica. Sua meia-vida é longa no plasma (36 h). A varfarina é distribuída em um volume aparente relativamente pequeno de aproximadamente 0,14 L/kg. e dura de 6 a 12 horas pode ser distinguida após a administração oral de uma solução aquosa (KATSUNG, 2007).

Os enantiômeros da varfarina são metabolizados pelo citocromo P450, a S-varfarina, especificamente pela isoenzima CYP2C9, enquanto que a R-varfarina é metabolizada pelas CYP1A2 e CYP3A4, e seus metabólitos inativos são excretados na urina e nas fezes (GONÇALVES, 2015). A metabolização via CYP450, induz a metabólitos hidroxilados inativos (via predominante) e por redutases em metabólitos reduzidos (álcoois de varfarina) com atividade anticoagulante mínima. Os metabólitos da varfarina identificados incluem a dehidrovarfarina, dois álcoois diastereoisômeros e 4-, 6-, 7-, 8- e 10-hidroxivarfarina. Além das isoenzimas citadas do citocromo P-450 envolvidas no metabolismo da varfarina, incluem também as 2C19, 2C8, e 2C18. Pacientes com uma ou mais variações dos alelos da isoenzima 2C9 diminuíram o clearance de S-varfarina (GUIDONE, 2012). Utilizada para fins clínicos consiste em uma mistura racêmica com quantidades iguais de 2 enantiomórficos (KATZUNG, 2007).

A meia-vida terminal da varfarina após uma dose única é de aproximadamente uma semana, no entanto, a meia-vida efetiva varia de 20 a 60 horas, com uma média de aproximadamente 40 horas. O clearance da R-varfarina é geralmente metade do clearance da S-varfarina; assim, uma vez que os volumes de distribuição são semelhantes, a meia-vida da R-varfarina é maior que a da S-

varfarina. A meia-vida da R-varfarina varia de 37 a 89 horas, ao passo que a meia-vida da S-varfarina varia de 21 a 43 horas.

Estudos com a droga marcada radioativamente demonstraram que até 92% da dose administrada por via oral é recuperada na urina. Uma quantidade muito pequena de varfarina é excretada de forma não metabolizada na urina. A excreção urinária ocorre em forma de metabólitos.

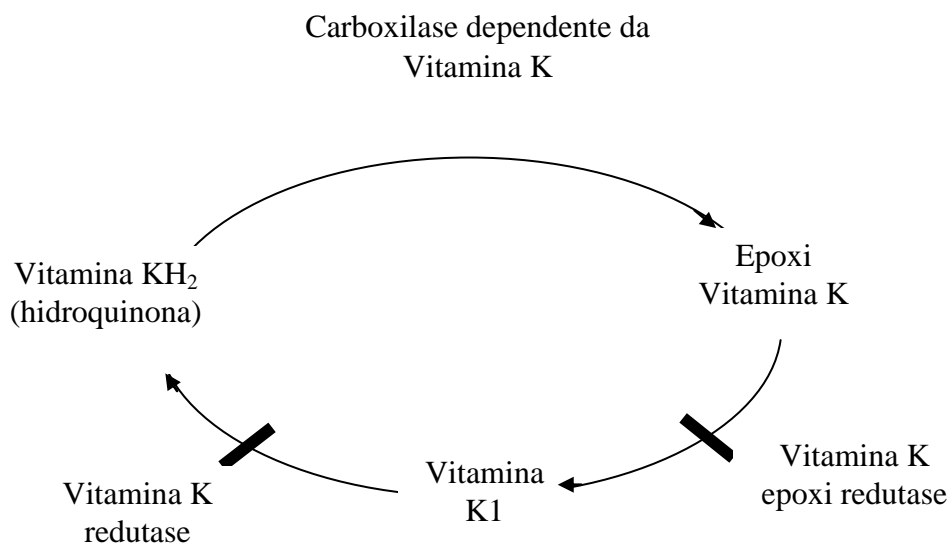
### 3.3 Farmacodinâmica

De acordo com Teles e Fukuda (2012), a varfarina atua como um antagonista da vitamina K, inibindo redutases envolvidas na síntese de hidroquinona a partir do epóxido, particularmente a epóxido-redutase. Seu mecanismo de ação ocorre através da inibição da conversão cíclica da vitamina K, induzindo a produção e a secreção hepática de proteínas descarboxiladas ou parcialmente carboxiladas, que apresentam 10 a 40% da atividade biológica normal.

Sendo assim a varfarina não consegue ser efetiva sobre a atividade de moléculas plenamente carboxiladas na circulação e em doses terapêuticas, reduzindo em 30 a 50% a quantidade total dos fatores II, VII, IX e X. O tempo necessário para que ocorra a atividade de cada fator plasmático após o início da terapia depende da taxa de depuração individual. A meia vida de alguns fatores de coagulação, como o fator II, é de 59 horas. O efeito antitrombótico pleno após a instituição da terapia com varfarina só é atingido após alguns dias (TELES, 2012).

Os mecanismos farmacodinâmicos para interações medicamentosas com varfarina são: o sinergismo, que refere-se ao comprometimento da hemostasia e redução da síntese de fator de coagulação; antagonismo competitivo com a vitamina K; e alteração do ciclo de controle fisiológico para o metabolismo da vitamina K (resistência hereditária), que serão descritos na figura 2 (ALMEIDA, 2011).

**Figura 2** – Ciclo da vitamina K, a varfarina inibe a ação das redutases (barras), inibindo a síntese da vitamina K1 e vitamina KH<sub>2</sub>



Fonte: ALMEIDA, 2011.

O efeito anticoagulante ocorre quando a varfarina inibe as duas redutases, reduzindo a quantidade de vitamina KH<sub>2</sub> disponível, limitando o processo de carboxilação (ativação) dos fatores II, VII, IX, X e das proteínas anticoagulantes C e S dependentes da vitamina K, levando à formação de fatores inativos em que perdem a sua atividade e não conseguem se ligar aos locais de lesão vascular, dificultando o controle da hemorragia, conforme mostra a Figura 2 (KITAHERA et al., 2014).

