



Patrícia Medeiros de Souza
Organizadora

Farmacologia Clínica

Textos Informativos

Brasília, DF
2017

Organizadora:

Patrícia Medeiros de Souza

Colaboradores:

Adriane Dallanora
Aiessa Balest
Andrezza Santos
Angélica Pires Lucas
Anna Rayk Guimarães
Bezerra
Antionielle Vieira
Monclaro
Bárbara de Oliveira
Mariquito
Bruna Rafaela Bezerra
Gomes
Chijioke Kevin
ObikeAjuluOkeke
Clarisse Danielli Silva
Albergaria
Dafny Oliveira de Matos
Etienne Santos
Felipe Ferreira
Felipe Pinheiro
Felipe Sousa Bandeira
Gabriela Cabral Melo
Netto
Gleice Rocha Ferreira
Borges
Glivia Silva de Santana
Glice Kelli
Inaê Aquino
Jaqueline de Oliveira
Pinto Araújo
Jessica Ferreira
Jéssica Lucena de Oliveira
João Carlos Sousa Maciel

João Gabriel Araújo
Almeida
José Bernardo De Souza
Júlia Dantas
Juliana Carvalho Rocha
Alves Da Silva
Juliana de Freitas Ferreira
Juliana Kelly Barbosa de
Andrade
Kaian Amorim Teles
Laisa Cherubin De
Almeida
Laise Ananias de Morais
Larissa Araújo
Laurenio Sergio
Leandro Pereira Ribeiro
Neto
Letícia da Costa D'Oliveira
Ludmila Alvim Gomes
Pinho
Maiane Araújo
Maísa Raposo Pereira de
Araújo
Manuella De Carvalho
Capparelli Santa Maria
Márcia Gabriela Fiusa
Martins da Silva
Márcia Taís Souza
Marcus Túlio da Silva
Maria Luiza Mendes
Moreira Franco
Mariana Duarte David
Ladeia
Mariza Bahiano Silva

Santos
Miriam Braga Inácio
Nadja Lobato
Nana Marina Moreno dos
Santos
Nathalia Lobão Barroso de
Souza
Nidgia Ramonne
Pedro André Carvalho de
Alcântara
Priscila dos Santos
Dorneles
Priscilla Azevedo
Raissa Moraes
Raphael Santana
Renata Dantas Machado
Rildo Costa Farias
Simone Wense Dias
Akonteh
Solange Leite
Stephanie Kelmyane
Andrade de Carvalho
Vanessa Barros Freire
Talita Cristina
Tayse Mendes Moraes
Thais Cristina Marques
Lima Costa
Thais Cristina Marques
Lima Costa Patrícia
Medeiros
Thales Barros dos Santos
Valéria Santos da Silva
Verônica Soares

Formatação e normalização ABNT:

Fernando Silva

Capa:

Lívia Maria Magalhães Chaves

F233 Farmacologia clínica: textos informativos / Patrícia
Medeiros de Souza, organizadora. – Brasília, 2017.
104 p.: il. ; 30 cm.

ISBN 978-85-54294-00-7.

1. Farmacologia clínica. I. Souza, Patrícia Medeiros
de (org.).

CDU 615.03

Sumário

Apresentação	4
Talidomida, o que Mudou com a RDC 11/2011 e o que a RDC 24/2012 acrescentou.	5
Eficácia, Efetividade e Protocolo com Indicações Clínicas da Albumina	14
Consumo de leite e anemia por deficiência de ferro	23
Manejo clínico do Rivaroxabana	32
Ciclofosfamida: Orientação Aos Pacientes.....	35
Compatibilidade da Anfotericina B e Antimicrobianos: Importância Clínica	38
Desmame De Medicamentos No Perioperatório: Manejos Clínicos	43
Interação do cálcio com fitato e oxalato	55
Nomograma de Heparina aplicado a caso clínico: Emprego do Esquema de Raschke para heparinização em paciente com diagnóstico de TVP e com alteração de função renal.	60
Parecer técnico: Estabilidade da Ciclofosfamida.	63
Hipercoagulabilidade na Síndrome Nefrótica	66
Necessidade de suplementação vitamínica na Síndrome de Down.....	72
Varfarina	81

Apresentação

Os boletins informativos foram feitos de acordo com a demanda do serviço clínico do Hospital Universitário de Brasília utilizando-se para tanto a farmacologia baseada em evidências clínica.

A medicina baseada em evidências é o atendimento ao paciente utilizando como instrumento de decisão dados disponíveis em estudos conduzidos adequadamente. Estes dados fornecem o grau de recomendação para as condutas, sendo estas: A – estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência, B – estudos experimentais ou observacionais de menor consistência, C – relatos de casos e estudos não controlados, D – opinião de especialistas, baseadas em consensos ou estudos fisiológicos.

As considerações técnicas descrevem a fisiopatologia das doenças, os possíveis mecanismos de ação das interações, o manejo clínico e conclusão.

As principais bases de dados utilizadas foram: UptoDate, Micromedex; além de pesquisa feita no Medline sem restrição de datas, limitados em: Clinical Trial, Ensaio Clínico Randomizado e meta-análise. Considerou-se apenas periódicos disponíveis em *full-text* no Portal da CAPES. Foi utilizado como estilo de formatação o Estilo ABNT.

Os boletins informativos contemplam informações técnicas, direcionadas aos profissionais de saúde, objetivando fornecer dados com evidência clínica a respeito de interações medicamentosas frequentes em nível ambulatorial e hospitalar, que possam subsidiar o uso racional de medicamentos.

Varfarina

Adriane Dallanora
Aiessa Balest
Angélica Pires Lucas
Anna Rayk Guimarães Bezerra
Bárbara de Oliveira Mariquito
Chijioke Kevin ObikeAjuluOkeke
Etienne Santos
Gabriela Cabral Melo Netto
Gleice Rocha Ferreira Borges
Glrice Kelli
Inaê Aquino
José Bernardo De Souza
Júlia Dantas
Juliana Carvalho Rocha Alves Da Silva
Juliana Kelly Barbosa de Andrade
LaisaCherubin De Almeida
Larissa Araújo
Laurenio Sergio
Ludmila Alvim Gomes Pinho
Maiane Araújo
Manuella De Carvalho Capparelli Santa Maria
Maria Luiza Mendes Moreira Franco
Nidgia Ramonne
Priscilla Azevedo
Patrícia Medeiros
Raphael Santana
Solange Leite
Talita Cristina
Verônica Soares

Introdução

A hemostasia é o processo dinâmico que regula a manutenção do sangue. O desequilíbrio desse processo pode causar sangramento excessivo ou trombose.¹

O tratamento utilizado em caso de trombose inclui os agentes anticoagulantes. O mecanismo de ação destes fármacos inclui: os inibidores diretos e indiretos da trombina, os agentes fibrinolíticos e os antiplaquetários.² Dentro da realidade brasileira a varfarina é uma das mais importantes drogas

anticoagulantes usadas na terapêutica, desde ambulatórios a hospitais terciários.

