UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO

Fatores de risco para reações adversas à varfarina em pacientes hospitalizados: um estudo de coorte

Helen Palmira Miranda de Camargo Souza

Ribeirão Preto
2017

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO

Fatores de risco para reações adversas à varfarina em pacientes hospitalizados: um estudo de coorte

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas para obtenção do Título de Mestre em Ciências

Área de concentração: Medicamentos e Cosméticos

Orientada: Helen Palmira Miranda de Camargo Souza
Orientador: Prof. Dr. Leonardo Régis Leira Pereira

Ribeirão Preto
2017

FICHA CATALOGRÁFICA

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

Souza, Helen Palmira Miranda de Camargo

Fatores de risco para reações adversas à varfarina em pacientes hospitalizados: um estudo de coorte. Ribeirão Preto, 2017.

118 p.; 30cm.

Dissertação de Mestrado, apresentada à Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto/USP – Área de concentração: Medicamentos e Cosméticos.

Orientador: Pereira, Leonardo Régis Leira.

1.Varfarina. 2. Reação adversa. 3. Pacientes hospitalizados

FOLHA DE APROVAÇÃO

Helen Palmira Miranda de Camargo Souza

Fatores de risco para reações adversas à varfarina em pacientes hospitalizados: um estudo de coorte.

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas para obtenção do Título de Mestre em Ciências

Área de concentração: Medicamentos e Cosméticos

Orientador: Prof. Dr. Leonardo Régis Leira Pereira

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura:_____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura:_____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura:_____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura:_____

Dedicatória

À minha avó Fani Miranda (in memoriam),
que infelizmente não teve "tempo" para conhecer os benefícios dos anticoagulantes orais,
nem tão pouco seus riscos.

Agradecimentos

Á Deus pelo dom da vida, pelo sustento diário e pela força nos momentos difíceis. Sem a fé de que nada é capaz de nos separar do amor de Deus, não seria possível chegar tão longe.

Ao Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, por me capacitar para lançar voos mais altos.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento e Pesquisa – CNPq, pela bolsa de mestrado concedida.

Ao Professor Leonardo Regis Leira Pereira pela oportunidade concedida, mas sobretudo pelo mestre e profissional que é. Além de um grande professor, um exemplo de pessoa comprometida antes de tudo com a vida, com a ética e com o próximo.

Ao colega e professor Camilo M. Guidoni, por acreditar em meu potencial e me incentivar neste estudo. Sua contribuição direta e indiretamente me fez tornar este trabalho possível e este momento real.

À mestre e técnica de laboratório Marília S. Campos pelas incansáveis análises estatísticas, assim como pela paciência diante de tantos questionamentos, sem sua ajuda este trabalho não seria tão completo.

À professora Fátima L. Goulart, que além de me iniciar na vida científica plantando o amor pela pesquisa, sempre me encorajou a realizar o mestrado, a você minha eterna gratidão e admiração!

À meus pais Adilson e Miriam que mesmo não compreendendo quais o motivos me fizeram ficar tão distante e ausente, sempre apoiaram meus sonhos.

Ao meu esposo Guilherme por ser o refúgio e abrigo frente a todas as "dificuldades" da vida acadêmica. Sobretudo por seu o apoio, orgulho e amor. Cada segundo de felicidade deste trabalho também é seu.

À toda minha família pela paciência e compreensão diante dos momentos de omissão. Que o futuro nos reserve novas oportunidade de comprometimento e união e que o passado seja sinônimo de aprendizado e valorização.

Por fim, mas não menos importante, à todos os colegas de jornada do CPAFF e da USP de Ribeirão Preto, especialmente aqueles que se tornaram irmãos, tamanha foi a empatia e amizade firmada, a estes: Marília, Ana Maria, Manuela, Michelly, Eduardo, Neto, Franciele, Miriane e Mayara minha eterna gratidão. Que a vida sempre nós permita compartilhar de novos risos e choros juntos.

“Olhei a tristeza nos olhos, e sorri.”

17 de Janeiro - Os Arrais

RESUMO

SOUZA, H. P. M. C. **Fatores de risco para reações adversas à varfarina em pacientes hospitalizados: um estudo de coorte.** 2017. 118f. Dissertação (Mestrado). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2017.

