



Ângela Inês Gomes Mortágua Nunes

Análise e avaliação de interações farmacológicas identificadas em prescrições médicas dispensadas numa Farmácia Comunitária

Monografia realizada no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pela Professora Doutora Ana Cristina Fortuna e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Setembro 2015



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Ângela Inês Gomes Mortágua Nunes

Análise e avaliação de interações farmacológicas identificadas em prescrições médicas dispensadas numa Farmácia Comunitária

Monografia realizada no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pela Professora Doutora Ana Cristina Fortuna e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Setembro 2015



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Ângela Inês Gomes Mortágua Nunes, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2010146015, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo da Monografia apresentado à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia desta Monografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 11 de Setembro de 2015.

(Ângela Inês Gomes Mortágua Nunes)

A Tutora da Monografia,

(Professora Doutora Ana Cristina Fortuna)

A Orientanda,

(Ângela Inês Gomes Mortágua Nunes)

Os meus agradecimentos,

À Professora Doutora Ana Fortuna, por todas as orientações que permitiram a realização deste trabalho, pelo apoio e disponibilidade.

À minha família, pelo apoio incondicional.

Aos meus amigos por estarem sempre presentes.

Um grande obrigado.

Índice

Abreviaturas.....	2
Resumo	3
Abstract	3
1. Introdução.....	4
2. Interações farmacológicas.....	5
2.1. Interações farmacocinéticas.....	6
2.2. Interações farmacodinâmicas.....	8
3. Anticoagulantes Orais.....	9
3.1. Hemostase.....	9
3.2. Características farmacológicas e potencial de interação dos anticoagulantes orais .	12
4. Resultados e Discussão	15
4.1. Interações farmacológicas graves	16
Rivaroxabano/Varfarina e Clopidogrel.....	17
Varfarina/Dabigatrano etexilato e ibuprofeno.....	18
Varfarina e amiodarona	19
Varfarina e levofloxacina	19
Rivaroxabano e apixabano.....	20
4.2. Interações farmacológicas moderadas.....	20
4.3. Interações farmacológicas ligeiras	22
4.4. Interações farmacológicas entre ACOs e MNSRM.....	23
5. Conclusões.....	25
6. Referências Bibliográficas.....	26
Anexo 1 – Análise de dados recolhidos	29
Anexo 2 – Interações farmacológicas detetadas	30

Abreviaturas

AAS	Ácido acetilsalicílico
ACO	Anticoagulante oral
AINE	Anti-inflamatório não esteroide
AVK	Antivitaminico K
FR	Frequência relativa
FT	Fator tecidual
gp-P	Glicoproteína P
HBPM	Heparina de baixo peso molecular
IBP	Inibidor da bomba de prótons
INR	Relação Internacional Normalizada (<i>International Normalized Ratio</i>)
ISRS	Inibidores seletivos da recaptção de serotonina
ISRSN	Inibidores seletivos da recaptção de serotonina e noradrenalina
MNSRM	Medicamentos sujeitos a receita médica
MSRM	Medicamentos não sujeitos a receita médica
NACO	Novo anticoagulante oral
RCM	Resumo das características do medicamento
SCA	Síndrome Coronário Agudo
TH	Tempo de hemorragia
TTPa	Tempo de tromboplastina parcial ativada

Resumo

Tradicionalmente, a terapêutica anticoagulante é feita recorrendo a antivitamínicos K (AVKs), nomeadamente aos derivados da 4-hidroxicumarina, como a varfarina e acenocumarol, que, devido às suas características farmacocinéticas e farmacodinâmicas, apresentam várias limitações, destacando-se a elevada susceptibilidade de sofrerem interações farmacológicas. Para ultrapassar essas limitações, houve necessidade de se desenvolverem novos anticoagulantes orais (NACOs) como o rivaroxabano, apixabano e o dabigatrano etexilato, permitindo tratamentos mais eficazes e seguros.

O papel do farmacêutico é essencial para assegurar a segurança e eficácia do tratamento farmacológico, incluindo a identificação de interações farmacológicas para minimizar os possíveis riscos para a saúde do doente polimedicado. Assim, a presente monografia teve como objetivo identificar, analisar e avaliar as interações farmacológicas identificadas em prescrições médicas de anticoagulantes orais (ACOs) dispensadas numa farmácia comunitária, classificando-as de acordo com a gravidade. Paralelamente, face ao elevado consumo de medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) foi também avaliada a existência de interações entre estes e os ACOs prescritos. Após identificação das interações foi feita uma análise pormenorizada dos mecanismos provavelmente subjacentes e das consequências clínicas.

Palavras-chave: Anticoagulantes orais, interações farmacológicas, varfarina, acenocumarol, rivaroxabano, apixabano, dabigatrano etexilato.

Abstract

Classical anticoagulant therapy is predominantly achieved with vitamin K antagonists, particularly the 4-hydroxycoumarin derivatives such as warfarin and acenocoumarol. Due to their pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics, they present several limitations including the high susceptibility to develop drug-drug interactions. To overcome this limitation, new oral anticoagulants were developed to allow more effective and safer treatment, such as rivaroxaban, apixaban and dabigatran etexilate.

The role of a pharmacist is essential to ensure the safety and efficacy of pharmacological treatments, including what concerns drug-drug interactions in order to minimize the possible risks associated to the polimedicated patient. Thus, this manuscript

aimed at identifying, analyzing and evaluating drug interactions in medical prescriptions of anticoagulant drugs dispensed in a community pharmacy, classifying them according to their severity grade. In parallel, due to consumption of non-prescribed medication, interactions between these drugs and ACOs were also herein identified. After identification of drug-drug interactions, a detailed analysis of the underlying mechanisms and clinical consequences was herein performed.

Key-words: Oral anticoagulants, pharmacological interactions, warfarin, acenocoumarol, rivaroxaban, apixaban, dabigatran etexilate.

I. Introdução

O panorama atual, com tendência para tratamentos farmacológicos que envolvem mais do que um medicamento, tem alertado o mundo científico para a necessidade de estudar os efeitos das interações farmacológicas e dos perigos associados, de forma a assegurar a eficácia e segurança da terapêutica, uma vez que aquelas podem reduzir o efeito terapêutico e/ou induzir reações adversas que, frequentemente, levam ao internamento hospitalar.

As interações farmacológicas, apesar de na maioria das situações se manifestarem como indesejadas, podem também ser utilizadas intencionalmente quando se mostram benéficas.

Um dos grupos farmacológicos particularmente sensível a sofrer interações farmacológicas é o grupo dos anticoagulantes orais (ACO), nomeadamente a varfarina, fármaco tradicionalmente indicado no tratamento de doenças tromboembólicas como a trombose venosa profunda e embolismo pulmonar. Além de interagir com uma grande variedade de fármacos, a varfarina é também particularmente suscetível a interações com alimentos, uma vez que a ingestão de alimentos ricos em vitamina K poderá ter efeitos negativos no tratamento, exigindo monitorização constante da terapêutica, recorrendo a parâmetros bioquímicos específicos.

Para evitar as desvantagens associadas à toma de ACOs surgiram os novos anticoagulantes orais (NACO), que atuam diretamente na cadeia de coagulação, não exigindo a monitorização inerente aos antivitamínicos K (AVKs).

Tendo em conta que o grupo de doentes medicados com ACOs é extenso e a suscetibilidade para interações que estes apresentam, torna-se relevante o estudo das

interações que se detetam na prática farmacêutica, refletindo a consciencialização dos prescritores para este problema. Assim, pretende-se com a presente monografia identificar, detetar e analisar as interações farmacológicas detetadas em prescrições de ACOs dispensadas na farmácia comunitária, classificando-as de acordo com a sua gravidade.

2. Interações farmacológicas

Uma interação farmacológica ocorre quando os efeitos farmacológicos de um fármaco são alterados pela presença de outro fármaco, alimento ou bebida, podendo resultar em aumento ou diminuição da eficácia, falha no tratamento e aumento na toxicidade dos fármacos ^[1]. O *focus* da presente monografia incidirá nas interações fármaco-fármaco, que podem ser benéficas ou prejudiciais, sendo que estas últimas representam 10-20% das reações adversas a medicamentos que requerem hospitalização e que podiam ter sido evitadas ^[2].

A população idosa e os doentes hospitalizados são particularmente suscetíveis a interações farmacológicas devido à gravidade da doença e à possibilidade de múltiplas doenças, comorbidades, doenças crónicas, polifarmácia e alterações frequentes na medicação ^[1].

A prática clínica tem demonstrado um papel fundamental no que toca ao conhecimento sobre interações farmacológicas, pois é deste tipo de relatos que surgem dados para futuros estudos *cohort* que têm por objetivo relatar a interação e informar sobre os seus possíveis perigos. Apesar da informação obtida, muitas vezes o mecanismo subjacente à interação não é totalmente conhecido ^[3]. Os primeiros estudos sobre interações farmacológicas remontam os anos 60 ^[3], tendo surgido, desde então, novas evidências de interações que deixaram os profissionais de saúde mais alerta para possíveis efeitos indesejados ou perda de eficácia, que implicam evitar a toma de determinado medicamento, alterar a medicação concomitante ou ajustar o regime posológico.