A varfarina, fármaco da classe dos anticoagulantes orais, é antagonista da vitamina K. Essa vitamina quando reduzida e associada ao CO₂ e O₂ desencadeia a reação descarboxi dos fatores de coagulação (fatores II, VII, IX e X) e das proteínas anticoagulantes C e S, levando à coagulação sanguínea. A VKOR, enzima que catalisa o processo de redução da vitamina K, é inibida pela varfarina. Em altas concentrações de vitamina K, a enzima DT-diaforase pode converter a vitamina em hidroquinona, a qual neutraliza os anticoagulantes orais.³

Com relação a seus aspectos farmacocinéticos, a varfarina liga-se quase completamente à albumina, cerca de 99%,⁴ a meia-vida varia entre 25 e 60 horas e ação tem duração de 2 a 5 dias. Sua forma mais potente, S-varfarina, é metabolizada principalmente pela CYP2C9. A dose usual para adultos é de 2 – 5 mg/dia durante 2 – 4 dias, seguida de manejo de dose entre 1-10 mg/dia conforme o valor Relação Normalizada Internacional (RNI), um valor derivado do tempo de protrombina (TP) do paciente.³

Quando a varfarina é administrada por via oral tem absorção rápida e quase completa pelo trato gastrointestinal, sofrendo redução na absorção na presença de alimentos.⁵ A concentração máxima da varfarina no sangue é observada dentro de 1 hora após sua ingestão.⁶

A eficácia e a segurança da varfarina estão relacionadas aos valores do RNI no sangue. A monitorização do RNI e ajustes de dose da varfarina são freqüentemente necessários, devido a influências causadas por mudanças na administração concomitante de medicamentos dieta, consumo de álcool, doenças agudas, doenças hepáticas e fatores desconhecidos.⁷

Entre os efeitos adversos mais importantes estão o sangramento e a trombose. O risco de sangramento é frequente em altas doses de varfarina, e aumenta com a intensidade e duração da terapia. Este efeito está relacionado também ao aumento do risco de acidente vascular cerebral hemorrágico (ICH) e aumento moderado do risco de hemorragia subaracnóide (SAH)^{8,9}. A

trombose ocorre em baixas doses do anticoagulante ou nos casos de interação com medicamentos ou alimentos.

As interações medicamentosas são um evento clínico farmacológico, nos quais os efeitos de um fármaco são alterados pela presença de outro fármaco, bebida, alimento ou algum agente químico, sendo causa comum de efeitos adversos.¹⁰

As principais interações medicamentosas podem ser classificadas em dois grupos principais: interações farmacocinéticas e interações farmacodinâmicas. As interações classificadas como farmacocinéticas, envolvem a absorção, a distribuição, a metabolização e excreção do medicamento.¹¹ Já as interações farmacodinâmicas estão envolvidas diretamente na função do receptor, ou seja, são alterações no efeito de um fármaco provocadas pela presença de outra substância em seu sítio de ação, ou ainda, no mesmo sistema fisiológico.^{11,12} A varfarina pode, potencialmente, interagir com um grande número de drogas. Interações a nível de CYP2C9 afetam a farmacocinética, e a nível VKORC1 afetam a farmacodinâmica da varfarina.^{13,14}

Observar a incidência de interações medicamentosas com a varfarina é fundamental para a qualidade e monitoramento da terapia.¹² Interações medicamentosas graves que aumentam a toxicidade da varfarina incidem em efeitos adversos graves como morte, hemorragia grave ou necessidade de interromper o tratamento com a varfarina. Já as interações medicamentosas graves de inibição da varfarina diminuem sua eficácia, aumentando a possibilidade de trombose.⁷

Metodologia

Este trabalho constitui-se de uma pesquisa de caráter observacional, descritiva, tipo de revisão de literatura. As amostras foram constituídas por livro-textos sobre o assunto, bases de dados: MICROMEDEX®, UPTODATE®, PUBMED®, MEDLINE®, SCIELO®, LILACS®, LEXI-INTERACT®, WEB OF

SCIENCE® e WEB OF KNOWLEDGE®. Como critérios de busca foram utilizadas as palavras-chave: *warfarin*, *warfarin AND drug interaction*, *warfarin AND treatment*, *warfarin AND vegetable AND interactions*, *warfarin AND food AND interaction*, *warfarin AND food*, *warfarin AND vitamin K*, *warfarin AND herbal interactions*, *warfarin AND monitoring parameters*, *warfarin interaction food*, *warfarin and vitamin k containing foods*, *warfarin AND soybean*, *warfarin AND cranberry*, *warfarin AND hypericum*, *warfarin AND angelica*, *warfarin AND ginseng*, *warfarin AND allium*, *punica AND warfarin*, *warfarin AND cannabis*, *warfarin AND camellia*, *warfarin AND omega 3*, *warfarin AND ginkgo biloba*, *warfarin AND passiflora*, *warfarin AND antineoplasics*, *antineoplastic AND warfarin AND interaction*, *azathioprine AND warfarin*, *etoposide AND warfarin*, *tamoxifen AND warfarin*, *vorinostat AND warfarin*, *SSRIs AND warfarin*, *nonsteroidalantiinflammatory drugs AND selective cyclooxygenase-2 inhibitors AND warfarin*, *warfarin AND amiodarone*, *warfarin AND levothyroxine*, *warfarin AND levothyroxine*, *warfarin AND control*, *warfarin AND glibenclamide*, *warfarin AND zafirlukast*, *warfarin AND response*, *warfarin AND ritonavir*, *warfarin AND antirretroviral*, *warfarin AND anticoagulants*, *warfarin AND clopidogrel*, *warfarin AND testosterone*, *warfarin AND estrogens* e *warfarin AND fibrate*

Resultados

Utilizando a palavra chave *warfarin AND food AND interaction* foram encontrados cento e trinta (130) artigos e no uso da palavra-chave *warfarin AND druginteraction* foram encontrados dois mil e seiscentos e sessenta e três (2663) artigos.

Foram incluídos para formulação do trabalho sessenta e oito (68) artigos e quatro (4) livros .

As interações com a varfarina foram identificadas na base de dados do Lexi-interact® e no total foram identificadas cento e oitenta e sete (187) interações medicamentosas com a varfarina. A seleção foi realizada utilizando as interações ambulatoriais consideradas como altamente prováveis ou

prováveis. Na base de dados Lexi-interact® foram selecionadas as interações da varfarina classificadas com risco C, D e X.

Na parte de interações com alimentos, foram utilizados os artigos de *Holbrook et al., 2005*⁽⁷⁾, *Ducharlet et al. 2011*⁽¹⁵⁾, *Haber et al. 2012*⁽¹⁶⁾ e *Jarvis et al. 2010*⁽¹⁷⁾. Estes artigos apresentavam alimentos que potencialmente interagem com a varfarina, seja pela quantidade de vitamina K ou pela indução/inibição enzimática. Foram utilizados todos os alimentos presentes nos artigos, sendo tipicamente brasileiros ou não.