A varfarina é considerada um dos principais fármacos anticoagulantes orais, com o uso clínico a mais de 60 anos, contudo sua utilização ainda remete preocupação quanto aos riscos de suas reações adversas, sendo a hemorragia um dos eventos mais graves. Diante disso, o objetivo deste estudo foi avaliar a incidência das reações adversas decorrente ao uso da varfarina (RAV), em um hospital de alta complexidade, caracterizar o perfil dos pacientes e identificar os principais fatores de risco para as RAV, bem como a conduta diante das ocorrências. Para tal, foi realizado um estudo de coorte prospectivo com o monitoramento durante o período de internação de 309 usuários de varfarina, realizando a identificação das RAV por meio da busca ativa de indicadores, e a avaliação dos fatores de risco e classificação das ocorrências. Dessa forma, encontrou-se a incidência de 12% (n=37) para RAV, com média de idade de 56 anos, não se observando risco superior entre os idosos, ou quanto ao sexo, diferentes etnias, possuir hábitos tabágicos e etilismo. Em relação as ocorrências 51,4% dos pacientes apresentaram RAV grave, enquanto para 21,6% a RAV foi responsável de forma direta ou indiretamente pela morte do paciente. Observou-se média 25,8 fármacos entre os pacientes com RAV em comparação a 13,4 para os pacientes que não apresentaram a ocorrência, 24,3% dos pacientes com RAV foram admitidos no centro de terapia intensiva (CTI), e 75,7% apresentaram tempo de internação superior a 15 dias. Entre os fatores de risco observados, destacou-se a piora da função renal (RR 12,85. IC95% 5,19; 31,77), redução da albumina (RR 2,24. IC95% 1,64; 3,06), o elevado número de medicamentos (RR 3,36. IC95% 1,66; 6,78), e de interações medicamentosas com risco superior para os fármacos dipirona, lactulose, quetiapina, ranitidina e polivitamicos. A prescrição de concentrado de hemácias (51,4%), plasma fresco (48,7%) e vitamina K (43,2%) foram as condutas mais frequentes na reversão e manejo das RAV. Em conclusão as RAV apresentaram elevada gravidade entre os pacientes, com altas taxas de transfusões, ampliação no tempo de internação, no número de medicamentos utilizados e na frequência de admissões no CTI.

Palavras-chave: Varfarina; Anticoagulante; Farmacovigilancia; pacientes hospitalizados

ABSTRACT

SOUZA, H. P. M. C. **Risk factors for adverse reactions to use of warfarin inpatient: a cohort study.** 2017. 118f. Dissertation (Master). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2017.

Warfarin is one of the main oral anticoagulant drugs in use for more than 60 years. However, its use still raises concerns about the risks of its adverse reactions, and hemorrhage is one of the most serious events. Therefore, the objective of this study was to evaluate the incidence of adverse reactions due to the use of warfarin (RAV) in a high complexity hospital, to characterize the patients' profile and to identify the main risk factors for RAV, as well as the conduct in the face of occurrences. A prospective cohort study was carried out with the monitoring during the hospitalization period of 309 warfarin users, performing the identification and classification of the RAV through an active search of indicators, and the evaluation of risk factors of them. Thus, the incidence of 12% (n = 37) was found for RAV, with a mean age of 56 years, with no higher risk among the elderly, or with regard to gender, different ethnicities, smoking habits, and alcoholism. Regarding the occurrences, 51.4% of the patients presented severe RAV, whereas for 21.6% the RAV was directly or indirectly responsible for the death of the patient. We observed a mean of 25.8 drugs among patients with RAV compared to 13.4 for patients who did not present this event, 24.3% of patients with RAV were admitted to the intensive care unit (ICU), and 75.7% had hospitalization time of more than 15 days. Among the risk factors observed highlights renal function worsened (RR 12.85, IC95% 5.19; 31.77), albumin reduction (RR 2.24, IC95% 1.64; 3.06), the high number of medications (RR 3.36, IC95% 1.66; 6.78) and drug interactions for the metamizole, lactulose, quetiapine, ranitidine and poly vitamin drugs. The prescription of packed red blood cells (51.4%), fresh plasma (48.7%) and vitamin K (43.2%) were the most frequent behaviors in the reversion and management of RAV. In conclusion, the RAV presented high severity among the patients, with high transfusion rates, the increase in the length of hospital stay, number of used medications, and admission frequency in ICU.