De acordo com o mecanismo envolvido na interação fármaco-fármaco, as interações farmacológicas podem ser classificadas em interações farmacocinéticas ou farmacodinâmicas, e, dependendo da sua gravidade, podem ser classificadas em três tipos ^[1]: as graves, onde existe um risco de morte e/ou é necessária intervenção médica para prevenir ou minimizar *outcomes* negativos; as moderadas, cujo efeito da interação pode piorar o estado do doente e pode ser necessária alteração da terapêutica; e as ligeiras, onde verificam-se pequenos

efeitos que não prejudicam os resultados terapêuticos e não há necessidade de alterações na terapêutica.

2.1. Interações farmacocinéticas

As interações farmacocinéticas são aquelas que podem afetar os processos pelos quais os fármacos são absorvidos, distribuídos, metabolizados e excretados ^[4], refletindo-se em alterações na concentração do fármaco e no tempo que este permanece no corpo, podendo ter consequências clínicas relevantes ^[1].

A grande maioria dos fármacos é administrada por via oral e absorvida ao nível do trato gastrointestinal. Desta forma, alterações no pH ou motilidade gastrointestinal e fenómenos de adsorção, quelação e outros mecanismos de complexação que podem ser causados por fármacos tomados concomitantemente, diminuem a absorção do fármaco, comprometendo a sua biodisponibilidade sistémica e consequentemente a sua concentração na biofase e efeito terapêutico. A este nível, é importante distinguir as interações que diminuem a taxa de absorção do fármaco daquelas que diminuem a quantidade total de fármaco absorvido uma vez que, aquando de tratamentos com ACOs, a diminuição total da absorção do fármaco pode ser crítica e levar a falhas no tratamento, enquanto a alteração na taxa de absorção não é tão relevante, sendo particularmente importante em fármacos administrados em dose única e que se pretende que sejam rapidamente absorvidos ^[4].

Após serem absorvidos, os fármacos são distribuídos através da circulação sistémica, podendo circular totalmente dissolvidos no plasma ou ligados às proteínas plasmáticas, sendo que a fração ligada funciona como reservatório de fármaco uma vez que apenas a fração livre atravessa as membranas biológicas. A extensão da ligação é variável podendo atingir cerca de 99% ^[4].

Assim, a maioria das interações que ocorrem no que respeita à distribuição resultam de alterações na ligação às proteínas, tendo em conta a afinidade dos fármacos para as mesmas. Por exemplo, um fármaco com maior afinidade para a proteína plasmática deslocará o fármaco ligado levando a aumento da fração livre deste último. Este tipo de interações é clinicamente evidente para fármacos com ligação a proteínas plasmáticas superior a 90% e com estreita margem terapêutica, como alguns ACOs ^[4]. Aliás, um exemplo clássico de interações farmacológicas por deslocamento do fármaco das proteínas plasmáticas ocorre quando são coadministrados ACOs e anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), ambos com uma percentagem de ligação à albumina superior a 90% ^[5].

Para que a maioria dos fármacos seja posteriormente eliminada têm que sofrer alterações químicas que os tornem compostos menos lipossolúveis, sendo executadas na sua maioria por enzimas hepáticas. Tendo em conta o papel crucial que as enzimas hepáticas têm no metabolismo dos fármacos, nomeadamente as isoformas do complexo enzimático citocromo P450 (CYP), e consequente efeito na concentração plasmática do fármaco/metabolitos, a sua indução ou inibição torna-se frequentemente crítica. A extensão da indução enzimática depende do fármaco, da sua concentração e do *turnover* da isoenzima. Os seus efeitos manifestam-se gradualmente, podendo demorar cerca de 2 a 3 semanas para se manifestarem e podem persistir mesmo após cessar a toma do indutor. Esta é clinicamente relevante quando se verifica um aumento de 50 vezes no número de moléculas da isoenzima e pode comprometer os objetivos terapêuticos pretendidos, devendo adaptar-se a dosagem administrada e a monitorizar a terapêutica. Mais comum que a indução enzimática é a inibição das enzimas que resulta na diminuição da metabolização do fármaco e consequente aumento da concentração disponível. Os efeitos da inibição podem manifestar-se em 2-3 dias, incrementando a toxicidade. A inibição pode ser irreversível ou reversível, dependendo do tipo de ligações formadas ^[4].

A via metabólica mais comumente inibida é a oxidação de fase I podendo ser usada para efeitos terapêuticos como se verifica quando se associa ritonavir, um inibidor potente do CYP3A4, a outros inibidores da protease aumentando a eficácia da terapêutica no tratamento de doentes infetados com o vírus da imunodeficiência humana (VIH) ^[4].

O metabolismo de fármacos também pode ser influenciado por fatores genéticos uma vez que indivíduos com o fenótipo de metabolizadores lentos correm riscos acrescidos de toxicidade por fármacos que necessitam de inativação enzimática e de ineficácia da terapêutica em caso de pró-fármacos ^[4]. Por exemplo a varfarina é metabolizada pelo CYP2C9 que está associada a este fenómeno de polimorfismo genético e inevitavelmente à variabilidades inter-individual que implica a monitorização do fármaco.

A maioria dos fármacos é excretada através da bÍlis ou da urina. As interações podem ocorrer ao nível da filtração glomerular, quando há alteração no fluxo de sangue renal ou na extensão de ligação às proteínas plasmáticas, ao nível da reabsorção tubular originada por alterações no pH urinário e ao nível da secreção tubular por competição dos fármacos pelo mesmo sistema de transporte ^[4].

As interações farmacológicas podem também ocorrer ao nível das proteínas transportadoras, tendo particular interesse interações que envolvam a glicoproteína P (gp-P), uma bomba de efluxo que se encontra na membrana de várias células (por exemplo

membrana apical dos enterócitos, células endoteliais da barreira hemato-encefálica, entre outras). A sua ação pode ser inibida ou induzida na presença de determinados fármacos, com potencial impacto na extensão da absorção, distribuição e eliminação face à sua expressão em células de “órgãos farmacocinéticos”. Uma vez que em muitos casos há sobreposição entre inibidores, indutores e substratos da isoenzima CYP3A4 e da gp-P, ambos os mecanismos podem estar envolvidos em interações que a sua causalidade era tradicionalmente atribuída à isoenzima CYP3A4 [4].

2.2. Interações farmacodinâmicas

As interações farmacodinâmicas são aquelas em que os efeitos de um fármaco são afetados pela presença de outro no próprio local de ação [4]. Na maioria dos casos o mecanismo da interação é conhecido e o *outcome* previsível, sendo que a combinação de fármacos pode ser usada na terapia para efeitos benéficos ou é contraindicada, caso sejam antecipados efeitos indesejados [6].

A interação pode então resultar em efeitos aditivos, sinérgicos ou antagonistas. A adição ocorre quando o aumento na resposta provocado por um segundo fármaco corresponde ao esperado tendo em conta a soma das curvas concentração-resposta dos fármacos [6], enquanto sinérgismo resulta num efeito maior do que a acumulação das curvas [7]. Pelo contrário, quando dois fármacos têm efeitos opostos ou antagonistas pode ocorrer a falha do tratamento. Por exemplo, os efeitos da varfarina, inibidor competitivo da vitamina K, são anulados quando é aumentado o consumo diário de vitamina K, podendo levar à falha do tratamento [4].

Assim, fármacos com estreita margem terapêutica e efeitos farmacológicos potentes têm elevada probabilidade de desencadear interações clinicamente relevantes. Exemplos destes medicamentos incluem os ACOs, como a varfarina, ou parentéricos, como a heparina e o fondaparinux sódico, sendo que os doentes que fazem uso destes medicamentos devem ser constantemente acompanhados pelos profissionais de saúde de forma atenciosa, devido à possibilidade de apresentarem interações medicamentosas graves e prejudiciais.

Cabe ao farmacêutico estar alerta para que seja possível detetar possíveis interações farmacológicas e interpreta-las com espírito crítico, ciente que algumas interações identificadas são prescritas pelo médico intencionalmente, assim como também deve consciencializar o doente para os riscos da terapêutica e alertar para os possíveis sinais de reação adversa.

Na secção seguinte as particularidades dos ACOs serão abordadas, explicando paralelamente a forma como determinam o potencial para este grupo farmacológico interagir com outros fármacos.