Para alcançar os mecanismos indicados, a dose inicial de varfarina em indivíduos saudáveis pode variar de 2 a 10 mg/dia nos dois primeiros dias, ajustados posteriormente pela análise dos valores de INR (Razão Normalizada Internacional) que é um padrão internacional em que a coagulação pode ser comparada. Este exame é de suma importância para o ajuste da dosagem da varfarina e manutenção do paciente na faixa terapêutica. Normalmente a dose média de manutenção é 5 mg/dia, o que geralmente resulta em um INR superior a 2,0 após quatro ou cinco dias de tratamento (GUIDONE, 2012).

Após 24 horas da administração da varfarina, ocorre o efeito anticoagulante, o resultado máximo do anticoagulante ocorre dentre 72 a 96 horas. A duração da ação de uma dose única de varfarina racêmica é de dois a cinco dias. As ações da varfarina podem tornar-se mais evidentes

conforme os efeitos das doses diárias de manutenção surgem. Este efeito é consistente com as meias-vidas dos fatores de coagulação dependentes de vitamina K e proteínas anticoagulantes afetados: Fator II: 60 horas; VII: 4 a 6 horas; IX: 24 horas; e X: 48 a 72 horas; e proteínas C e S, aproximadamente 8 e 30 horas (GONÇALVES, 2015).

Quando é necessário o efeito rápido, a heparina pode ser administrada concomitantemente com varfarina e interrompida assim que a INR alcance a faixa terapêutica por dois dias (GUIDONE, 2012).

A varfarina possui relevante eficácia clínica para a prevenção do tromboembolismo venoso; previne embolia sistêmica em pacientes com próteses valvares cardíacas ou fibrilação atrial e infarto agudo do miocárdio em pacientes com doença arterial periférica e naqueles que estão em alto risco de acidente vascular cerebral e infarto recorrente (BRITO et al., 2008). A varfarina também é indicada para a prevenção de embolia sistêmica em pacientes de alto risco que possuem estenose mitral, prevenção de trombose venosa profunda em pacientes com histórico, acidente vascular cerebral (AVC) em pacientes com próteses valvulares e fibrilação atrial (TELES, 2012).

### 3.4 Toxicidade

No tratamento com a varfarina podem aparecer vários efeitos colaterais tais como: Frio, perda de apetite, dor de estômago e cólicas, que normalmente são aliviadas depois de alguns dias. Porém outras situações mais graves podem ocorrer, resultando necrose da pele. E a toxicidade é variável, devido a possuir enorme variabilidade em termos de dose resposta, principalmente pela janela terapêutica ser estreita (GUIDONE, 2012).

As complicações mais relevantes e constantes que podem ocorrer com o uso da varfarina são as hemorragias. Isso pode ter relação com o valor da Relação de Normalização Internacional - INR - (0,4 a 12% em estudos retrospectivos) que faz a monitorização da janela terapêutica da varfarina. Outros efeitos colaterais incluem reações de hipersensibilidade, hepatite, vasculites, náuseas e vômitos, icterícia colestática, diarreia, alopecia etc. O desenvolvimento de uma nova trombose, ou retrombose, na vigência do tratamento também foram relatados como complicações, o que pode ocorrer nos casos de tromboembolismo venoso com uma frequência de 3 a 15% (TELES, 2012).

Conforme descrito acima a hemorragia é o principal problema na farmacoterapia com varfarina. Na maioria dos casos podem ser facilmente detectada com a presença de sangramento



gingival, sangue na urina, sangramentos no nariz e outros orifícios. O problema se agrava quando ocorre uma hemorragia interna trazendo graves resultados e até mesmo a morte do paciente como, por exemplo, uma hemorragia cerebral (MENEZES, 2015).

### **3.5 Atenção farmacêutica na utilização da varfarina**

A Atenção Farmacêutica foi desenvolvida no contexto da Assistência Farmacêutica que engloba valores éticos, comportamentais, habilidades e responsabilidades, compartilhadas na prevenção de doenças, promoção e recuperação da saúde, de forma integrada à equipe multiprofissional (CONSENSO BRASILEIRO DE ATENÇÃO FARMACÊUTICA, 2002).

Segundo o Consenso (2002), a Atenção Farmacêutica constitui-se como a prática profissional na qual o paciente é o maior beneficiário das ações do farmacêutico. Tem por finalidade aumentar a efetividade do tratamento medicamentoso. Nesta prática, de acordo com Pereira (2008) o objetivo principal é garantir que o paciente utilize o medicamento de forma responsável, alcançando com isto uma melhora na qualidade de vida. Ressalta ainda que a atenção farmacêutica que tem por filosofia um processo de cuidado ao paciente, sendo que o farmacêutico capacitado é o maior instrumento para a conscientização do uso racional dos medicamentos, através do acompanhamento farmacoterapêutico. O profissional deve instruir o paciente quanto à utilização do medicamento, dose, melhor horário de administração, interação medicamentosa, além de hábitos saudáveis no cuidado não terapêutico. Pode também fazer intervenções que vão desde a simples sinalização de uma interação, a sugestões de terapias alternativas ou ajustes nas doses prescritas pelo médico, quando identificado algum erro ou problemas relacionados à terapia. Esse ajuste deve ser documentado e informado ao médico prescritor, constituindo um elo entre farmacêutico, médico e paciente.

Portanto, é de grande importância a aplicabilidade da atenção farmacêutica no uso da varfarina. O auxílio do farmacêutico clínico contribui com instruções alinhadas ao atendimento do especialista médico, buscando o melhor caminho para uma farmacoterapia segura e de sucesso, focando na qualidade de vida do paciente (PEREIRA, 2008).