Discussão

Interação com alimento

A varfarina pode interagir com vários alimentos, os quais podem afetar a função plaquetária e o efeito anticoagulante a nível farmacodinâmico (Tabela 1); ou a nível farmacocinético (Tabela 2), alterando o metabolismo e a depuração.

QUADRO 1. Interações farmacodinâmicas entre alimentos e varfarina

Alimento	Efeito	Mecanismo
Vitamina E	Potencializa	Inibi a oxidação de vitamina K reduzida
Chá Verde (<i>Camellia sinensis</i>)	Inibe	Contém Vitamina K e possui efeito antiplaquetário
Anis	Potencializa	Apresenta efeito anticoagulante
Dongquai	Potencializa	Apresenta efeito anticoagulante
Alho (<i>Allium sativum</i>)	Potencializa	Apresenta efeito antiplaquetário
Fucus (<i>Fucus vesiculosus</i> L.,)	Potencializa	Efeito semelhante a heparina

Folhas verdes (aipo, agrião, alface, alfafa, aspargo, brócolis, couve, couve-flor, espinafre, nabo e repolho)	Inibe	Contém Vitamina K
Alimentos ricos em proteínas (bife de fígado e de porco)	Inibe	Proteínas
Óleo de Peixe (Ômega 3)	Potencializa	Apresenta efeito antiplaquetário

QUADRO 2 - Interações farmacocinéticas entre varfarina e alimentos

Alimento	Efeito	Mecanismo
Álcool (uso agudo)	Potencializa	Inibe o metabolismo
Álcool (uso crônico)	Inibe	Induz a CYP 3A4 e a 1A2
Suco de Grapefruit	Potencializa	Inibe a CYP 3A4 e a 2C9
Cranberry (<i>Vaccinium microcarpum</i>)	Potencializa	Inibe a CYP 2C9
Carbucina (Abóbora, Saw Palmetto (<i>Serenoa repens</i>), Vitamina E)	Potencializa	Propriedades anticoagulantes
Alho (<i>Allium sativum</i>)	Potencializa	Inibe a CYP 3A4 e a 2C9
Ginkgo biloba	Potencializa	Diminui a depuração
Passiflora	Inibe	Prolonga o Tempo de protrombina (TP) e Tempo de tromboplastina parcialmente ativada (TTPA)
Erva-de-São-João (<i>Hypericum perforatum</i>)	Inibe	Induz a CYP 3A4 a 2C9, e a 1A4
Ginseng oriental (<i>Panax ginseng</i>) *	Potencializa	Inibe a CYP 3A4 e a CYP 2D6
Romã (<i>Punica granatum</i>)	Potencializa	Inibe a CYP 2C9

O efeito anticoagulante da varfarina pode sofrer várias interações, por essa razão é importante o monitoramento da terapia. No início do tratamento, é recomendável fazer monitoramento diário de TP ou RNI para ajuste de doses.¹⁸ Em seguida, a cada duas semanas ou mensalmente, até a relação dose-resposta ser estável. Assim, a partir do TP é calculada RNI para acompanhar a eficácia e adesão do paciente.²³ O intervalo terapêutico ótimo para RNI, a fim de minimizar riscos de trombose ou hemorragia deve ser entre 2,0 e 3,0 para a maioria das indicações,²³ e entre 2,0 e 3,5 para o uso de próteses cardíacas.¹⁹

Uma forma alternativa para monitorar a terapia anticoagulante é por meio de dispositivos individuais para avaliar RNI em casa. Seu uso é seguro e tem sido relatado como mais eficaz que o monitoramento laboratorial²⁰. A genotipagem dos genes CYP2C9 e VKORC1 também pode ser considerada

para o acompanhamento da dosagem de varfarina, já que existe uma variação genética entre os indivíduos em relação à resposta a esse anticoagulante²¹. Esses genes estão envolvidos no metabolismo e na farmacodinâmica do fármaco, e dessa forma contribuem para a variabilidade da resposta e podem explicar a variação étnica quanto às doses necessárias, principalmente em caucasianos e em japoneses²¹. Os níveis séricos de varfarina também podem ser acompanhados por espectrometria de massa ou HPLC. Estes são utilizados em pacientes que alegam o cumprimento do regime medicamentoso, sem, no entanto, demonstrar prolongamento adequado ou proporcional de TP/RNI²².

A varfarina possui índice terapêutico estreito, alta incidência de interações fármaco-fármaco ou alimento-fármaco, e está entre os 10 medicamentos mais comumente envolvidos em reações adversas medicamentosa (RAM)²⁵.

Alimentos ricos em vitamina K, como óleos vegetais e vegetais de folhas verdes, tendem a inibir ou reduzir a eficácia da varfarina por antagonizar seu efeito anticoagulante. O aumento de vitamina k plasmática causada pela ingestão desses alimentos, e também multivitamínicos, altera o estado de equilíbrio da varfarina, reduzindo conseqüentemente o RNI. A ingestão de vitamina k ideal para manter a estabilidade do efeito anticoagulante é 1ug/kg^{23,24}.

O chá verde (*Camellia sinensis*), muito consumido pela população, contém quantidade significativa de vitamina K. Em altas doses pode antagonizar o efeito anticoagulante da varfarina diminuindo o RNI. A concentração da vitamina K no produto final depende da diluição e da quantidade de folhas secas utilizada no chá. Portanto, a interação depende da quantidade de chá consumida por dia⁴³.

A interação com alimentos à base de soja também é importante, devido ao extenso consumo dessa leguminosa. O leite de soja e óleo de soja são relatados na literatura por causarem redução do RNI e conseqüentemente diminuição da eficácia anticoagulante da varfarina. O mecanismo de ação dessa interação não é claro. Acredita-se que a soja pode alterar mecanismos de absorção e metabolização da varfarina por alterar sistema de efluxo da

glicoproteína P ou o transporte de polipeptídeos orgânicos^{26,27}.

A associação do padrão alimentar e a resposta anticoagulante da varfarina foi avaliada em um grupo de 115 brasileiros com doença vascular. Nesses indivíduos, o feijão e o óleo de soja foram as fontes primárias de consumo de vitamina K (filoquinona), representando 40% da ingestão, e resultam na variação do efeito anticoagulante, reduzindo RNI e TP²⁸.

O uso de varfarina e *Cannabis sativa* diminui a eficácia do medicamento, pois os fitocanabinóides Δ^9 -tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC), o canabidiol, e o canabinol, inibem a CYP2C9²⁹.

O uso esporádico de *Vaccinium macrocarpon*, cranberry, e varfarina não tem efeito sobre os níveis plasmáticos das formas S-varfarina e R-varfarina, excluindo desta forma as interações farmacocinéticas. Também não foram observadas interações farmacodinâmicas que influenciassem o RNI. Porém, observa-se a associação temporal dos efeitos adversos da varfarina e o consumo de suco de cranberry^{30,31,32}.