3. Anticoagulantes Orais

Os anticoagulantes são usados para profilaxia em casos de tromboembolismo venoso destinando-se, na maioria dos casos a doentes com mais de 60 anos que apresentam fatores de risco como redução considerável da mobilidade, obesidade, o facto de serem portadores de doença maligna, histórico de tromboembolismo prévio ou quando vão ser submetidos a cirurgia geral ou ortopédica. São determinantes quando a hemóstase não é garantida fisiologicamente pelo doente [8].

3.1. Hemostase

A hemóstase é o conjunto de processos que permite ao organismo responder a danos nos vasos sanguíneos, remover os coágulos após recuperada a integridade vascular e manter o sangue fluido [9]. A vasoconstrição, a agregação plaquetária e a coagulação sanguínea são mecanismos de defesa fundamentais em casos de hemorragia, mas necessitam de controlo por mecanismos intrínsecos que previnam a coagulação excessiva e que assegurem a destruição do coágulo após a reparação do dano. Num indivíduo saudável, o sistema encontra-se então em equilíbrio fisiológico entre mecanismos procoagulantes e anticoagulantes, aliados a um processo de fibrinólise [10].

Imediatamente após danos vasculares há vasoconstrição do vaso e constrição reflexa das pequenas artérias e arteríolas fazendo com que o sangue circule mais lentamente e permitindo o contacto e ativação de plaquetas e fatores de coagulação, prevenindo assim a perda excessiva de sangue [10].

A **agregação plaquetária** é um processo reconhecido há mais de 100 anos e que rapidamente foi identificado como fundamental na formação de tampão hemostático, em casos de danos vasculares [11]. Assim, aquando de uma lesão vascular, o fator de Von Willebrand é exposto mediando interações entre as plaquetas e entre estas e a parede vascular, promovendo a adesão à matriz sub-endotelial. A adesão é seguida de um processo de aglomeração em que ocorre o *cross-linking* das plaquetas, formando-se pontes de fibrinogénio através dos recetores ativos GPIIb/IIIa. A ativação primária por várias agonistas induz a sinalização intracelular originando a libertação de ADP e tromboxano A₂,

importantes na ampliação da agregação plaquetária e estabilização do agregado. Forma-se assim um tampão hemostático que, apesar de instável, é suficiente para controlar temporariamente uma hemorragia. A hemóstase definitiva é atingida quando é adicionada fibrina formada durante a coagulação sanguínea ^[10].

Segundo MacFarlane, a **coagulação** consiste numa cascata de reações enzimáticas em que ocorre a ativação sucessiva de fatores de coagulação que culminam na conversão de fibrinogénio em fibrina, que polimeriza espontaneamente, formando um polímero insolúvel capaz de estabilizar o coágulo previamente formado ^[12].

Enquanto a classificação clássica dividia a cascata de coagulação em duas vias, a via intrínseca, em que todos os componentes estão presentes no sangue e a via extrínseca, ativada por um fator externo, em que ambas convergiam com a ativação do fator X iniciando a via comum que culmina na conversão de fibrinogénio em fibrina pela trombina, atualmente divide-se a coagulação em três fases, iniciação, ampliação e propagação, refletindo de modo mais exato o que acontece *in vivo*, como se pode observar na figura 1 ^[9, 12].

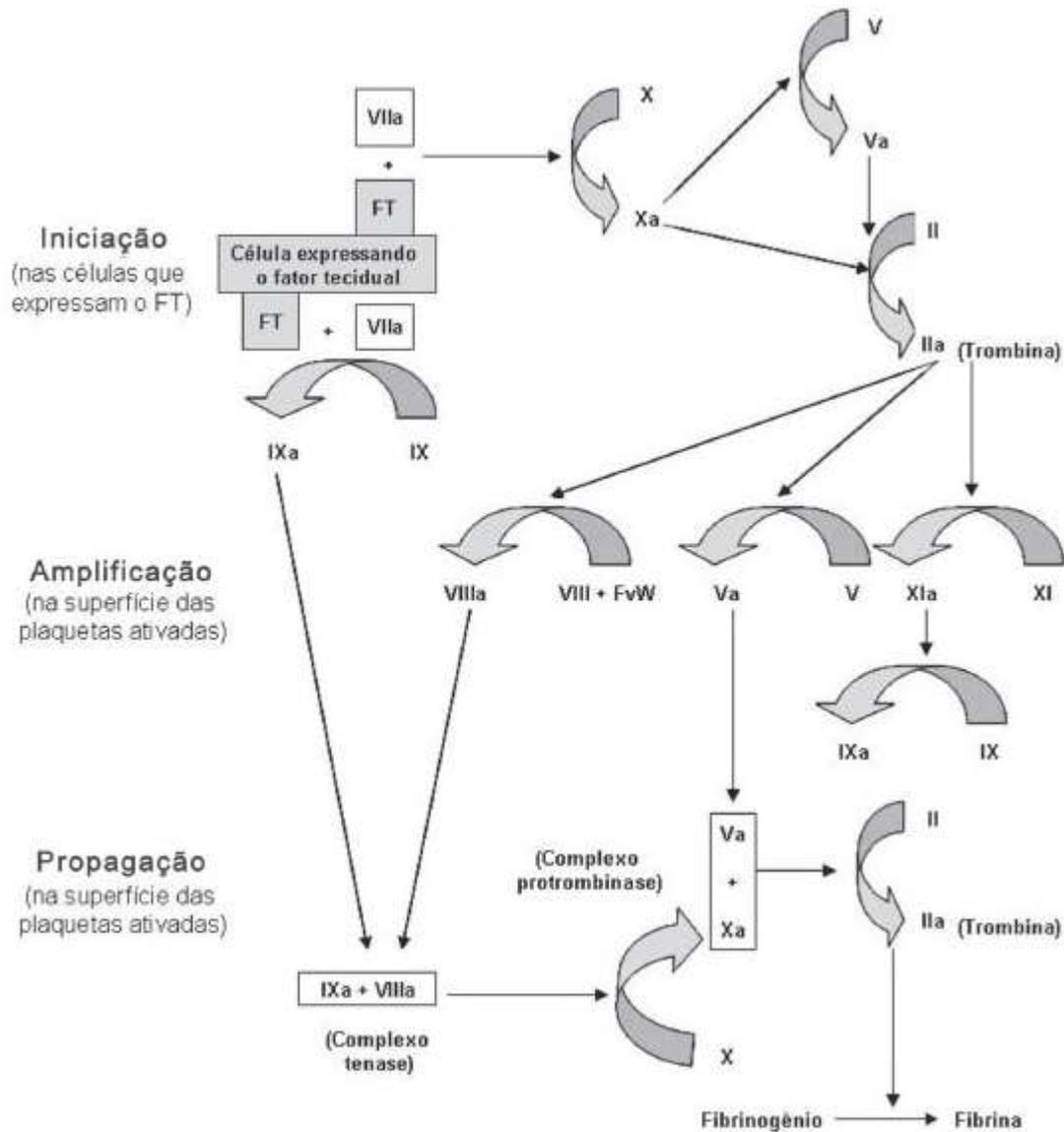


Figura 1 - Novo modelo da cascata de coagulação baseado em modelos celulares. Atualmente a coagulação é dividida em três fases: iniciação, amplificação e propagação, culminando na formação de fibrina a partir do fibrinogênio. [13]

A iniciação, classicamente referida como a via extrínseca, é iniciada em caso de dano vascular, quando o fator tecidual (FT), exposto e ativado, interage com o fator VIIa, formando um complexo FT-VIIa, complexo extrínseco Xase, que ativa os fatores IX e X. O fator Xa gera pequenas quantidades de trombina, inadequadas para formar fibrina mas com um papel fundamental na fase de ampliação, sendo o complexo FT-VIIa rapidamente inativado pelo inibidor da via do FT [9, 10, 12].

Na fase de amplificação, a trombina gerada na fase de anterior ativa os fatores VIII, V, XI e plaquetas, amplificando o processo de coagulação [9].

A fase de propagação caracteriza-se pelo recrutamento de plaquetas ativadas uma vez que estas fornecem uma superfície fosfolipídica da qual depende a formação dos complexos intrínseco Xase e protrombinase [12].

O fator XIa ativa o fator IX, formando com o fator VIIIa o complexo intrínseco Xase que ativa fator X suficiente para formar complexos com o fator Va. Forma-se assim o complexo protrombinase que gera grandes quantidades de trombina, enzima que além de ser responsável pela conversão de fibrinogénio em fibrina, ativa também o fator XIII que estabiliza o polímero de fibrina através de ligações covalentes ^[9]. Nesta fase, o coágulo formado é firme, definitivo e estável.

Quando a coagulação não está regulada, pode ocorrer a oclusão dos vasos, sendo por isso de extrema importância os mecanismos de regulação. O facto de o fluxo sanguíneo ser rápido na periferia da área danificada permite a diluição dos fatores ativados que são posteriormente removidos pelo fígado, a inibição dos fatores de coagulação e a fibrinólise, em que há dissolução do coágulo mediado por plasmina limitam o efeito da trombina à área lesada e a normalização do fluxo após reparação do dano ^[10].