Sabendo que a varfarina é um antagonista da vitamina K e é o anticoagulante oral mais utilizado, várias devem ser as preocupações do farmacêutico no acompanhamento farmacoterapêutico dos pacientes que a usam. É preciso que o profissional avalie a necessidade do

ajuste da dose e posologia para cada paciente. Por exemplo: o paciente começa o tratamento com a dose inicial de 2,5mg a 5mg de marevan ao dia e monitora através da INR até se atingir o nível terapêutico desejado para o seu tratamento; se for atingido com 5mg se mantém essa dose. Orientar sobre alimentos ricos em vitamina K, que são antagonistas da varfarina, podendo interferir na eficácia e segurança terapêutica. São exemplos de alimentos que podem inibir a varfarina: brócolis, aspargos, repolho, couve, soja entre outros (PEREIRA, 2008). Já no alcoolismo crônico tem-se o aumento da metabolização da varfarina e a diminuição do RNI; no alcoolismo agudo há a inibição da metabolização e a elevação do RNI (PEREIRA, 2008).

A varfarina é um ácido fraco e se liga as albuminas em torno de 97%; apenas uma pequena fração fica livre. Medicamentos como a sulfonamida, o AAS, o paracetamol, a fenilbutazona são deslocadores. Ao deslocar a varfarina da albumina, aumentam sua concentração no plasma, potencializando os riscos de uma hemorragia (PEREIRA, 2008).

Devido ao aumento do envelhecimento e novos hábitos de vida da população moderna, vêm se elevando os casos de doenças cardiovasculares, tais como: trombozes, fibrilação atrial, embolias, infarto, AVC, e doenças aórticas. Conseqüentemente há o aumento do uso de anticoagulantes orais como a varfarina. É necessário que o farmacêutico faça uma anamnese do paciente, como por exemplo: histórico familiar de sangramento, localização e intensidade do sangramento, idade do surgimento do primeiro sangramento, como aparecem os sangramentos, se são espontâneos ou após trauma, se já fez cirurgia, extração dentária, menstruação com grandes perdas de sangue, se o paciente possui anemia, de qual medicação está fazendo uso, se aparecem hematomas pelo corpo (MACHADO, 2011).

No acompanhamento farmacoterapêutico o farmacêutico deve fornecer informações educativas quanto aos cuidados necessários durante todo o tratamento, desenvolvendo uma linguagem acessível ao paciente instruindo sobre os cuidados com manuseio de materiais cortantes e pontiagudos, procedimentos de depilação, ao se barbear, cortar unhas, entre outros (FERRACINI, 2005). No ambiente hospitalar, além de auxiliar o médico na prescrição, o farmacêutico pode ainda orientar a enfermagem quanto ao aprazamento e administração desse medicamento, alertando para as principais interações e indicando a necessidade de espaçamento quando da administração com medicamentos incompatíveis (MACHADO, 2011).

De acordo com o que foi ressaltado, Pereira (2008) indica a necessidade de o farmacêutico clínico documentar ao fazer qualquer intervenção e fornecer cópia das informações ao paciente, desde indicações de interações, doses, posologias, quando identificado algum erro ou problemas relacionado ao medicamento varfarina e à respectiva terapia. Portanto documentar e informar também ao médico prescritor, firmando o elo entre o farmacêutico, médico e paciente. E o trabalho do farmacêutico clínico deve ser estabelecido por meio de protocolos de conduta clínica dentro da política assistencial das instituições de saúde, tanto em hospitais quanto em farmácias ambulatoriais e comunitárias (MACHADO, 2011).

Assim, a prescrição de medicamentos associados com anticoagulantes orais (varfarina) exige dos prescritores e também da área farmacêutica, atenção e acompanhamento contribuindo para otimização do tratamento farmacológico. Para tanto abaixo serão indicados procedimentos a serem observados e realizados pelo farmacêutico clínico no acompanhamento de pacientes que realizam tratamentos medicamentos que incluem o fármaco varfarina.

### 3.5.1 Mudanças em exames laboratoriais e clínicos

Quando se está em tratamento com a varfarina, os exames de laboratório têm papel importante no monitoramento e acompanhamento clínico do paciente. Eles são utilizados para acompanhar a coagulação e devem ser analisados juntamente com a clínica do paciente. Um dos exames mais solicitados é o Tempo de Atividade de Protombina (TP) - avalia a via extrínseca e comum da coagulação, foi padronizado como *International Normalized Ratio* (INR) para evitar variações de reagentes, é usado em pacientes que fazem uso de varfarina. A INR em pacientes que não estão em uso de varfarina tem valores de 0,9 a 1,3; já quem está em tratamento esse valor oscila entre 2,0 a 3,5 (SILVA, 2017).

**Tabela 1** - Teste para avaliar a coagulação

Coagulograma	Valores de Referência
TP	10 a 14 segundos
INR	0,8 a 1 segundo
TTP	24 a 40 segundos
Contagem de Plaquetas	150 a 400 mil/mmc
Tempo de Coagulação	4 a 10 minutos
Tempo de Sangramento	1 a 4 minutos

Fonte: Ministério da Saúde, 2014.

Como demonstrado na tabela supracitada os valores são de referências normais, que não estão em tratamento de varfarina. Exames complementares deverão ser solicitados com base na história clínica, ou quando o paciente for se submeter a um procedimento cirúrgico. Se houver uma suspeita clínica ou nos exames realizados, deve ser investigado e encaminhado ao hematologista, precocemente, para evitar sangramentos graves e sequelas futuras. Abaixo estão listados os principais exames de prova de coagulação e a sua utilidade durante a investigação (GUIDONE, 2012).