O *Ginkgo biloba* pode interagir com varfarina, resultando em um aumento dos efeitos da varfarina pela diminuição da depuração. Pode causar hemorragia intracerebral, visão turva e sangramento espontâneo da íris para a câmara anterior do olho após o início do ginkgo em indivíduo que faz uso prolongado de varfarina. Foi observado que o sangramento teve interrupção com o fim do uso do ginkgo que possui lactonas terpenos com atividade antiplaquetas de ativação³³.

A ingestão de alimentos ricos em vitamina E potencializa o efeito da varfarina. A vitamina E presente em alimentos de origem vegetal, principalmente nos vegetais verde-escuros e nas sementes oleaginosas, e de origem animal, gema de ovo e fígado, interfere na ativação do fator de coagulação dependente de vitamina K e inibe a conversão do fator X em fator Xa, apresentando propriedade anticoagulante.^{40,41} Além disso, a vitamina E também possui efeito antiplaquetário, por inibir a agregação das plaquetas pelo mecanismo mediado por estresse oxidativo.^{41,42}

O consumo excessivo de suco de maracujá relacionado a problemas de coagulação em pacientes tratados com varfarina foi evidenciado após dois compostos de peso molecular distintos serem caracterizados com ação inibitória que compõem o maracujá. Um dos compostos encontrado no

maracujá é um inibidor de tripsina semelhante aos inibidores da família Bowman-Birk, com o nome Peti-I12, e o outro é um composto ativo na coagulação que prolonga o aPTT (Tempo de tromboplastina parcialmente ativada) e TP, mas não altera a TT (tempo de trombina)³⁴.

A associação de ômega-3 e varfarina pode ocorrer devido ao crescente uso do óleo de peixe para tratar hiperlipidemia, doença cardíaca coronária e hipertensão. O mecanismo de ação de AGPI n-3, presente no óleo, não é completamente compreendido, mas foi proposto ação antiplaquetária e anticoagulante em altas doses, entre 3 e 6 g/dia. Apesar de existirem poucos estudos sobre esta associação, é importante que profissionais de saúde sejam alertados sobre os riscos de sangramento associado à terapia³⁵.

O Gogi (*Lyciumbarbarum L.*), muito usado na medicina chinesa, tem sido estudado quando associado com varfarina. Há relatos na literatura do aumento do valor do RNI quando associado ao tratamento anticoagulante. Portanto, os pacientes devem ser instruídos a evitar bebidas à base de plantas, tais como suco de goji, durante o tratamento com varfarina^{35, 36, 37}.

Um estudo aberto, randomizado, cruzado com 12 indivíduos saudáveis do sexo masculino, os quais receberam uma dose única de 25mg de varfarina após 7 dias de pré-tratamento e 7 dias de pós-tratamento com erva de São João (*Hypericum perforatum*) demonstrou diminuição do efeito farmacológico da varfarina. A eliminação aparente de ambas, S-varfarina e R-varfarina, é provocada pela indução da enzima citocromo P 450 pela erva de São João, que por sua vez conduziu a redução significativa da concentração sérica da droga^{38,39}.

A interação do ginseng associado à varfarina é controversa. Um estudo randomizado, duplo-cego com duração de 4 semanas, 20 pacientes receberam varfarina por 3 dias durante 1 – 4 semanas. Em seguida, os pacientes usaram *Ginseng americano* e placebo por duas semanas. Neste estudo, o ginseng americano reduz o efeito anticoagulante da varfarina. Desta forma, é importante orientar o paciente sobre o uso de ginseng em sua dieta⁴⁰.

Alguns produtos naturais apresentam pouca evidencia científica de interação com a varfarina. Existem relatos de casos indicando interação de varfarina com romã (*Punica granatum*), anis (*Pimpinella anisum*), alho (*Allium*

sativum), Dong quai (*Angelica sinensis*) e fucus (*Fucus vesiculosus*). Apesar da pouca evidência, é importante chamar a atenção dos profissionais de saúde a fim de evitar possíveis interações entre esses alimentos e a varfarina.

Interação com medicamento

A varfarina também pode interagir com vários medicamentos, os quais podem afetar a função plaquetária e o efeito anticoagulante a nível farmacodinâmico ou nível farmacocinético, alterando o metabolismo e a depuração. A tabela 3 apresenta as principais interações medicamentosas com a varfarina e seu provável mecanismo.

QUADRO 3 – Interação varfarina e medicamentos

Classe	Medicamento	Efeito	Mecanismo
Antineoplásicos	Fluoracil, Tamoxifeno,	Potencializa	Inibe CYP2C9
	Azatioprina	Inibe	Polimorfismo genético
	Cisplatina e Etoposídeo	Potencializa	Desconhecido
	Vorinistat	Potencializa	Polimorfismo genético
Inibidores seletivos da receptação de serotonina (ISRSs)	Todos da classe	Potencializa (Efeito aditivo e sinérgico)	Influencia a hemostase primária e prologa a duração do sangramento
Anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs)	AAS	Potencializa	Mecanismo antiplaquetário
	Todos da classe	Potencializa	Inibição de tromboxanos
Inibidores e indutores da	Cimetidina, Metronidazol,	Potencializa	Inibe CYP2C9

CYP2C9 em geral	Eritromicina, Antibióticos do grupo das Quinolonas e Sulfonilureias		
	Rifampicina, Carbamazepina, Barbitúricos, Fenitoína	Inibe	Induz CYP2C9
Antiretrovirais	Ritonavir, Darunavir e Raltegravir, Nevirapina	Inibe	Induz CYP2C9
	Saquinavir, Efavirenz	Potencializa	Inibe CYP2C9
Outros anticoagulantes	Todos	Potencializa	Sinergismo
Medicamentos Hormonais	Testosterona	Potencializa	Reduz produção de fatores de coagulação
	Progesterona, Estrogênio	Inibe	Potencial pró-trombótico
	Prednisona	Inibe ou potencializa	Mecanismo desconhecido
Outros medicamentos	Amiodarona	Potencializa	Inibe CYP2C9
	Levotiroxina	Potencializa	Inibe a produção dos fatores de coagulação dependentes de vitamina K
	Fibratos	Potencializa	Sinergismo
	Estatinas	Potencializa	Inibe CYP

Os antineoplásicos são medicamentos largamente utilizados na clínica em situações de internação, concomitantemente a vários outros fármacos. A varfarina é constantemente utilizada em conjunto com eles em diversas situações, um importante fator para interação medicamentosa. A natureza dessa interação da varfarina com os antineoplásicos pode ser tanto de diminuição quanto de aumento de efeito, dependendo do antineoplásico considerado. Muitos dos mecanismos ainda são desconhecidos, por um lado devido ao fato de muitos desses medicamentos serem novos. Alguns mecanismos estão ligados ao aumento ou diminuição de metabolização, polimorfismo genético, aumento do tempo de protombina e RNI.⁴⁸