3.2. Características farmacológicas e potencial de interação dos anticoagulantes orais

Tendo em conta o tipo de cirurgia, as condições do doente e hábitos de prescrição da instituição hospitalar é escolhido o tratamento adequado. Existem para este efeito anticoagulantes de uso parentérico, nomeadamente a heparina não fracionada, as heparinas de baixo peso molecular (HBPM), o fondaparinux sódico e os ACOs ^[8].

Os ACOs tradicionalmente usados na prevenção e tratamento de doenças tromboembólicas são os AVKs, donde se destacam os derivados da 4-hidroxycumarina nomeadamente a varfarina ^[14] e acenocumarol.

Os AVKs são anticoagulantes de ação indireta que inibem a enzima responsável pela interconversão entre o epóxido de vitamina K e a vitamina K reduzida, sendo que esta última funciona como cofator da enzima responsável pela carboxilação de resíduos de ácido glutâmico dos fatores de coagulação II, VII, IX e X e proteínas C e S, processo que as torna ativas e capazes de ligar o cálcio e fosfolípidos ^[14, 15].

De entre os AVKs o mais utilizado é a varfarina, mistura racémica dos dois enantiómeros S- e R-, sendo que o enantiómero S possui maior atividade anticoagulante. Enquanto o enantiómero S é metabolizado maioritariamente pela isoforma CYP2C9, o enantiómero R é maioritariamente metabolizado pelas isoenzimas CYP3A4 e ainda por CYP1A2, CYP2C9 e CYP2C19 ^[4].

Este fármaco é bastante suscetível a interações farmacológicas que podem afetar tanto a farmacocinética como a farmacodinâmica, levando ao aumento ou diminuição do efeito anticoagulante. No que toca à farmacocinética, a absorção pode ser afetada por exemplo pela colestiramina ^[14], uma resina de troca aniónica que se pode ligar a outros fármacos administrados concomitantemente, como a varfarina. Por essa razão a administração da varfarina deve ser feita uma hora antes ou quatro a seis horas depois da toma da colestiramina para evitar interferências na absorção ^[16]. Por sua vez, o metabolismo da varfarina pode ser aumentado pela carbamazepina, indutor enzimático, e diminuído pela cimetidina, inibidor enzimático com ação relevante nas isoenzimas CYP1A2 e 2C19. Em relação a interações farmacodinâmicas pode verificar-se aumento do risco de hemorragia com a toma concomitante de ácido acetilsalicílico, antiagregante plaquetar e potenciação do efeito anticoagulante por AINEs. As interações farmacológicas são mais problemáticas quando são adicionados ou eliminados fármacos com potencial para interagir ao regime posológico do doente, ou a sua dosagem é alterada uma vez que após atingida a estabilidade entre os fármacos, não deve haver problemas na sua manutenção ^[8].

O uso de suplementos dietéticos e preparações à base de plantas é um problema uma vez que estes não são testados para segurança, eficácia, necessidades posológicas ou interações com outros medicamentos, devendo por isso ser evitados por doentes medicados com varfarina ou, pelo menos, usados com precaução ^[14, 15].

Os AVKs prolongam o tempo de protrombina (TP), devendo este ser monitorizado para controlo do efeito anticoagulante recorrendo à Relação Internacional Normalizada (INR), parâmetro adotado pela Organização Mundial de Saúde (OMS) em 1982 para uniformizar esta terapêutica ^[4]. A determinação do INR deverá ser efetuada antes do início da terapêutica e posteriormente diariamente ou em dias alternados até se atingir e manter, pelo menos em dois dias consecutivos, o valor adequado. Posteriormente, a medida deve ser efetuada 2 a 3 vezes/semana, durante 1 a 2 semanas, após o que a avaliação será de 1 vez/semana e, a manter-se estável, com intervalos de 8 a 12 semanas ^[8].

O valor do INR adequado depende da indicação terapêutica para o qual está a ser administrado o AVK. Quando o valor do INR se encontra elevado o risco de hemorragia é aumentado. A normalização do INR pode ser feita interrompendo o tratamento com a varfarina e/ou administrando vitamina K, complexo concentrado de protrombina ou plasma fresco congelado, dependendo do valor de INR e do grau de sangramento e do risco de tromboembolia. É de notar que a administração da vitamina K demora algumas horas a agir e altas doses podem reduzir a resposta à terapêutica com ACOs quando o tratamento for

reiniciado ^[14]. Em casos em que o INR é subterapêutico é possível administrar HBPM a doentes com elevado risco trombogénico mas, na maioria dos casos, aumentar a dosagem de varfarina é suficiente ^[15].

O segundo teste mais usado é tempo de tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) que avalia todos os fatores de coagulação da via intrínseca, ao contrário do INR que avalia a integridade da via extrínseca ^[4].

No entanto, estes demonstram grandes limitações uma vez que têm um início de ação farmacológico lento, estreita margem terapêutica, elevada variabilidade inter-individual na relação dose-resposta, exigindo a monitorização da terapêutica, por testes laboratoriais e inúmeras interações farmacológicas com fármacos e alimentos. Estas limitações potenciaram os estudos farmacogenómicos da eficácia e toxicidade da varfarina mas também o desenvolvimento de NACOs.

Os NACOs como o dabigatrano etexilato, inibidor direto da trombina, e o rivaroxabano e o apixabano ^[15], inibidores diretos do fator Xa, atuam por ligação seletiva e reversível a um local ativo das enzimas que participam na cascata de coagulação, reduzindo o risco de complicações hemorrágicas ^[8]. Estes fármacos bloqueiam tanto a via intrínseca como a extrínseca uma vez que atuam na via comum da cascata de coagulação ^[15].

Têm elevada eficácia e segurança, apresentam uma resposta previsível que não requer o controlo laboratorial para o ajuste da dose ou controlo dos efeitos adversos e têm baixo potencial para interações medicamentosas. As suas desvantagens assentam na semivida longa, na ausência de antídoto e de provas laboratoriais de rotina para medida exata do efeito anticoagulante ^[8, 17].

Apesar de os NACOs serem menos suscetíveis de desencadear interações farmacológicas, estas também podem ocorrer, particularmente associadas ao apixabano e o rivaroxabano que são metabolizados no fígado, maioritariamente pela enzima CYP3A4 e são substratos da gp-P. Assim, fármacos que sejam fortes inibidores destas vias podem causar hemorragias graves. Por sua vez, os indutores do CYP3A4 devem ser usados com precaução, ou mesmo evitados, pelo elevado risco de diminuírem o efeito terapêutico destes anticoagulantes. Interações com inibidores fracos de ambas as vias ou de apenas uma das duas não são considerados clinicamente relevantes ^[18, 19].

O metabolismo do dabigatrano não depende das enzimas do CYP logo não é afetado por inibidores e indutores das mesmas. No entanto, trata-se de um substrato da gp-P ^[19] e, conseqüentemente, a sua coadministração com indutores ou inibidores da gp-P altera a

Análise e avaliação de interações farmacológicas identificadas em prescrições médicas dispensadas numa Farmácia Comunitária exposição sistémica do fármaco e o seu efeito terapêutico, sendo, por isso, aconselhado evitar a administração concomitante dos dois fármacos, ou tomar as precauções devidas^[18].

Contrariamente aos AVKs, as interações entre alimentos e os NACOs são mínimas.

4. Resultados e Discussão

O objetivo principal da presente monografia consistiu na identificação e posterior avaliação de interações farmacológicas em prescrição médicas de ACOs dispensadas na farmácia comunitária. Para este efeito foi procedida a recolha das prescrições médica de acenocumarol, varfarina, dabigatrano etexilato, rivaroxabano e apixabano, nas suas diversas dosagens, no período compreendido entre o dia 1 de maio e o dia 17 de julho de 2015, na Farmácia Isabel Folhas em Coimbra, recorrendo ao sistema informático Sifarma 2000®.

Assim, foram analisadas prescrições médicas cedidas a 107 doentes, em que o número médio de medicamentos tomados por cada doente foi de 4 medicamentos (3,7 em homens e 4,4 em mulheres), incluindo medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) e medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) (Anexo I).

O medicamento do grupo dos ACOs mais prescrito foi a varfarina, correspondendo a um total de 36 doentes (33,64%), seguida do dabigatrano etexilato (30,84%), rivaroxabano (28,04%) e apixabano (6,54%), sendo o fármaco menos prescrito o acenocumarol (1,87%), como se pode verificar na Figura 2.