- Tempo de sangramento (TS): consiste em realizar pequeno corte de 2mm de profundidade e avaliar o tempo em que o sangramento cessará. Pode ser realizado pelos métodos de Duke (lóbulo da orelha) e de Ivy (antebraço). Cada vez menos disponível.
- Plaquetas: avaliação quantitativa e, se necessário, avaliação morfológica em esfregaço. Avalia distúrbios primários da coagulação.
- Teste de Agregação Plaquetária: avalia agregação plaquetária com ristocetina, colágeno, ADP, ATP, Adrenalina. Constitui análise qualitativa das plaquetas. Importante para o diagnóstico diferencial das plaquetopatias e para alguns tipos da doença de Von Willebran.
- Tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA): avalia a via intrínseca e via comum da coagulação composta pelos fatores XII, XI, IX, VIII, X, V, II, I, pré-caliceína, cininogênio. É importante lembrar que a deficiência de fator XII, pré-caliceína e cininogênio alteram o TTPA, porém não há relevância clínica, pois não levam a sangramento.
- Tempo de Atividade de Protrombina (TP): avalia via extrínseca e comum da coagulação com participação dos fatores VII, X, V, II e I. Mas para pacientes em tratamento com varfarina foi padronizado com a *International Normalized Ratio* (INR) para evitar variações de reagentes. É usado para controle de pacientes em uso de varfarina, por avaliar fatores dependentes da vitamina K.
- Tempo de Trombina (TT): avalia a passagem de plasmina a fibrinogênio.
- Dosagem de protrombina (fator II), fator V, XII, VIII, IX: determina a atividade de cada fator de coagulação (Guidone, 2012).

### 3.5.2 Monitoramento e intensidade da coagulação

Para acompanhar a eficácia e adesão ao tratamento com varfarina, é importante a monitorização laboratorial do TP (Tempo de Protrombina), expresso na Relação de Normalização Internacional (RNI) ou *International Normalized Ratio* (INR). Esse valor corresponde à relação TP do paciente/TP controle, corrigida para um valor de trombloplastina internacional, auxiliando a padronização do resultado do exame (GUIDONE, 2012).

Em pacientes que fazem uso de anticoagulantes como a varfarina é feito um acompanhamento médico, monitorando o valor da RNI juntamente com a clínica. Quanto maior for o quadro trombótico do paciente, maior será a RNI. Entretanto quando esse paciente necessitar de uma cirurgia a RNI deverá ser reduzida para os valores de 2 a 2,5, nunca para o valor normal, demonstrado na tabela abaixo (GUIDONE, 2012). A varfarina é usada em pacientes para prevenção, tratamento e profilaxia dessas doenças: Embolia sistêmica, tromboembolismo venoso, portadores de válvulas cardíacas, doenças cardíacas, fibrilação atrial e infarto agudo do miocárdio (GUIDONE,2012).

**Tabela 2** - Demonstração de faixas terapêuticas da RNI recomendada por indicação de uso de

Indicação	INR alvo
Valores normais- sem tratamento	<1,3
Profilaxia de tromboembolismo Venoso	2,0 - 3,0
Tratamento de tromboembolismo Venoso	2,0 – 3,0
Profilaxia de embolismo pulmonar	2,0 – 3,0
Tratamento de embolismo pulmonar	2,0 – 3,0
Prevenção do embolismo pulmonar	2,0 – 3,0
Válvulas de doença cardíaca, válvulas de tecido cardíaco, Infarto agudo do Miocárdio, fibrilação atrial	2,0 – 3,0
Válvulas prostéticas mecânicas	2,5 – 3,5
Válvulas mecânicas na posição aórtica	2,0 – 3,0

varfarina

**Fonte:** Adaptado de GUIDONE, 2012.

Como demonstrado na tabela 2, para uma pessoa saudável, o intervalo de valores normais da INR é 0,9-1,3, enquanto que para pessoas em tratamento com varfarina, níveis terapêuticos entre 2,0-3,5, têm sido recomendados para a maioria das situações (GUIDONE, 2012). Para profilaxia e no tratamento de tromboembolismo venoso recomenda-se que INR alvo seja no intervalo de 2,0-3,0. Guidone relata que na profilaxia, tratamento e prevenção de embolismo pulmonar o INR alvo seja de 2,0-3,0; no entanto as válvulas de doenças cardíacas, válvulas mecânicas na posição aórtica, válvulas de tecidos cardíacos, infarto agudo do miocárdio e fibrilação atrial o INR alvo é de 2,0-3,0. O tratamento de pacientes com válvulas protéticas mecânicas necessita de um INR alvo de 2,5-3,5 conforme mostrado na tabela, necessitando assim de um acompanhamento cuidadoso pois a sua janela terapêutica esta próximo a toxicidade, principalmente se o paciente for polimedicado (GUIDONE, 2012).

A monitorização de pacientes que fazem uso de anticoagulantes orais é feita pela medida do tempo da TP, observando-se o tempo de formação do coágulo de fibrina. Como esse método tem suas variações metodológicas, de reagentes e de instrumentos de cada laboratório, foi feito um índice de normalização do TP (INR). A INR é mais segura que a relação TP não convertida. Esse controle do laboratório é feito a cada dois dias até ser atingida a INR terapêutica. Quando a INR se estabilizar, esse controle deve ser semanal, e após mensal. Se o nível terapêutico da INR estiver baixo, aumenta-se o risco de eventos tromboembólicos, e se estiver acima aumenta-se o risco de hemorragias (GUIMARÃES, 2007). Caso isso ocorra o paciente deve procurar o profissional prescritor para ajuste da dose ou retirada do medicamento evitando assim uma consequência grave como hemorragia (GUIMARÃES, 2007; BRITO et al., 2008).

Neste sentido, recomenda-se que os profissionais e serviços de saúde estejam atentos a essa demanda e se capacitem para dar suporte ao paciente em uso de varfarina. A demanda por esse tipo de acompanhamento no Brasil é crescente, já que a varfarina é o único anticoagulante oral disponibilizado pelo Sistema Único de Saúde (SUS) e as doenças do aparelho circulatório estão entre as principais causas de mortalidade no país (BRASIL, 2013).