Alguns medicamentos em especial merecem nota. Para a azatioprina, usada também em casos de transplante e doenças reumatológicas, o mecanismo da interação ainda é obscuro. Embora as pesquisas atuais indiquem uma possível interação farmacocinética, não descarta-se a possibilidade da interação estar associada a um polimorfismo genético, sendo já detectadas mutações específicas que tem grande importância.⁴⁹ A azatioprina é um pró fármaco que é metabolizado a 6- mercaptopurina. Dessa forma, a mercaptopurina em si também apresenta o mesmo efeito de resistência a varfarina. No caso de ambas drogas, o ajuste necessário pode chegar a mais que o dobro da dose para alcançar a necessidade terapêutica.⁵⁰

A grande maioria dos antineoplásicos que interagem com a varfarina possuem um efeito potencializador, devido aumento nos níveis de concentração ou sinergismo de efeito. A cisplatina e o etoposídeo são exemplos de medicamentos para o tratamento do câncer que aumentam a concentração de varfarina, podendo causar sangramentos. O mecanismo ainda é desconhecido, mas pesquisas indicam que não é uma questão de polimorfismo genético ou metabolização.⁵¹ Já a interação da varfarina com o fluoruracil é de gravidade bem conhecida e documentada, no caso desta, o risco de sangramento é aumentado e o RNI e o tempo de protrombina devem ser monitorados com extrema cautela. Isso ocorre porque o fluoruracil diminui a produção da CYP2C9, responsável pela metabolização da varfarina, e as concentrações aumentadas desta no sangue ultrapassam facilmente a dose terapêutica indicada.⁵²

Outra importante droga antineoplásica que interage de forma perigosa com a varfarina é o tamoxifeno (e outros medicamentos da sua classe, como o tiremifeno e o ospemifeno), largamente empregado no tratamento do câncer de mama. A associação é contraindicada em certos casos, por aumentar o risco de sangramento a níveis de inaceitáveis. Os mecanismos ainda estão muito obscuros, mas um dos mais bem documentados se refere, a diminuição da metabolização da varfarina por inibição do CYP (nesse caso, não apenas o 2C9).⁵³

A varfarina também interage com o vorinostat, causando aumento do tempo de pró-trombina e do RNI, e aumentando a possibilidade de sangramento. (54) Outros novos agentes antineoplásicos em teste parecem apresentar interação com a varfarina, o que faz com que essa classe mereça atenção especial no que tange a possíveis e constates interações medicamentosas.

Inibidores da recaptção seletiva da serotonina (IRSS) , e também os de recaptção da noradrenalina podem influenciar a hemostase primária e prologar a duração do sangramento. Esse efeito pode ser aditivo e sinérgico ao da varfarina, causando hemorragias. Casos de interação muito sérios já foram relatados, onde a interação com os IRSSs causou hemorragia primária intracerebral a nível fatal.⁵⁵

O uso de Anti-inflamatórios não esteroidais (AINE) concomitante com a varfarina merece uma relativa atenção devido a sua possível ação antiplaquetária via inibição de tromboxano. Isto pode gerar sangramentos por sinergia a ação da varfarina. Essa sinergia pode acontecer em menor ou maior grau dependendo do AINE em questão, sendo menor para os cox-2 seletivos. No caso dos derivados do AAS (ácido acetil salicílico) essa interação é mais acentuada e merece um nível maior de atenção, com altas possibilidades de sangramento.^{56,57}

A avaliação do uso concomitante da varfarina com a amiodarona é importante devido a possível associação dessas drogas num mesmo tratamento, já que a amiodarona é um potente antiarrítmico. A amiodarona interage com a varfarina a nível cinético pois um dos seus metabólitos

(monodesetilamiodarona - MDEA) é capaz de inibir o *clearance* dos metabólitos da varfarina, diminuindo sua excreção. Porém o seu efeito mais importante está relacionado à inibição da CYP2C9. O MDEA é 50 a 90% mais capaz de inibir a CYP que a amiodarona, de forma que essa ação farmacocinética ligada a ação no *clearance* são capazes de aumentar de forma importante a concentração de Varfarina ativa, podendo causar sangramentos.⁵⁸

Pacientes em uso de levotiroxina concomitantemente a varfarina podem ter maior risco de sangramento. Isso ocorre porque a levotiroxina inibe a produção dos fatores de coagulação dependentes de vitamina K, inibidos também pela varfarina. O risco parece ser aumentado em pacientes onde a levotiroxina foi introduzida após a varfarina e estão com a dose para tratamento com o anticoagulante estabilizada (30 dias de uso). O risco é menos significativo onde a varfarina é introduzida para pacientes já em uso da levotiroxina.⁵⁹

A varfarina é extensamente metabolizada pelo fígado no sistema CYP, especialmente na CYP2C9. Assim sendo, medicamentos tradicionalmente inibidores da CYP2C9 (como Cimetidina, metronidazol, eritromicina e antibióticos do grupo das quinolonas) podem aumentar a concentração do anticoagulante no sangue e causar sangramentos. Da mesma forma, medicamentos que induzem a CYP2C9 (rifampicina, carbamazepina, barbitúricos) aumentam a metabolização da varfarina, diminuindo sua concentração e conseqüentemente o efeito anticoagulante, podendo gerar falhas no tratamento e aumentar o risco de trombose.⁶⁰

Uma importante classe de medicamentos que inibe a CYP2C9 são as sulfoniluréias. Além de diminuir a metabolização da varfarina, a hipoglicemia tem risco aumentado quando há uma associação de varfarina e sulfoniluréias. O mecanismo dessa interação ainda não é completamente conhecido.⁶¹

Outra classe de medicamentos que é inibidora da CYP é a dos inibidores de Leucotrienos. Por serem medicamentos novos, muitos desconhecem essa informação. Porém esse potencial de inibição é moderado, e a associação com a varfarina pode ser controlada através do monitoramento da terapia sem mais

problemas. De toda forma, é importante não desconsiderar uma possível hemorragia.⁶²

Por outro lado, temos os indutores das enzimas microsomias hepáticas. Exemplo de medicamentos indutores da CYP que podem atrapalhar o tratamento são os antipsicóticos. A fenitoína e a carbamazepina são indutores neurofarmacológicos de várias enzimas do metabolismo de xenobióticos, incluindo as isozimas CYP3A4 e CYP2C9, e por isso é possível aumentar a depuração hepática de um grande número de fármacos, incluindo a varfarina, o que justifica elevar doses de varfarina, quando o uso for concomitante para evitar o risco de trombose.⁶³

O ideal para os dois casos é monitorar as doses e ajustá-las de acordo com a necessidade. É importante monitorar o RNI e o tempo de pró-trombina com uma frequência adequada e evitar qualquer outro interferente no tratamento, como os vindos da alimentação, por exemplo.⁶⁴