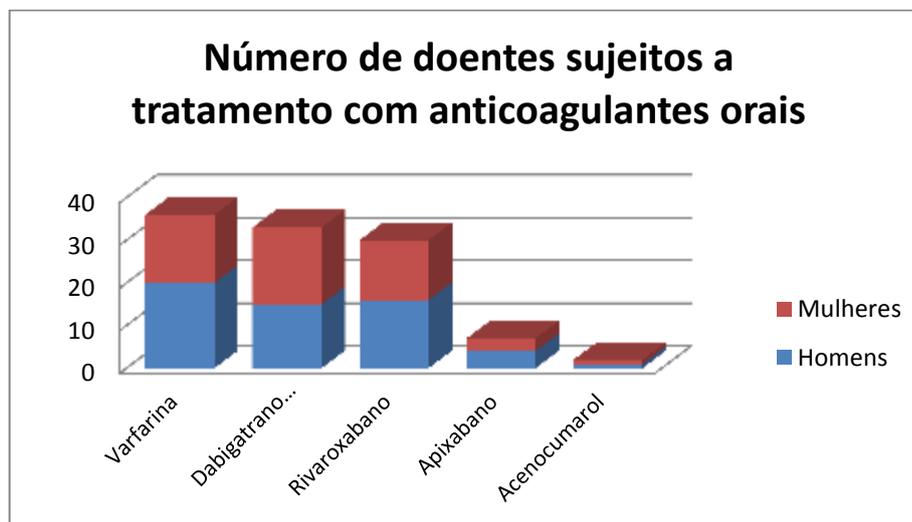


Figura 2 - Número de doentes sujeitos a determinada terapêutica anticoagulante. Dados recolhidos na farmácia comunitária durante o período de 1 de maio a 17 de julho de 2015.

Para identificação e classificação das interações farmacológicas, recorreu-se ao site www.drugs.com. A análise das interações respeitantes à prescrição de acenocumarol foi realizada tendo como base informação científica uma vez que este fármaco não se encontra

Análise e avaliação de interações farmacológicas identificadas em prescrições médicas dispensadas numa Farmácia Comunitária comercializado nos Estados Unidos da América não sendo possível utilizar o site supracitado.

Foram identificadas, no total, 52 interações farmacológicas, detetadas quer em medicamentos prescritos na mesma receita, quer em medicamentos cedidos em vendas nas quais o doente adquiriu ACOs. Estas interações foram classificadas de acordo com o seu grau de severidade (Anexo 2), entre as quais apenas 15 interações foram classificadas como ligeiras (28,85%), e, apesar da maioria das interações ser moderadas (30 interações, 57,69%), ainda foram detetadas 7 interações graves (13,46%).

O maior número de possíveis interações farmacológicas detetadas está associado à prescrição de varfarina, sendo-lhe atribuídas 4 das 7 interações graves detetadas, assim como 17 das interações moderadas e 11 das interações leves, correspondendo sempre a mais de 50% do total detetado (Figura 3).

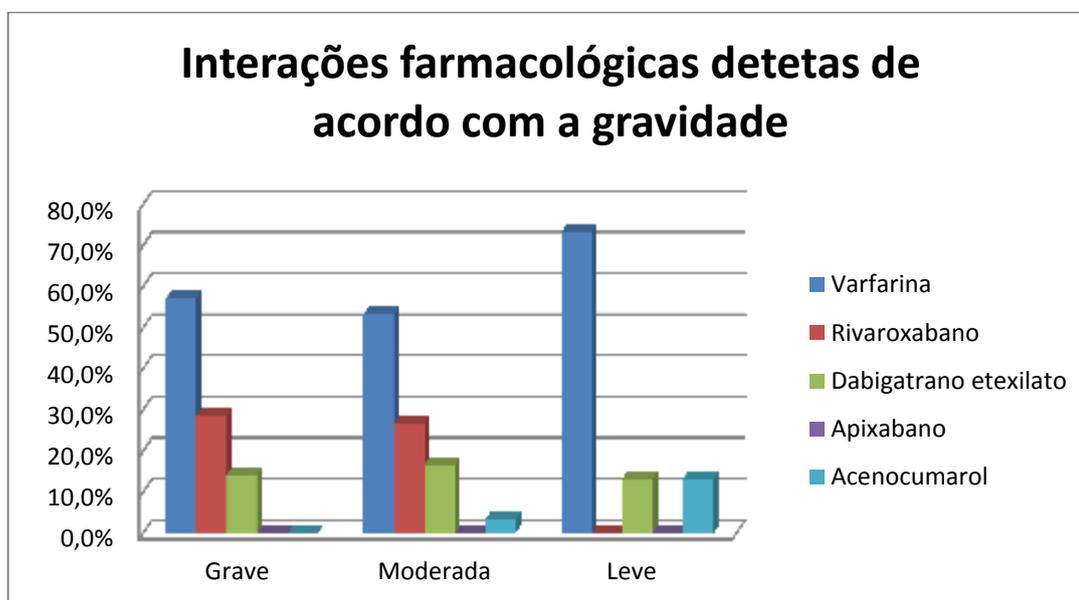


Figura 3 - Interações farmacológicas detetadas de acordo com a gravidade. Percentagem de interações farmacológicas detetadas (graves, moderadas e leves) para cada fármaco em análise.

4.1. Interações farmacológicas graves

Uma vez que a interações graves se associa uma necessidade acrescida de intervenção médica ou maior risco de morte, é de extrema importância estar alerta para este tipo de interações. Assim, devido à sua relevância clínica, são pormenorizadamente descritos nesta secção os pares de interações graves identificados.

Rivaroxabano/Varfarina e Clopidogrel

A Síndrome Coronária Aguda (SCA) resulta da quebra de placas ateroscleróticas que, envolvendo a agregação plaquetária e a ativação da cascata de coagulação, podem levar a completa ou parcial oclusão vascular. Assim, a prevenção de acontecimentos aterotrombóticos após SCA implica uma dupla terapia antiagregante plaquetária à qual pode ser adicionado um agente anticoagulante, neste caso o AVK varfarina, ou o NACO rivaroxabano [20].

KUBITZA et al. [20] desenhou um estudo de fase I com o objetivo de investigar o efeito da coadministração de rivaroxabano e clopidogrel no tempo de hemorragia (TH) e na agregação plaquetária, e o potencial efeito do clopidogrel na segurança, tolerabilidade, farmacodinâmica e farmacocinética do rivaroxabano e vice-versa. Apesar dos parâmetros farmacodinâmicos (efeitos na atividade do fator Xa, TP, TTPa e HepTest® que mede a heparina do plasma humano) e farmacocinéticos (área sob a curva de concentração *versus* tempo, concentração plasmática máxima e tempo de semivida) não terem sofrido alterações, concluiu-se que a coadministração de rivaroxabano e clopidogrel aumenta o TH em relação a quando é administrado apenas um dos fármacos, sendo significativamente prolongado em um terço da população. Este facto pode resultar dos efeitos aditivos de ambos os fármacos sobre a agregação plaquetária e cascata de coagulação. Estes dados foram confirmados por estudos de fase II e fase III [20], tendo-se concluído que, apesar do aumento do risco de hemorragia num subgrupo de doentes [21], o risco de morte por causas cardiovasculares, enfarte do miocárdio ou acidente vascular cerebral é reduzido.

À semelhança do rivaroxabano, também a varfarina pode ser administrada recorrendo a uma terapia tripla, associada a agentes antiagregante plaquetários, especificamente o ácido acetilsalicílico (AAS) e o clopidogrel, sendo que o risco de hemorragia é aumentado.

Na pesquisa de interações farmacológicas realizadas neste trabalho, detetou-se uma prescrição com o par varfarina e clopidogrel e outra prescrição com o par rivaroxabano e clopidogrel. Como ambos os pares foram detetados na mesma prescrição médica pode inferir-se que a terapêutica foi prescrita de forma consciente e tendo em conta os riscos associados, estes medicamentos devem ser cedidos pelo farmacêutico alertando o doente para eventuais sinais de reações adversas.

O facto de não ter sido detetada a interação entre o AAS e a varfarina ou rivaroxabano não significa que os doentes em questão não estejam sujeitos a terapêutica tripla, uma vez que o curto período do estudo, assim como a possibilidade de o doente ter

adquirido o medicamento em questão em qualquer outra farmácia comunitária, pode levar a que não tenha sido possível de a detetar.

Varfarina /Dabigatrano etexilato e ibuprofeno

O ibuprofeno, cujas principais indicações terapêuticas incluem o alívio da dor e da inflamação em doenças reumáticas e outras afeções músculo-esqueléticas, é um AINE derivado do ácido propiónico ao qual é associado um risco de hemorragia digestiva por irritação da mucosa gastrointestinal, que pode ser agravado em doentes sujeitos a terapia anticoagulante [4, 8].