### 3.5.3 Interações medicamentosas do fármaco varfarina

Interação medicamentosa (IM) ocorre quando os efeitos de um medicamento são modificados pela presença de outro medicamento, alimento, bebida ou algum agente químico (SANTANA, 2015). O tratamento com a varfarina apresenta um elevado número de potenciais

interações com medicamentos além de estar entre os dez medicamentos mais envolvidos em eventos adversos graves registrados nas últimas décadas (MACHADO, 2011; SANTANA, 2015). É muito importante o conhecimento dessas interações, principalmente em pacientes graves, idosos ou que estejam em unidades de terapias intensivas, porque envolvem diversos fármacos. A varfarina apresenta, em média, 200 interações medicamentosas documentadas (BISSON, 2011). E os mecanismos farmacodinâmicos envolvidos nessas interações incluem: sinergismo (comprometimento da hemostasia, redução da síntese de fatores da coagulação, como na doença hepática), antagonismo competitivo (vitamina K) e alteração da alça de controle fisiológico da vitamina K (KATZUNG, 2007).

É preocupante o potencial de interação medicamentosa gerada pelo uso concomitante de varfarina com outros fármacos, tanto resultantes de prescrição como daqueles isentos de prescrição. É de real importância o levantamento de tais interações, sabendo-se que elas podem levar a vários efeitos que colocam em risco a vida do paciente (KAWANO, 2012). Segundo Gonçalves (2015) diversos medicamentos potencializam o efeito anticoagulante da varfarina por inibir o metabolismo oxidativo hepático do isômero-R ou isômero-S sendo a inibição do último mais importante clinicamente devido a sua maior potência. Incluem-se nesse tipo de interação a sulfampirazona, fenilbutazona, metronidazol, sulfametoxazol-trimetoprima. A amiodarona é um potente inibidor do metabolismo de ambos isômeros, resultando em grave potencialização do efeito da varfarina. Já o omeprazol e a cimetidina, que inibem o metabolismo do isômero R, promovem potencialização moderada.

Balancar o benefício da prevenção de eventos tromboembólicos e o risco de complicações hemorrágicas em pacientes que estão usando a varfarina é o grande dilema da prática clínica, sendo necessária uma atenção especial a pacientes em tratamento com múltiplos fármacos. Os pacientes que fazem associações inapropriadas com outros medicamentos podem sofrer com exacerbação ou inibição do efeito anticoagulante (GOMES, 2012).

Contudo, as interações medicamentosas são eventos previsíveis e, neste sentido, podem ser evitadas ou controladas. A sua frequência está também relacionada à idade do paciente e ao número de medicamentos a ele prescritos (REIS, 2009).

As interações medicamentosas que aumentam o risco de hemorragia nos pacientes em uso de varfarina incluem a diminuição do metabolismo devido à inibição da enzima CYP2C9. Neste

contexto podemos citar: amiodarona, antifúngicos azólicos, cimetidina, clopidogrel, clotrimazol, dissulfiram, fluoxetina, isoniazida e ciprofloxacino (GONÇALVES,2015).

Os medicamentos que alteram a agregação plaquetária como ácido acetilsalicílico, clopidogrel e ticlopidina, apresentam interações graves com a varfarina, aumentando o risco de hemorragia. Nesse mesmo grupo de interações graves destaca-se também os anti-inflamatórios não-esteroidais como diclofenaco, naproxeno, piroxicam (REIS, 2009; GONÇALVES, 2015). Neste sentido Copês (2012) descreve os principais medicamentos que reduzem o efeito da varfarina ou que o potencializam (Tabelas 3 e 4). Os pacientes devem ser orientados para informar a retirada ou adição de qualquer medicação.

Na tabela 3, alguns medicamentos que reduzem o efeito da varfarina, dentre eles tem-se a fluoxetina, clortalidona, hidróxido de magnésio, espirolactona, ciclosporina.

**Tabela 3 - Medicamentos que reduzem o efeito da varfarina**

<b>Medicamentos</b>	<b>Efeito</b>
Fluoxetina	Diminui o efeito. É necessário ajuste da dosagem de ambos os fármacos.
Clortalidona	Diminui o efeito do anticoagulante, necessitando de ajuste na dosagem.
Hidróxido de Magnésico	Alteração do pH intestinal, diminuindo a absorção do anticoagulante.
Espirinolactona	Pode ocorrer diminuição do efeito anticoagulante.
Ciclosporina	Diminui o efeito da Ciclosporina. Há necessidade de ajuste de dose

**Fonte:** Adaptado de Copês, 2012

Como relatado na tabela 3, essas medicações necessitam de ajuste de dose e acompanhamento clínico no seu uso concomitante com a varfarina.

Abaixo serão relatados, na Tabela 4, alguns medicamentos que potencializam o efeito da varfarina, dentre eles temos o ácido nalidíxico, amiodarona, ácido acetilsalicílico, cimetidina, clofibrato e eritromicina.



**Tabela 4** - Medicamentos que potencializam o efeito da varfarina

<b>Medicamentos</b>	<b>Efeito</b>
Ácido nalidíxico	Potencializa o efeito anticoagulante; Monitorar o paciente e diminuir a dosagem do medicamento.
Amiodarona	Aumenta os efeitos farmacológicos dos anticoagulantes.
Ácido acetilsalicílico	Potencializa o efeito do anticoagulante aumenta o risco de sangramentos; Monitorar o paciente.
Cimetidina	Há inibição do metabolismo do anticoagulante, podendo causar sangramento.
Clofibrato	Potencialização do efeito, sendo necessário reduzir em até 50% a dosagem do anticoagulante para prevenir hemorragias.
Eritromicina	Aumenta o efeito dos anticoagulantes.

**Fonte:** Adaptado de Copês, 2012.

Como relatado na tabela acima, essas medicações necessitam de ajuste de dose e acompanhamento clínico no seu uso concomitante com a varfarina.