O uso de varfarina concomitante ao de antirretrovirais é comum devido ao estado de “hipercoagulação” gerado pela AIDS. Esse estado não é revertido apenas pelo uso das drogas antirretrovirais, sendo necessário, em alguns casos, associar o uso de algum anticoagulante como a varfarina. Essa associação é complexa porque muitos antiretrovirais interagem com a varfarina, e de formas diferentes.⁶⁵ O Inibidor de protease Ritonavir interage com a varfarina através de uma alteração no seu metabolismo, podendo diminuir sua concentração no sangue, diminuindo sua eficácia. Já outros como o saquinavir são capazes de aumentar a concentração do anticoagulante, o que pode causar sangramento. Quando usados em associação, os antirretrovirais tem um potencial ainda mais modificador. Associação entre o ritonavir, darunavir e raltegravir pode diminuir significativamente a concentração da varfarina no sangue, gerando a necessidade de aumento da dose e maior monitoramento.⁶⁶

Outras associações com efavirenz e nevirapina também foram identificadas, o que demonstra que os inibidores de protease e inibidores da transcriptase reversa não nucleosídicos são as classes que mais interagem com a varfarina.⁶⁷

Devido a grande possibilidade de sinergia e adição, o uso da Varfarina concomitantemente aos outros anticoagulantes pode causar hemorragias. Esta associação deve ser cuidadosamente avaliada, e caso necessária, deve ser extensamente monitorada. Trabalhos demonstram que mesmo em condições clínicas onde essas associações já foram extensamente indicadas, como na intervenção percutânea do coração em pacientes com fibrilação atrial, a quantidade de mortes por hemorragia é elevada e deve ser considerada.⁶⁸

Os medicamentos a base de hormônios sintéticos apresentam diferentes graus de interação com a varfarina. No caso dos androgênios como a testosterona, a possibilidade de hemorragia aumenta drasticamente, pois ela modifica a produção dos fatores de coagulação no fígado, minimizando sua produção. Além disso, a testosterona e seus derivados também competem pela ligação às proteínas plasmáticas, as quais a varfarina tem forte ligação, podendo aumentar sua concentração livre para ação, aumentando o risco de hemorragia.⁶⁹

No caso dos estrogênios e progestágenos acontece a diminuição do efeito da varfarina devido a ação antagônica de algumas combinações de hormônios femininos sintéticos, que tem um potencial pro-trombótico. Em ambos os casos o ideal é primeiramente avaliar a necessidade da terapia e tentar não usar os medicamentos juntos. Caso seja impossível, monitorar o RNI e o tempo de protrombina.⁷⁰

Medicamentos glicocorticóides também têm ação hormonal e um extenso uso clínico, estando muitas vezes associados a varfarina. A prednisona por exemplo, é capaz de diminuir ou aumentar o efeito da varfarina, sendo necessário monitorar o paciente durante o uso concomitante. O mecanismo ligado a essa interação ainda é desconhecido, mas o ajuste de doses é uma prática frequente e bem documentada.⁷¹

Os fibratos e estatinas são medicamentos utilizados em pacientes com problemas ou possibilidade de desenvolver aterosclerose. Estes são capazes de diminuir LDL, outras lipoproteínas do sangue (estatins) e triglicérides (fibratos) que são potenciais causadores de entupimento arterial. Devido ao risco de formação de trombos, a varfarina poderia ser pensada como uma

opção no tratamento, mas existe documentação clara e farta afirmando que o uso concomitante da varfarina com fibratos e estatinas (inclusive a atorvastatina, que tende a ser menos reativa) causa um aumento importante do efeito anticoagulante da varfarina, sendo contraindicada a sua associação. O mecanismo pelo qual essa interação ocorre, é um sinergismo de efeito anticoagulante dos fibratos e a capacidade de inibição da CYP das estatinas. A única estatina não associada a aumento de sangramentos até o momento foi a pravastatina.⁷²

Conclusão

A segurança e eficácia de anticoagulação com varfarina dependem do nível de controle de anticoagulação alcançado. Esse dado pode ser monitorado pelo RNI. Se o valor estiver abaixo do intervalo de referência, o risco para vascular cerebral, bem como o risco de morte está aumentado. Se o tempo estiver aumentado, o risco de hemorragia grave e complicações é maior.

A fim de evitar as complicações, é necessário uma avaliação criteriosa das interações medicamentosas, já que estas são em boa parte dos casos, responsáveis por uma faixa de segurança baixa e desfavorável no tratamento com a varfarina, minimizando a adesão e causando mortes.⁴⁴

A extensão dos efeitos adversos causados pelas interações medicamentosas são importantes problemas a serem considerados, e acabam também sendo motivos de outro importante fator para o insucesso do tratamento, a baixa adesão. Devido a sua dificuldade de administração e muitas interações medicamentosas e efeitos adversos, o monitoramento constante do tratamento é mandatório, o que desencoraja muitos pacientes.

Neste contexto Saokaew et al (2010) demonstraram a importância do profissional farmacêutico na gestão terapêutica da varfarina. Influenciando principalmente na redução significativa de sangramentos. Além do mais, o envolvimento farmacêutico com o monitoramento e a educação continuada dos pacientes está estritamente relacionada com o sucesso e eficácia da terapia medicamentosa.⁴⁵

Diante do risco relacionado fica clara a importância do conhecimento sobre a relação da varfarina com esses efeitos e interações, não só pelo prescritores, mas para toda a cadeia envolvida com o tratamento do paciente submetido à droga (médicos, enfermeiros, farmacêuticos), e essa é a melhor forma de melhorar as estatísticas de sucesso do tratamento. Estudos demonstram que o incentivo a participação e divisão de conhecimento com outros profissionais aumenta o acesso do paciente a informação e melhora a adesão.⁴⁶

A melhor solução para um seguimento adequado coma varfarina então, é o conhecimento extensivo da equipe de saúde sobre o tema, bem como o monitoramento do tratamento e a adesão do paciente. Conhecendo as interações medicamentosas e as possíveis soluções, o sucesso pode aumentar exponencialmente.

Referências bibliográficas

1. FURIE, B.; FURIE BC. Mechanisms of thrombus formation. **N Engl J Med**, v. 359, n. 9, p. 938-949, 2008.
2. KATZUNG, B. G. **Farmacologia**: básica e clínica. Porto Alegre (RS): AMGH; 2010.
3. BRUNTON, L. L. **Goodman & Gilman**: as Bases Farmacológicas da Terapêutica. 12ª ed. Rio de Janeiro: McGraw - Hill, 2012.
4. SCOTT, D. K. Control of warfarin therapy. **Post graduate Medical Journal**, n. 65, p. 608-612, 1998.
5. GOODMAN, L. S. **As bases farmacológicas da terapêutica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1967.
6. RANG, H. P. et al. **Farmacologia**. Rio de Janeiro: Elsevier Masson, 2008.
7. HOLBROOK, A. M. et al. Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. **Arch Intern Med**, v. 165, n. 10, p. 1095-1106, 2005.
8. GARCÍA-RODRÍGUEZ, L. A. et al. Antithrombotic drugs and risk of hemorrhagic stroke in the general population. **Neurology**, v. 81, n. 6, p. 566-574, 6 ago. 2013.
9. ANSELL, J. et al. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). **American Chest**, n. 133, p. 1602-198s, jun. 2008.

10. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência TelE. **Formulário Terapêutico Nacional 2008**: Rename 2006.
11. PALLERIA, C. et al. Pharmacokinetic drug-drug interaction and their implication in clinical management. **J Res Med Sci**, v. 18, n. 7, p. 601-610, 2013.
12. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência TelE. **Formulário Terapêutico Nacional**. 2. ed.
13. TADROS, R.; SHAKIB, S. Warfarin--indications, risks and drug interactions. **Aust Fam Physician**, v. 39, n. 7, p. 476-479, jul. 2010.
14. CAVALLARI, L. H.; SHIN, J.; PERERA, M. A. Role of pharmacogenomics in the management of traditional and novel oral anticoagulants. **Pharmacotherapy**, v. 31, n. 12, p. 1192-1207, dez. 2011
15. DUCHARLET, K. N.; KATZ, B; LEUNG, S. Multivitamin supplement interaction with warfarin therap. **Australas J Aging**, n. 30, p. 41-42, 2011.
16. HABER, S. L.; CAUTHON, K. A.; RANEY, E. C. Cranberry and warfarin interaction: a case report and review of the literature. **Consult Pharm**, v. 27, n. 1, p. 58-65, jan. 2012.
17. JARVIS, S.; LI, C.; BOGLE, R. G. Possible interaction between pomegranate juice and warfarin. **Emerg Med J**, v. 27, n. 1, p. 74-75, jan. 2010.
18. GHIMENTI, S. et al. Measurement of warfarin in the oral fluid of patients undergoing anticoagulant oral therapy. **PLoSOne**, v. 6, n. 12, p. e281-282, 2011.
19. NJOVANE, X. W. et al. Comparative evaluation of warfarin utilization in two primary healthcare clinics in the Cape Town area. **Cardiovasc J Afr**, v. 24, n. 2, p. 19-23, 2013.
20. CUMBERWORTH, A. et al. Is home monitoring of international normalised ratio safer than clinic-based monitoring? **Interact Cardiovasc Thorac Surg**, v. 16, n. 2, p. 198-201, fev. 2013.
21. CAVALLARI, L. H.; SHIN, J.; PERERA, M. A. Role of pharmacogenomics in the management of traditional and novel oral anticoagulants. **Pharmacotherapy**, v. 31, n. 12, p. 1192-1207, 31 dez. 2011.
22. FUNK, D. M. Coagulation assays and anticoagulant monitoring. **Hematology Am Soc Hematol Educ Program**, n. 2012, p. 460-465, 2012.
23. DUCHARLET, K. N. Multivitamin supplement interaction with warfarin therapy. **Australas J Ageing**, v. 30, n. 1, p. 41-42, mar. 2011.
24. KIM, K.H. et al. Relationship between dietary vitamin K intake and the stability of anticoagulation effect in patients taking long-term warfarin. **Thromb Haemost**, v. 104, n. 4, p. 755-759, 2010.
25. GUIDONI, C. M.; OBRELI-NETO, P. R.; PEREIRA L. R. Pharmacoepidemiologic study of warfarin prescription in a Brazilian tertiary hospital. **J Thromb Thrombolysis**, v. 37, n. 4, p. 542-548, 22 nov. 2013.
26. CHENG, T. O. Potential interaction between soy milk and warfarin. **Am Fam Physician**, v. 70, n. 7, p. 1231, 1 out. 2004.

27. NUTESCU, E. A. et al. Warfarin and its interactions with foods, herbs and other dietary supplements. **Expert OpinDrugSaf**, v. 5, n. 3, p. 433-451, mai. 2006.
28. CUSTÓDIO DAS DÔRES, S. M. et al. Relationship between diet and anticoagulant response to warfarin: a factor analysis. **Eur J Nutr**, v. 46, n. 3, p. 147-154, 2007.
29. YAMAORI, S. et al. Comparison in the in vitro inhibitory effects of major phytocannabinoids and polycyclic aromatic hydrocarbons contained in marijuana smoke on cytochrome P450 2C9 activity. **Drug Metab Pharmacokinet**, v. 27, n. 3, p. 294-300, 2012.
30. MELLEN, C.K.; FORD, M.; RINDONE, J. P. Effect of high-dose cranberry juice on the pharmacodynamics of warfarin in patients. **Br J Clin Pharmacol**, v. 70, n. 1, p. 139-142, jul. 2010.
31. ZIKRIA, J.; GOLDMAN, R.; ANSELL, J. Cranberry juice and warfarin: when bad publicity trumps science. **Am J Med**, v. 123, n. 5, p. 384-392, mai. 2010.
32. ANSELL, J. et al. The absence of an interaction between warfarin and cranberry juice: a randomized, double-blind trial. **J Clin Pharmacol**, v. 49, n. 7, p. 824-830, jul. 2009.
33. DIAMOND, B. J.; BAILEY, M. R. Ginkgo biloba: indications, mechanisms, and safety. **Psychiatr Clin North Am**, v. 36, n. 1, p. 73-83, mar. 2013.
34. SATO, A. C. et al. Effects of compounds from *Passiflora edulis* Sims f. *flavicarpa* juice on blood coagulation and on proteolytic enzymes. **Protein Pept Lett**, v. 19, n. 5, p. 501-508, mai. 2012.
35. MCCLASKEY, E. M.; MICHALETS, E. L. Subdural hematoma after a fall in an elderly patient taking high-dose omega-3 fatty acids with warfarin and aspirin: case report and review of the literature. **Pharmacotherapy**, v. 27, n. 1, p. 152-160, jan. 2007.
35. RIVERA, C. A. et al. Probable interaction between *Lycium barbarum* (goji) and warfarin. **Pharmacotherapy**, v. 32, n. 3, p. e50-3, mar. 2012.
36. LAM, A. Y.; ELMER, G. W.; MOHUTSKY, M. A. Possible interaction between warfarin and *Lyciumbarbarum* L. **Ann Pharmacother**, v. 35, n. 10, out. 2001.
37. POTTERAT, O. Goji (*Lyciumbarbarum* and *L. chinense*): Phytochemistry, pharmacology and safety in the perspective of traditional uses and recent popularity. **Planta Med**, v. 76, n. 1, p. 7-19, jan. 2010.
38. JIANG, X. et al. Effect of St John's wort and ginseng on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in healthy subjects. **Br J Clin Pharmacol**, v. 57, n. 5, p. 592-599, mai. 2004.
39. BILIA, A. R.; GALLORI, S.; VINCIERI, F. F. St. John's wort and depression: efficacy, safety and tolerability-an update. **Life Sci**, v. 70, n. 26, p. 3077-3096, mai. 2002.