O facto de o ibuprofeno apresentar atividade antiagregante plaquetária com consequente aumento do TH, aliado à sua toxicidade gastrointestinal, aumenta o risco de hemorragia em doentes sujeitos a tratamentos anticoagulantes. Apesar de não ser clinicamente relevante quando isolado, o deslocamento dos ACOs das proteínas plasmáticas também pode contribuir para a interação [4]. Para além disso, o ibuprofeno é substrato da isoenzima CYP2C9, responsável pelo metabolismo da varfarina, sendo provável que este fique diminuído em indivíduos coadministrados com ibuprofeno e em indivíduos com o fenótipo de metabolizadores lentos, aumentando consequentemente o INR [4].

No que diz respeito à interação com o dabigatrano etexilato, e tendo em conta o que consta no resumo das características do medicamento (RCM), a associação com o ibuprofeno torna-se crítica quando em tratamentos crónicos, aumentando o risco de hemorragia em 50%, podendo ser administrado inibidores da bomba de protões (IBPs) para a sua prevenção. Neste caso, a monitorização clínica deve ser rigorosa, procurando sinais de hemorragia ou anemia [22].

Cada um dos pares de interações foi detetado uma única vez, mas enquanto a interação entre a varfarina e ibuprofeno foi detetada na mesma prescrição, o par dabigatrano etexilato e ibuprofeno foram detetados em receitas diferentes. Neste caso, o farmacêutico deve ter o cuidado de verificar se os dois medicamentos foram prescritos pelo mesmo médico, e caso não se verificasse, perguntar ao doente se o médico que prescreveu o ibuprofeno estava informado acerca do seu regime terapêutico, assegurando que a prescrição foi realizada analisando toda a informação relevante. Nos casos clínicos particulares, o ibuprofeno foi prescrito na sua dosagem máxima, 600 mg, sendo um MSRM. É de notar que este princípio ativo, na sua dosagem mais baixa, 200 mg, é um MNSRM, devendo a sua cedência ser feita com precaução, como refere no RCM [23].

Varfarina e amiodarona

A amiodarona é um fármaco usado no tratamento de arritmias, classificado como prolongador da repolarização.

Sendo a varfarina metabolizada pelos CYP2C9, 3A4 e 1A2 e estes inibidos pela amiodarona e pelo seu metabolito ativo, o metabolismo da varfarina está, assim, diminuído, aumentando, conseqüentemente, a concentração de ACO disponível no plasma ^[4]. Para além disto, o deslocamento da varfarina do local de ligação às proteínas plasmáticas pela amiodarona contribui também para o aumento da fração livre da varfarina ^[24].

Clinicamente, quando são coadministrados estes dois fármacos, pode verificar-se um aumento do INR nas primeiras 12 semanas do tratamento, sendo aconselhada a monitorização intensa deste parâmetro. Após as 12 semanas, e com ajustes da dose de varfarina para atingir o valor de INR desejável, normalmente compreendido entre 2 e 3, este estabiliza não sendo necessária a sua monitorização tão frequentemente ^[24]. A interação é máxima entre as 2 e 7 semanas de tratamento, e pode persistir bastante tempo após cessão do tratamento com o antiarrítmico ^[4].

Este par de fármacos foi detetado uma vez, estando cada fármaco prescrito em receitas diferentes, devendo o farmacêutico proceder do mesmo modo como o referido para o par dabigatrano etexilato e varfarina. É importante o farmacêutico garantir, no início do regime terapêutico que implique a administração concomitante dos dois fármacos, que o doente está informado acerca dos riscos e alerta a possíveis sinais de hemorragia.

Varfarina e levofloxacina

A levofloxacina é um medicamento antibacteriano pertencente ao grupo das quinolonas, com amplo espectro de atividade contra vários micro-organismos Gram+ e Gram- ^[8]. Vários estudos demonstram que a interação entre a levofloxacina e a varfarina aumenta o INR do doente, e, conseqüentemente, o risco de hemorragia, havendo normalização do parâmetro aquando do término do tratamento com o antibiótico. Provavelmente, o aumento no INR registado está associado não só a fatores relacionados com a infeção, mas também à inibição do CYP2C9 pela quinolona, ao deslocamento da varfarina do local de ligação às proteínas plasmáticas e à redução de bactérias produtoras de vitamina K por mecanismos mediados pela levofloxacina ^[4, 25].

O médico prescritor deve estar informado acerca do regime terapêutico do doente e alerta para esta interação, o que pode não se verificar uma vez que os fármacos se

Análise e avaliação de interações farmacológicas identificadas em prescrições médicas dispensadas numa Farmácia Comunitária encontram em receitas diferentes. É aconselhado optar por um agente antibacteriano mais seguro e, em casos em que isso não é possível, é indicada monitorização mais frequente.

Rivaroxabano e apixabano

O rivaroxabano e o apixabano são dois NACOs que têm o mesmo mecanismo de ação, ambos inibem o fator Xa da cadeia de coagulação. Tendo em conta este facto, é implícito que a sua coadministração seja contraindicada devido ao elevado risco de hemorragia.

A alteração do regime terapêutico do doente em estudo pode ter sido o motivo da deteção desta interação grave, suportado pelo facto de, na venda seguinte, apenas ter sido cedido o apixabano. O papel do farmacêutico é muito importante nesta situação uma vez que deve garantir que o doente está informado da alteração do regime terapêutico, que os dois medicamentos são para o mesmo efeito e por isso não pode iniciar a toma do apixabano enquanto estiver a tomar rivaroxabano, alertando para os perigos que a coadministração implica. Para se certificar de que não há risco de toma concomitante, o farmacêutico deve aconselhar o doente a não adquirir o novo medicamento naquele momento, mas sim quando estiver prestes a terminar o tratamento com rivaroxabano.

4.2. Interações farmacológicas moderadas

Tendo em conta que interações farmacológicas moderadas não demonstram perigo iminente para o doente mas podem agravar o seu estado de saúde, podendo ser necessário reajustar a terapêutica, a sua análise será uma abordagem geral, com foco especial no papel do farmacêutico.

A interação farmacológica entre IBPs (pantoprazol, omeprazol, rabeprazol e esomeprazol) e ACOs, particularmente o dabigatrano etexilato e a varfarina, é a interação mais frequente, tendo sido identificada em 14 doentes (13,09%), dos quais 4 tomam dabigatrano etexilato (3,74%) e 10 varfarina (9,35%).

A interação entre o omeprazol e a varfarina torna-se clinicamente relevante em indivíduos metabolizadores lentos, com alterações genéticas isoenzima CYP2C19, responsável pelo metabolismo do omeprazol. Uma vez que o omeprazol inibe parcialmente a via de metabolização da R-varfarina, a diminuição no seu metabolismo pode levar a aumento da concentração do isómero em questão ^[4]. O potencial para interações farmacocinéticas de

outros IBPs é considerado menor do que o do omeprazol, apesar de haver casos isolados reportados [4].

Em relação ao dabigatrano etexilato, verificou-se uma diminuição de aproximadamente 30% na área sob a curva da concentração plasmática *versus* tempo quando foi coadministrado pantoprazol, mas ensaios clínicos mostraram que a eficácia dos tratamentos não é reduzida [22].

Outra interação que surgiu frequentemente ao longo deste trabalho, afetando um total de 9 doentes (8,41%), foi a interação entre os ACOs, rivaroxabano e varfarina, e os inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS) e a interação entre varfarina e os inibidores seletivos da recaptção de serotonina e noradrenalina (ISRSN). A serotonina é um agonista solúvel das plaquetas, participando na sua ativação aquando da agregação plaquetária [9]. Os ISRS e ISRSN levam a uma diminuição da serotonina existente nas plaquetas, com consequente diminuição na agregação plaquetária e alteração na hemóstase, levando a aumento do TH [26]. Assim, a sua prescrição deve ser feita com precaução, em casos de tratamento com ACOs.

É relevante referir que enquanto a interação entre o antiarrítmico amiodarona e a varfarina é classificada como grave, se se tratar de um NACO, neste caso o rivaroxabano, a associação mostra-se mais segura sendo a interação classificada como moderada. Os prescritores devem ter presente esta situação podendo ser necessário reconsiderar a terapêutica anticoagulante em casos de tratamento com amiodarona, evitando riscos acrescidos para o doente.

Outras interações farmacológicas moderadas surgiram pontualmente como a interação entre o rivaroxabano e o agente antibacteriano claritromicina (1 doente) e o diltiazem (1 doente), um antiarrítmico bloqueador da entrada do cálcio. A claritromicina é um inibidor potente da isoensima CYP3A4 e ambos são inibidores da gp-P, o que pode levar a aumento da concentração plasmática de rivaroxabano, crescendo o risco hemorrágico, apesar de não ser uma interação clinicamente relevante [21].

Tendo em consideração que o dabigatrano etexilato é substrato da gp-P e esta é inibida pela espironolactona, assim como o seu efeito diurético que leva à concentração dos fatores de coagulação, é de esperar que esta interação aumente a concentração do ACO no sangue [4].