Essas interações têm grande influência sobre a resposta terapêutica da varfarina. E podem alterar a atividade anticoagulante, elevando o risco de hemorragias graves ou de evento trombótico (ALMEIDA, 2011; GUIDONI, 2012). Conforme descreve Guidone (2012), ao analisar os medicamentos prescritos concomitantemente com a varfarina, foi possível observar que 96,4% dos pacientes apresentaram prescrições de medicamentos com potencial interação com a varfarina, sendo que 63,2% deles apresentaram prescrição de medicamentos classificados como risco D e/ou X.

Além disso, observou-se que 20.539 (48,7%) das prescrições apresentavam pelo menos um medicamento de risco D ou X, sendo que o número médio foi de 1,4( $\pm 0,4$ ) medicamentos de risco D ou X por prescrição medicamentosa, variando de um a cinco medicamentos/prescrição. Vale destacar que dez prescrições apresentaram tamoxifeno classificado com risco X de interação com a varfarina, prescrito para dois diferentes pacientes (GUIDONE, 2012).

De acordo com estudo realizado por Fontana (2015), com dados obtidos a partir da análise das prescrições médicas em receituário comum arquivadas na Farmácia-Escola, constatou-se algumas interações graves, leves e moderadas com alguns medicamentos associados à varfarina levando assim a consequências em razão das interações com medicamentos de várias classes terapêuticas, tais como:

Varfarina x Analgésicos - Exemplo: paracetamol; Moderada. Aumento do efeito anticoagulante da varfarina pelo aumento significativo do tempo de protrombina. Monitorar o aumento dos efeitos terapêuticos por meio do acompanhamento da atividade protrombina (LIMA, 2008; GUIA DE INTERAÇÕES, 2011).

Varfarina x Antiácido - Exemplo: hidróxido de magnésio. Alteração do pH intestinal, diminuindo a absorção do anticoagulante (LIMA, 2008; GUIA DE INTERAÇÕES, 2011).

Varfarina x Antiagregante plaquetário - Exemplo: ácido acetilsalicílico (AAS); Grave. Pode causar lesão na parede estomacal; aumento de 3 a 5 vezes o risco de hemorragias, devido à diminuição da agregação plaquetária. Os efeitos do AAS podem somar-se ao efeito da varfarina. Caso a administração simultânea não possa ser evitada, utilizar doses mais baixas de AAS e monitorar evidências de sangramento (LIMA, 2008; GUIA DE INTERAÇÕES, 2011; GUIDONI, 2012).

Varfarina x Antiarrítmicos - Exemplo: amiodarona. Aumenta os efeitos farmacológicos dos anticoagulantes (GUIA DE INTERAÇÕES, 2011).

Varfarina x Antibacterianos - Exemplo: ácido nalidíxico. Potencializa o efeito anticoagulante. Monitorar o paciente e diminuir a dosagem do medicamento. A eritromicina aumenta o efeito dos anticoagulantes (GUIA DE INTERAÇÕES, 2011; GUIDONE, 2012).

Varfarina x Antidepressivo - Exemplo: amitriptilina; Moderada. Aumenta risco de hemorragia. A amitriptilina pode causar um aumento imprevisível no tempo de protrombina pela inibição do metabolismo da varfarina, sendo mais difícil controlar a ação anticoagulante da varfarina. Monitorar o tempo de protrombina e evidências de sangramentos. A fluoxetina diminui o efeito. É necessário ajuste da dosagem de ambos os fármacos (GUIA DE INTERAÇÕES, 2011; TELES, 2012).

Varfarina x Antiepiléticos - Exemplo: carbamazepina; Moderada. Os efeitos anticoagulantes de varfarina podem ser reduzidos em aproximadamente 50%. A carbamazepina aumenta o metabolismo hepático da varfarina e, portanto, aumenta a sua eliminação do corpo, reduzindo os seus efeitos. É conveniente controlar a resposta anticoagulante, caso a carbamazepina seja adicionada ao tratamento com varfarina, prevendo a necessidade de duplicar a dose da varfarina (LIMA, 2008; GUIA DE INTERAÇÕES, 2011).

Varfarina x Anti-inflamatórios - Exemplo: ibuprofeno; Moderada. O uso simultâneo pode aumentar o risco hemorrágico, principalmente gastrointestinal. Monitorar o tempo de protrombina (GUIA DE INTERAÇÕES, 2011; GUIDONI, 2012).

Varfarina x Corticosteróides - Exemplo: dexametasona; Moderada. Pode haver um pequeno aumento na anticoagulação quando forem administrados simultaneamente. Recomenda-se monitorar os níveis de protrombina no sangue (GUIDONI, 2012).

Varfarina x Diuréticos - Exemplos: espironolactona. Pode ocorrer diminuição do efeito anticoagulante; clortalidona: diminui o efeito do anticoagulante, necessitando de ajuste na dosagem (GUIDONE, 2012).

Varfarina x Fibrato - Exemplo: Ciclofibrato. Potencialização do efeito, sendo necessário reduzir em até 50% a dosagem do anticoagulante para prevenir hemorragias (GUIA DE INTERAÇÕES, 2011; GUIDONE, 2012).

Varfarina x Inibidores da bomba de prótons - Exemplo: omeprazol; Moderada. Omeprazol pode aumentar o tempo de meia-vida da varfarina e conseqüentemente causar diminuição da quantidade de protrombina no sangue. Monitorar os parâmetros de anticoagulação quando o omeprazol for adicionado ou descontinuado. Deve-se ajustar a dose da varfarina adequadamente (GUIA DE INTERAÇÕES, 2011; SANTANA, 2015).

Varfarina x Inibidor Enzimático - Exemplo: alopurinol; Grave. Risco de sangramento devido à diminuição da quantidade de protrombina no sangue. Alopurinol inibe o metabolismo hepático da varfarina, prolongando seu tempo de meia-vida. Monitorar o tempo de protrombina.