40. YUAN, C. S. et al. Brief communication: American ginseng reduces warfarin's effect in healthy patients: a randomized, controlled Trial. **Ann Intern Med**, v. 141, n. 1, p. 23-27, jul. 2004.
41. PASTORI, D. et al. Vitamin e serum levels and bleeding risk in patients receiving oral anticoagulant therapy: a retrospective cohort study. **J Am Heart Assoc**, v. 2, n. 6, out. 2013.
42. HAYDEN, K. M. et al. Cache County Investigators. Risk of mortality with vitamin E supplements: the Cache County study. **Am J Med**, v. 120, n. 2, p. 180-184, fev. 2007.
43. CHENG, T. O. Green tea may inhibit warfarin. **Int J Cardiol**, n. 115, p. 236, 2007.
44. RAZOUKI, Z. et al. Pathways to Poor Anticoagulation Control. **J Thromb Haemost**, v. 12, n. 5, p. 628-634, mai. 2014.
45. NISLY, S. et al. Implementation of an order set to adhere to national patient safety goals for warfarin therapy. **Hosp Pharm**, v. 48, n. 10, p. 828-832, nov. 2013.
46. DI MINNO, A. et al. Ensuring medication adherence with direct oral anticoagulant drugs: lessons from adherence with vitamin K antagonists (VKAs). **Thromb Res**, v. 133, n. 5, p. 699-704, mai. 2014.
47. SAOKAEW, S. et al. Effectiveness of pharmacist-participated warfarin therapy management: a systematic review and meta-analysis. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, v. 8, n. 11, p. 2418-2427, 2010.
48. YAMAMURO, F. et al. Individual differences in prothrombin time-internationalnormalizedratiovariationfollowingcoadministrationoftheanticanceragents S-1 and warfarin: 3 case reports. **Int J ClinPharmacolTher**, v. 49, n. 11, p. 700-704, 2011.
49. PUSHPAKOM, S. P. et al. Exacerbation of hereditary warfarin resistance by azathioprine. **Clin Appl Thromb Hemost**, v. 17, n. 3, p. 293-296, 2011.
50. VAZQUEZ, S. R.; RONDINA, M. T.; PENDLETON, R. C. Azathioprine-induced warfarin resistance. **Ann Pharmacother**, v. 43, n. 7, p. 1118-1123, 2008.
51. SUZUKI, T. et al. Probableinteractionbetween warfarin andantitumoragentsused in R-ESHAP chemotherapy. **ClinTher**, v. 30, n. 6, p. 1155-1159, 2008.
52. DAVIS, D. A.; FUGATE, S. E. et al. Increasing warfarin dosage reductions associated with concurrent warfarin and repeated cycles of 5-Fluorouracil therapy. **Pharmacotherapy**, v. 25, n. 3, p. 442-447, 2005.
53. TURPEINEN, M. et al. Effects of ospemifene on drug metabolism mediated by cytochrome P450 enzymes in humans in vitro and in vivo. **Int J Mol Sci**, v. 14, n. 7, p. 14064-14075, 2013.
54. KAVANAUGH, S. M. et al. Vorinostat: A novel therapy for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Am J Health Syst Pharm*. 2010;67(10):793-7.
55. LOPPONEN, P. et al. Association between warfarin combined with serotonin-modulating antidepressants and increased case fatality in primary

intracerebral hemorrhage: a population-based study. **J Neurosurg**, v. 120, n. 6, p. 1358-1363, 2014.

56. CHEETHAM, T. C. et al. Gastrointestinal safety of nonsteroidal antiinflammatory drugs and selective cyclooxygenase-2 inhibitors in patients on warfarin. **Ann Pharmacother**, v. 43, n. 11, p. 1765-1773, 2009.

57. DENTALI, F. Does celecoxib potentiate the anticoagulant effect of warfarin? A randomized, double-blind, controlled trial. **Ann Pharmacother**, v. 40, n. 7-8, p. 1241-1247, 2006.

58. MCDONALD, M. G. et al. Warfarin-amiodarone drug-drug interactions: determination of $[I](u)/K(I,u)$ for amiodarone and its plasma metabolites. **Clin Pharmacol Ther**, v. 91, n. 4, p. 709-717, 2012.

59. MILLER, A. M. et al. Provider and pharmacist responses to warfarin drug-drug interaction alerts: a study of healthcare downstream of CPOE alerts. **J Am Med Inform Assoc**, n. 18, p. i45-50, 2011.

60. SCOTT, D. K. Control of warfarin therapy. **Post graduate Medical Journal**, n. 65, p. 608-612, 1998.

61. IWAKAWA, S. et al. Effect of glimepiride and glibenclamide on S-warfarin 7-hydroxylation by human liver microsomes, recombinant human CYP2C9.1 and CYP2C9.3. **Biol Pharm Bull**, v. 29, n. 9, p. 1983-1985, 2006.

62. LIU, K. H. Potential of pranlukast and zafirlukast in the inhibition of human liver cytochrome P450 enzymes. **Xenobiotica**, v. 34, n. 5, p. 429-438, 2004.

63. ISAZA, C. et al. Genetic and bioenvironmental factors associated with warfarin response in Colombian patients. **Biomedica**, v. 30, n. 3, p. 410-420, 2010.

64. HOSHINO, M. et al. Menthol reduces the anticoagulant effect of warfarin by inducing cytochrome P450 2C expression. **Eur J Pharm Sci**, n. 56, p. 92-101, 2014.

65. ANDERSON, A. M. et al. Warfarin therapy in the HIV medical home model: low rates of therapeutic anticoagulation despite adherence and differences in dosing based on specific antiretrovirals. **AIDS Patient Care STDS**, v. 26, n. 8, p. 454-462, 2012.

66. LIEDTKE, M. D.; VANGURI, A.; RATHBUN, R. C. A probable interaction between warfarin and the antiretroviral TRIO study regimen. **Ann Pharmacother**, v. 46, n. 11, p. e34, 2012.

67. LIEDTKE, M. D.; RATHBUN, R. C. Warfarin-antiretroviral interactions. **Ann Pharmacother**, n. 43, p. 322-328, 2009.

68. DABROWSKA, M. et al. Balancing between bleeding and thromboembolism after percutaneous coronary intervention in patients with atrial fibrillation: could triple anticoagulant therapy be a solution? **Postepy Kardiologii Interwencyjnej**, v. 9, n. 3, p. 234-240, 2013.

69. GLUECK, C. J. et al. Testosterone, thrombophilia, and thrombosis. **Clin Appl Thromb Hemost**, v. 20, n. 1, p. 22-30, 2014.

70. ZINGONE, M. M. et al. Probable drug interaction between warfarin and hormonal contraceptives. **Ann Pharmacother**, v. 43, n. 12, p. 2096-2102, 2009.
71. DOWD, M. B. et al. Empiric warfarin dose adjustment with prednisone therapy: a randomized, controlled trial. **J Thromb Thrombolysis**, v. 31, n. 4, p. 472-477, 2011.
72. SCHELLEMAN, H. et al. Hennessy S. Fibrate/Statin initiation in warfarin users and gastrointestinal bleeding risk. **Am J Med**, v. 123, n. 2, p. 151-157, 2010.