Quando é analisada a prescrição de AVKs são identificadas 17 interações moderadas diferentes, algumas das quais analisadas anteriormente, sendo comum o facto de poderem

aumentar o risco de hemorragia. Foram detetadas também as interações entre o acenocumarol e rosuvastatina e a varfarina e rosuvastatina, levotiroxina, alopurinol, etoricoxib, tramadol, glucosamina, vitamina E.

As interações farmacológicas moderadas não são clinicamente significantes, não sendo necessário que os medicamentos em questão não sejam cedidos pelo farmacêutico, mas devem ser prestados os devidos esclarecimentos ao doente e reforçar o alerta para possíveis reações adversas que podem ocorrer.

4.3. Interações farmacológicas ligeiras

A interação farmacológica ligeira mais frequentemente detetada foi a que resulta da toma de estatinas, atorvastatina (10 doentes, 9,35%) e pravastatina (1 doente, 0,93%), por doentes sujeitos a terapêutica anticoagulante, com dabigatranato etexilato, varfarina e acenocumarol, afetando um total de 11 doentes (10,28%). Os poucos dados que existem sugerem que a associação entre estes fármacos não é relevante e não exige monitorização clínica reforçada ^[4].

A coadministração de ACOs e diuréticos (furosemida, espironolactona, hidroclorotiazia e indapamida) foi detetada em 15 doentes (14,02%). A diurese excessiva pode levar aumento da concentração plasmática dos fatores de coagulação, favorecendo a coagulação, com conseqüente diminuição do efeito hipoprotrombinémico da varfarina ^[4]. É relevante salientar que a interação entre a espironolactona e o dabigatranato etexilato já referida anteriormente é classificada como moderada, uma vez que o mecanismo de interação com o NACO assenta na inibição da gp-P, que não é pertinente quando se trata de interação com varfarina.

Outras interações farmacológicas leves surgiram pontualmente durante a análise das prescrições, nomeadamente entre o dabigatranato etexilato e o agente antibacteriano claritromicina, assim como entre a varfarina e o clorodiazepóxido e brometo de clidínio e a vitamina C.

De um modo geral, as interações farmacológicas leves não provocam efeitos clinicamente significantes, não obrigando a alterações da terapêutica, podendo ser feita a sua cedência por parte do farmacêutico. No entanto, é necessário ter sempre em atenção cada doente, e o seu estado de saúde, devendo estar alerta para qualquer sinal que o tratamento possa estar comprometido.

4.4. Interações farmacológicas entre ACOs e MNSRM

Quando se fala em MNSRM, o papel do farmacêutico é crucial uma vez que lhe cabe analisar a situação do doente e decidir, em conformidade com a informação de que dispõe, se é aconselhável a sua cedência ou se há opções mais seguras. Na análise de dados realizada para este trabalho foram cedidos 10 MNSRM, aos quais foram associadas 2 interações farmacológicas nomeadamente entre a varfarina e paracetamol (leve) e a varfarina e bioflavonoides (moderada) (Anexo I). Torna-se interessante de referir que as interações com MNSRM foram detetadas apenas com varfarina.

A interação entre o MNSRM cujo princípio ativo são bioflavonoides (90% diosmina e 10% de flavonoides expressos em hesperidina) e a varfarina assenta no facto de que a diosmina tem uma ação antiagregante plaquetária ^[27], que altera a hemóstase, sendo a coadministração com o ACO desaconselhada. No RCM do medicamento em questão é referido que não foram realizados estudos de interações, refletindo a falta de informação acerca deste par, devendo a sua cedência ser feita com precaução ^[28].

É particularmente importante que os profissionais de saúde, especialmente os farmacêuticos, estejam alerta para a interação farmacológica leve entre a varfarina e o paracetamol, por exemplo, detetada em 5 doentes (4,67%), uma vez que este é um MNSRM, para a dosagem de 500 mg, devendo o doente ser questionado acerca do seu regime terapêutico no momento da cedência. Também o doente deve estar ciente da mesma uma vez que pode adquirir o fármaco em qualquer parafarmácia, junto de pessoas que não têm conhecimentos para fazer o aconselhamento adequado. Este facto aplica-se também a fármacos como o ibuprofeno e o esomeprazol, que dependendo de dosagens ou de número de unidades, pode ser classificado como MSRM ou MNSRM.

A interação entre a varfarina e substâncias que contenham, por exemplo, extrato de *Ginkgo biloba*, glucosamina e vitamina E, devem ser tidas em conta uma vez que estas interações foram detetadas em MSRM mas são substâncias presentes em produtos de venda livre. Uma interação comum a três dos ACOs em estudo, varfarina (1 doente 0,93%), rivaroxabano (1 doente, 0,93%) e dabigatran etexilato (2 doentes, 1,87%), é a interação com o extrato de *Ginkgo biloba*, um agente vasodilatador usado no tratamento sintomático das alterações das funções cognitivas, apesar de a sua utilização não ser recomendada por falta de confirmação de dados científicos e pela dificuldade em assegurar que os extratos possuem os princípios ativos estudados ^[8]. Apesar do estudo realizado em 2002 por JIANG

Análise e avaliação de interações farmacológicas identificadas em prescrições médicas dispensadas numa Farmácia Comunitária et al ^[29] ter concluído que não ocorrem alterações na farmacocinética da varfarina, a alteração da extensão da ligação às proteínas plasmáticas não é significativa e que o INR e a agregação plaquetária não são afetados quando é tomado extrato de *Ginkgo biloba*, o facto de o estudo ter sido levado a cabo em apenas 12 doentes, que poderá não ser representativo da população, pode inviabilizar os resultados. Assim, a atenção deve ser redobrada quando estamos perante esta associação, sendo mais uma vez o papel do farmacêutico essencial.

5. Conclusões

Os ACOs são um grupo farmacológico prescritos em larga escala e suscetíveis de sofrer várias interações farmacológicas, sendo os AVKs, como a varfarina e o acenocumarol, os fármacos mais afetados, devendo a terapêutica ser monitorizada recorrendo a parâmetros bioquímicos como o INR. Os NACOs, rivaroxabano, apixabano e dabigatranato etexilato, surgiram da necessidade de tratamentos mais eficazes, mais seguros e práticos, os quais não exigissem monitorização bioquímica da terapêutica.

Nesta monografia foi feita a análise de prescrições de ACOs e posterior avaliação das interações farmacológicas identificadas, classificando-as de acordo com a sua gravidade. No total, foram detetadas 52 interações (7 graves, 30 moderadas e 16 leves), sendo que 61,54% do total de interações foi detetada na análise de prescrições de varfarina. Estes dados vão de encontro ao supracitado em relação à sua elevada suscetibilidade para sofrer interações com outros fármacos. Além disso, a população de doentes a realizar tratamento com varfarina é mais significativa, permitindo assim a identificação de mais interações.

Não foram detetadas possíveis interações farmacológicas na prescrição de apixabano, podendo este facto dever-se à pequena amostra obtida, apenas 9 doentes, e ao facto de este medicamento ter sido o último dos NACOs a ser aprovado, o que pode justificar a sua ainda fraca aceitação por parte dos prescritores.

O papel do farmacêutico revela-se bastante importante aquando da dispensa de medicamentos anticoagulantes, atuando na consciencialização para os riscos da terapêutica e na sua minimização para a saúde do doente. O farmacêutico deve estar alerta para as possíveis interações farmacológicas, assegurando que a dispensa de MSRM é segura, e atuando especialmente na cedência de MNSRM e de suplementos para que esta seja feita com as devidas precauções, após análise do caso do doente, e tendo em conta todos os constituintes do medicamento/suplemento. Deve também atuar na consciencialização do doente uma vez que os MNSRM e suplementos podem ser adquiridos parafarmácias e superfícies comerciais, onde os devidos cuidados podem não ser tomados. O farmacêutico e o próprio doente devem também estar alerta para sinais de falhas do tratamento, como hematomas, que refletem o risco de hemorragia.