A cimetidina aumenta inibição do metabolismo do anticoagulante, podendo causar sangramento. (LIMA, 2008; GUIA DE INTERAÇÕES, 2011).

Varfarina x Hipoglicemiantes - Exemplo: varfarina X insulina; Moderada. Aumento do efeito hipoglicemiante (pode ocorrer cefaléia, tontura, náuseas, sudorese e palpitações). Monitorar a glicemia, a dose de insulina pode necessitar de ajuste. varfarina x glibenclamida; Moderada. Aumento do risco hemorrágico. Monitorar o tempo de protrombina e aumento das evidências de sangramento (GUIA DE INTERAÇÕES, 2011; GUIDONI, 2012).

#### 3.5.4 Interações da varfarina com alimentos

A interação entre fármacos e alimentos é muitas vezes esquecida. Contudo, deveria ser alvo de consideração, pois pode interferir na eficácia e segurança terapêutica. O fato de um alimento atrasar e reduzir a absorção de um fármaco. Acelerar ou bloquear o seu metabolismo pode promover a ineficácia terapêutica do mesmo. São várias as substâncias que interagem com a varfarina, sendo essencial a educação e orientação do paciente (FERREIRA, 2012).

Alimentos ricos em vitamina K como: Couve, brócolis, nabo, alface, couve de Bruxelas, abacate, espinafre, couve-flor, podem reduzir a resposta anticoagulante. Isto não significa que o paciente deva diminuir a ingestão de alimentos ricos em vitamina K, estes são importantes para uma alimentação saudável. Deve-se recomendar uma dieta regular para evitar oscilações importantes da INR, ou então em alternativa, manter uma dieta habitual e fazer o controle regular da INR e adaptar a dosagem da varfarina (KLACK, 2008; COPÊS, 2012).

De acordo com a médica Rosane Salvi e a nutricionista Karen Magnus (2014) o fitoterápico erva-de-são-joão e as frutas cítricas são capazes de provocar redução do efeito anticoagulante da varfarina por mecanismos farmacocinéticos, como indução de enzimas do CYP450 e diminuição da biodisponibilidade do fármaco, apresentado como resultado maior risco para trombose. Fitoterápicos e alimentos como chá-verde, gengibre, ginkgo-biloba, alho e cebola podem aumentar igualmente o efeito anticoagulante da varfarina (SALVI e MAGNUS, 2014).

Conforme foi visto a varfarina tem várias interações com muitas classes terapêuticas que devem ser observadas pelo farmacêutico clínico, caracterizando a necessidade do acompanhamento farmacoterapêutico.

### CONSIDERAÇÕES FINAIS

Observou-se, durante o levantamento, que as complicações mais citadas pelos autores consultados durante o tratamento com a varfarina são hemorragias e casos de retrombose, decorrentes da interação dos anticoagulantes orais com outros medicamentos e também com alimentos. É preocupante o potencial de interação medicamentosa gerada pelo uso concomitante de varfarina com outros medicamentos, tanto de prescrição, como daquelas isentas de prescrição. Contudo, as interações medicamentosas são eventos previsíveis e, neste sentido, podem ser evitadas ou controladas.

Mediante o exposto, o farmacêutico deve fornecer as informações necessárias em uma linguagem acessível ao paciente sobre os riscos da automedicação, informando os riscos de consequências e efeitos indesejáveis, enfermidades ou mascaramento de doenças evolutivas, tendo em vista que a automedicação é um fenômeno bastante discutido na cultura médico-farmacêutica, sendo especialmente preocupante no Brasil. Certamente a quantidade da oferta de medicamentos e a ineficiência do trabalho das várias instâncias que controlam este mercado também exercem papel de grande relevância nos riscos implícitos na automedicação.

O papel do profissional farmacêutico é, junto com a equipe médica, promover o uso racional de medicamentos para minimização de problemas como interações medicamentosas relacionadas ao uso da varfarina. É de suma importância que o profissional farmacêutico capacitado participe ativamente do tratamento através do acompanhamento farmacoterapêutico, auxiliando no controle laboratorial e cumprindo com as instruções repassadas pelos profissionais de saúde, contribuindo para otimização do tratamento farmacológico.

## REFERÊNCIAS

ALMEIDA, D. L. **Estudo retrospectivo de pacientes em tratamento crônico com varfarina.** 2011. 75f. Trabalho de conclusão de curso (Graduação)-Curso de Biotecnologia Centro Universitário da Zona Oeste UEZO, Rio de Janeiro, 2011.

BISSON, M. P.; **Farmácia clínica e atenção farmacêutica.** 2.ed., São Paulo: Manole, 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Relação nacional de medicamentos essenciais – RENAME 2013.** Disponível em:<http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2014/julho/09/livro-rename-2013-atualizado.pdf>. Acesso em: set. 2018.

BRITO, C. J; et al. **Cirurgia vascular - cirurgia endovascular, angiologia.** 2 ed., Rio de Janeiro: Revinter, v.1. 2008.

COPÊS, F. S. **Avaliação da estabilidade de anticoagulação entre a varfarina e a femprocumona.** 2012. 27 f. Dissertação (Mestrado em Medicina e Ciências da Saúde)-Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2012.

FERRACINI, F. T; BORGES, W. M. **Práticas farmacêuticas no ambiente hospitalar.** Do Planejamento à Realização. São Paulo: Atheneu, 2005.

FERREIRA, S. M. A. **A importância das interações medicamento-alimento no controle da terapêutica com varfarina.** 2012. 16 f. Dissertação (Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas)-Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias de Lisboa, Lisboa, 2012.

FONTANA V. B. **Estudo da frequência de interação medicamentosa em prescrições médicas contendo medicamentos de baixo índice terapêutico.** BDU Biblioteca Digital da UNIVATES, 2015. Disponível em: ([http:// www.univate.sbr/bdu](http://www.univate.sbr/bdu)). Acesso em: ago, 2016

GOMES, A. C. M. **Automedicação: importante problema de saúde pública.** 2012. 42 f. Trabalho de conclusão de curso (Graduação)-Curso de Farmácia, Faculdade de Pindamonhangaba, SOPEC – Sociedade Pindamonhangabense, Educação e Cultura, 2012.

GONÇALVES, S. O. **Anticoagulantes orais.** 2015. 87 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas)-Instituto Superior de Ciências da Saúde Egaz Muniz, Caparica Portugal, 2015.

GIROTTI, E; MATOS, D. B. S; OLIVEIRA, J. M. Perfil da automedicação em população residente de arapongas, Paraná. **Revista Espaço para a Saúde.** Londrina, v. 11, n. 2, p. 29-38, 2010.

GUIDONI, C. M. **Estudo de utilização da varfarina em pacientes hospitalizados: análise de risco de interações medicamentosas e reações adversas.** 2012. 102 f. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas)-Universidade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, 2012.

GUIMARÃES, J.; ZAGO, A. J. **Anticoagulação laboratorial.** Artigo de revisão; Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Serviço de Hemodinâmica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre - RS, p 32-33, 27(1) 2007.

KATZUNG, B. G.; **Farmacologia básica e clínica.** São Paulo: Mc Graw-Hill, 2007.

KAWANO, D. F.; PEREIRA, L. R. L.; UETA, J.; M; FREITAS, O. Acidentes com os medicamentos: como minimizá-los? **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 42, n. 4, p. 489-493, 2006.

KITAHARA, S. T.; et al. Avaliação da Variação de Razão Normalizada Internacional; **Revista Brasileira de Cardiologia**; São Paulo-SP, v.3, p. 342-348; set/out. 2014.

KLACK, K.; CARVALHO, J. F. Vitamina K: Metabolismo, Fontes e Interação com o Anticoagulante Varfarina; **Revista Brasileira de Reumatologia**; São Paulo -SP, p. 398- 406; nov. 2008.

KOROLKOVAS, A.; BURCKHALTER, J. **Química farmacêutica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009.

LIMA, N. Varfarina: Uma revisão baseada em evidências das interações alimentares e medicamentosas. **Revista Portuguesa Clinica Geral**, p.24-28, Porto, 2008.

LEIRIA, T. L. L; et al. Varfarina e femprocumona: experiência de um ambulatório de anticoagulação. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, São Paulo, v. 94, n. 1, p. 41-45, Jan. 2010.

MACHADO, N. L. B.; LEITE, T. L.; PITTA, G. B. B. Frequência da profilaxia mecânica para trombose venosa profunda em pacientes internados em uma unidade de emergência de Maceió. **Jornal Vascular Brasileiro (UNCISAL)**, Alagoas, v.7, n. 4, p. 333-340, 2008.

MACHADO, T. A. C.; **Identificação das potenciais interações medicamentosas com a varfarina e as intervenções do farmacêutico para o manejo de pacientes internados em Hospital Universitário**. 2011. 17 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas)-Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2011.

MENEZES, G. O. D.; et al. Perfil da utilização da varfarina em pacientes atendidos na farmácia básica. Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas Universidade Federal do Piauí, **Boletim Informativo Geum**, v. 6, n. 1, jan/mar. 2015.

MESQUITA, J. N; et al. Prevalência de trombose venosa profunda em paraplégicos de causa traumática. **Jornal Vascular Brasileiro**. Curitiba, v.12, n.4, p. 271-277, 2013.

MOLINA, F. T.; JUNIOR, Z. G. Anticoagulantes cumarínicos: ações, riscos e monitoramento da terapêutica. **SaBios Revista de saúde e Biologia**. UNINGÁ Nova Esperança- Paraná. v.9, n.2, p.75-82, 2014.

NICOLETTI, M. A. et al. Principais interações no uso de medicamentos fitoterápicos. **Infarma**. Departamento de Farmácia da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo-SP(FCF/USP). v.19, n.1, p.32-50, 2007.

OKUHARA, A.; et al. Incidência de trombose venosa profunda e qualidade da profilaxia para tromboembolismo venoso. UFMG Programa de Cirurgia e Oftalmologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Minas Gerais, **Revista Colégio Brasileiro de Cirurgiões**. Belo Horizonte, Minas Gerais. V. 41, n.1, p 02-06, 2014.

PEREIRA, L. R. L; FREITAS O. Osvaldo. A evolução da Atenção Farmacêutica e a perspectiva para o Brasil. **Revista Brasileira Ciências Farmacêuticas**, São Paulo, v. 44, n. 4, p. 601-612, Dec. 2008 .

RAIMUNDO, A; PIKANÇO, I. SILVA, M.B; VICENTE, A.M. Análise de custo-benefício da farmacogenética na terapêutica com varfarina. **Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge**. Lisboa, Portuga. v. 33, n. 11, p.10-9, Lisboa, 2011.

RUBIN, E.; GORSTEIN, F. **Bases clinicopatológicas da medicina**. 4 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.

SANTANA, E. C; VITORINO, F. G; SUCHARA, E. A. Posso usar a varfarina em conjunto com outros medicamentos? **Revista Panorâmica On-Line** Barra do Garças–MT, v 18, p. 36–47, 2015.

SILVA, F. F; CARVALHO, J. F; Intensidade da anticoagulação no tratamento da trombose na síndrome antifosfolípide: meta-análise. **Revista Brasileira Reumatologia**, São Paulo, v. 55 n. 2, p. 159-166, abr. 2015.

TELES, J. S.; FUKUDA, E. Y.; FEDER, D.; Varfarina: perfil farmacológico e interações medicamentosas com antidepressivos. **Einstein**, São Paulo-SP, v.10, n.1, p.110- 5, 2012.