6. Referências Bibliográficas

1. BHAGAVATHULA, A.S., BERHANIE, A., TIGISTU, H., ABRAHAM, Y., GETACHEW, Y., KHAN, T.M., e UNAKAL, C., *Prevalence of potential drug-drug interactions among internal medicine ward in University of Gondar Teaching Hospital, Ethiopia*. *Asian Pac J Trop Biomed*, 4 (2014) S204-8.
2. SNYDER, B.D., POLASEK, T.M., e DOOGUE, M.P., *Drug interactions: principles and practice*. *Aust Prescr*, 35 (2012) 85-88.
3. GRIFFIN, J.P. e D'ARCY, P.F., *A Manual of Adverse Drug Interactions*, 5th ed., 1997, Netherlands: Elsevier.
4. STOCKLEY, I.H., *Stockley's Drug Interactions*, 8th ed, 2008, London: Pharmaceutical Press.
5. PALLERIA, C., DI PAOLO, A., GIOFRE, C., CAGLIOTI, C., LEUZZI, G., SINISCALCHI, A., DE SARRO, G., e GALLELLI, L., *Pharmacokinetic drug-drug interaction and their implication in clinical management*. *J Res Med Sci*, 18 (2013) 601-10.
6. RODRIGUES, A.D., *Drug-Drug Interactions*, 2nd ed., 2008, New York: Informa Healthcare.
7. The American Heritage dictionary, disponível em <https://www.ahdictionary.com/>, última consulta: 27/08/2015.
8. Prontuário Terapêutico Online, disponível em <https://www.infarmed.pt/prontuario/index.php>, última consulta: 26/08/2015.
9. VERSTEEG, H.H., HEEMSKERK, J.W., LEVI, M., e REITSMA, P.H., *New fundamentals in hemostasis*. *Physiol Rev*, 93 (2013) 327-58.
10. HOFFBRAND, A.V. e MOSS, P.A.H., *Essential Haematology*, 6th, 2011, Wiley-Blackwell.
11. JACKSON, S.P., *The growing complexity of platelet aggregation*. *Blood*, 109 (2007) 5087-95.
12. WILSON, M.R. e T. , R.C., *Hemostasis and Anticoagulants*. (2014) 479-496.
13. FERREIRA, C.N., SOUSA, M.O., DUSSE, L.M.S., e CARVALHO, M.G., *O novo modelo da cascata de coagulação baseado nas superfícies celulares e suas implicações*. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, 32 (2010) 416-421.
14. Varfine, *Resumo das Características do Medicamento*, disponível em http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=9007&tipo_doc=rcm, última consulta: 04/09/2015.

15. KITCHENS, C.S., KONKLE, B., e KESSLER, C.M., *Consultative Hemostasis and Thrombosis*, 2013, Elsevier: Philadelphia.
16. Quantalan, Resumo das Características do Medicamento, disponível em http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=7298&tipo_doc=rm, última consulta: 07/09/2015.
17. Comunicações dirigidas aos profissionais de saúde, Infarmed, disponível em http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/FARMACOVIGILANCIA/INFORMACAO_SEGURANCA/CARTAS_PROFISIONAIS/Tab/Pradaxa_dabigatrano%20etexilato_Eliquis_apixabano_Xarelto_rivaroxabano_versao_final_30082013.pdf, última consulta: 25/07/2015.
18. ROSS, P.A., WELLMAN, J.C., e STREIFF, M.B., *Drug-Drug Interactions with Anticoagulants and Antiplatelets*. Hospital Medicine Clinics, 2 (2013) e130-e141.
19. LEVY, J.H., SPYROPOULOS, A.C., SAMAMA, C.M., e DOUKETIS, J., *Direct oral anticoagulants: new drugs and new concepts*. JACC Cardiovasc Interv, 7 (2014) 1333-51.
20. KUBITZA, D., BECKA, M., MUCK, W., e SCHWERS, S., *Effect of co-administration of rivaroxaban and clopidogrel on bleeding time, pharmacodynamics and pharmacokinetics: a phase I study*. Pharmaceuticals (Basel), 5 (2012) 279-96.
21. Xarelto, Product Information, disponível em <http://www.bayerresources.com.au/resources/uploads/PI/file9466.pdf>, última consulta: 02/09/2015.
22. Pradaxa, Resumo das Características do Medicamento, disponível em http://vte.dabigatrano.com.pt/content/dam/internet/pm/spaf/pt_PT/documents/RCM-PT.pdf, última consulta: 01/09/2015.
23. Brufen 200 mg, Resumo das Características do Medicamento, disponível em http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=1257&tipo_doc=rcm, última consulta: 01/09/2015.
24. LU, Y., WON, K.A., NELSON, B.J., QI, D., RAUSCH, D.J., e ASINGER, R.W., *Characteristics of the amiodarone-warfarin interaction during long-term follow-up*. Am J Health Syst Pharm, 65 (2008) 947-52.
25. ORFILA, G.M., GARCIA, B.G., BADOSA, E.L., BADIA, M.P., MARTINEZ, C.R., e MASANES, R.J., *Retrospective assessment of potential interaction between levofloxacin and warfarin*. Pharm World Sci, 31 (2009) 224-9.
26. YUAN, Y., TSOI, K., e HUNT, R.H., *Selective serotonin reuptake inhibitors and risk of upper GI bleeding: confusion or confounding?* Am J Med, 119 (2006) 719-27.

27. MCGREGOR, L., BELLANGEON, M., CHIGNIER, E., LEROND, L., ROUSSELLE, C., e MCGREGOR, J.L., *Effect of a micronized purified flavonoid fraction on in vivo platelet functions in the rat*. Thromb Res, 94 (1999) 235-40.
28. Daflon 500, Resumo das Características do Medicamento, disponível em http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=51743&tipo_doc=fi, última consulta: 07/09/2015.
29. JIANG, X., WILLIAMS, K.M., LIAUW, W.S., AMMIT, A.J., ROUFOGALIS, B.D., DUKE, C.C., DAY, R.O., e MCLACHLAN, A.J., *Effect of ginkgo and ginger on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in healthy subjects*. Br J Clin Pharmacol, 59 (2005) 425-32.

Anexo I – Análise de dados recolhidos.

	Terapêutica anticoagulante				
	Varfarina	Dabigatrano etexilato	Rivaroxabano	Apixabano	Acenocumarol
Nº de doentes (Frequência relativa %)	36 (33,64%)	33 (30,84%)	30 (28,04%)	7 (6,54%)	2 (1,87%)
Nº total médio de medicamentos administrados (valor mínimo – valor máximo)	4,58 (1 – 10)	3,64 (1 – 12)	4,47 (1 – 16)	1,85 (1 – 5)	4,5 (3 – 6)
Nº médio de MSRM administrados (valor mínimo – valor máximo)	4,50 (1 – 10)	3,52 (1 – 10)	4,47 (1 – 16)	1,85 (1 – 5)	4 (2 – 6)
Nº médio de MNSRM administrados (valor mínimo – valor máximo)	0,08 (0 – 1)	0,12 (0 – 2)	0,07 (0 – 1)	0	0,50 (0 – 1)
Nº de Interações medicamentosas detetadas (% relativa)	31 (59,62%)	10 (19,23%)	8 (15,38%)	0 (0%)	3 (5,80%)
Nº de Interações medicamentosas detetadas com MSRM (% relativa)	29 (55,77%)	10 (19,23%)	8 (15,38%)	0 (0%)	3 (5,77%)
Nº de Interações medicamentosas detetadas com MNSRM (% relativa)	2 (3,85%)	0	0	0	0

Anexo 2 – Interações farmacológicas detetadas.

ACO	Fármaco coadministrado	Nº de doentes	Classificação da interação
Varfarina	Amiodarona	2	Grave
	Clopidogrel	1	Grave
	Ibuprofeno	1	Grave
	Levofloxacina	1	Grave
	Pantoprazol	5	Moderada
	Omeprazol	3	Moderada
	Rosuvastatina	3	Moderada
	Levotiroxina	2	Moderada
	Alopurinol	1	Moderada
	Duloxetina	1	Moderada
	Esomeprazol	1	Moderada
	Etoricoxib	1	Moderada
	Fluoxetina	1	Moderada
	Fração flavonóica purificada micronizada	1	Moderada
	<i>Ginkgo biloba</i>	1	Moderada
	Glucosamina	1	Moderada
	Rabeprazol	1	Moderada
	Tramadol	1	Moderada
	Venlafaxina	1	Moderada
	Vitamina E	1	Moderada
	Furosemida	6	Leve
	Paracetamol	5	Leve
	Atorvastatina	3	Leve
	Espironolactona	3	Leve
	Losartan + Hidroclorotiazida	2	Leve
	Pravastatina	2	Leve
	Candesartan+ Hidroclorotiazida	1	Leve
	Clordiazepóxido + Brometo de clidínio	1	Leve
	Indapamida	1	Leve
	Irbesartan + Hidroclorotiazida	1	Leve
Vitamina C	1	Leve	

Rivaroxabano	Clopidogrel	1	Grave
	Apixabano	1	Grave
	Amiodarone	2	Moderada
	Escitalopram	2	Moderada
	Fluoxetina	2	Moderada
	Claritromicina	1	Moderada
	Diltiazem	1	Moderada
	<i>Ginkgo biloba</i>	1	Moderada
	Paroxetina	1	Moderada
	Sertralina	1	Moderada
Dabigatran etexilato	Ibuprofeno	1	Grave
	Espironolactona	2	Moderada
	<i>Ginkgo biloba</i>	2	Moderada
	Pantoprazol	2	Moderada
	Rabeprazol	2	Moderada
	Sertralina	1	Moderada
	Atorvastatina	6	Leve
	Claritromicina	1	Leve
Acenocumarol	Rosuvastatina	1	Moderada
	Atorvastatina	1	Leve
	Furosemida	1	Leve