Keywords: Warfarin; Anticoagulante; Pharmacovigilance; Inpatient.

Introdução

1 INTRODUÇÃO

1. 1. Visão Global

A varfarina foi introduzida na prática clínica em 1940 como um anticoagulante oral, sendo considerada um dos principais fármacos anticoagulantes até os dias atuais (KAUSHANSKY et al., 2011). Seu surgimento contribuiu consideravelmente para a redução da mortalidade associada à fibrilação atrial, ao tromboembolismo arterial e venoso e às cardiomiopatias com fatores de risco para doenças tromboembólicas (IMSP, 2013).

Estima-se que 4 milhões de pacientes nos Estados Unidos e quase 7 milhões em todo o mundo fazem uso crônico de anticoagulantes orais, principalmente a varfarina, para a prevenção e tratamento de tromboembolismo venoso e arterial (WYSOWSKI et al., 2007; INTERNATIONAL SELF-MONITORING ASSOCIATION OF ORAL ANTICOAGULATED PATIENTS, 2011).

A utilização da varfarina é crescente, em países como os Estados Unidos entre 1998 a 2004 houve aumento de 45%, passando de 21 milhões para quase 31 milhões de pessoas utilizando a varfarina (WYSOWSKI et al., 2007). Sendo este aumento no uso dos anticoagulantes associado ao envelhecimento populacional e ao aumento na incidência de doenças cardiovasculares (WIEDERMANN et al., 2008).

Com o aumento na utilização da varfarina surgiu a preocupação quanto aos riscos de suas reações adversas, sendo a hemorragia um dos eventos mais prevalentes e uma causa importante de mortalidade. Tal preocupação gerou um alarme nos EUA em 2006, levando a adicionar à rotulagem do fármaco avisos sobre o risco de hemorragias e ainda o fornecimento de um guia do medicamento junto a prescrição, reforçando os sinais e sintomas relacionados aos sangramentos (WYSOWSKI et al., 2007).

Os riscos quanto ao uso da varfarina foram confirmados pela *Food and Drug Administration* (FDA) por meio da observação de que estava entre os dez medicamentos com o maior número de relatos de eventos adversos (EAM) graves, ocorridos durante as décadas de 1990 e 2000 no sistema de notificação deste órgão (WINTERSTEIN et al., 2002; WYSOWSKI et al., 2007).

Nos Estados Unidos, os anticoagulantes orais foram responsáveis por 32% das reações adversas a medicamentos (RAM) identificadas, sendo que a anticoagulação excessiva foi o evento mais prevalente (WINTERSTEIN et al., 2002). Segundo Wysowski et al. (2007) entre 2003 e 2004 os anticoagulantes ocuparam o primeiro lugar em relação ao número total de mortes por medicamentos (WYSOWSKI et al., 2007).

No Brasil, a varfarina é o anticoagulante oral mais utilizado, estando presente em 97,5% das prescrições com anticoagulantes orais atendidos pelo SUS (BOLELA, 2013). Todavia, este fármaco está entre os medicamentos potencialmente perigosos listados pelo Instituto para Práticas Seguras no Uso de Medicamentos (IMSP, 2016), sendo considerado um medicamento de alta vigilância.

Contudo, sua utilização tem se mostrado imprescindível, uma vez que a taxa de mortalidade por doenças cardiovasculares no país é elevada, alcançando 13,8% em 2007 no município de Ribeirão Preto, localizado no interior do estado de São Paulo (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2009).

1. 2. Reação Adversa a Medicamentos e Segurança do Paciente

A Organização Mundial de Saúde (OMS) define EAM como “qualquer ocorrência médica desfavorável, que pode ocorrer durante o tratamento com um medicamento, mas que não possui, necessariamente, relação causal com este tratamento” (WHO, 2002).

Enquanto RAM é definida como “uma resposta nociva e não intencional ao uso de um medicamento que ocorre em doses normalmente utilizadas em seres humanos para profilaxia, diagnóstico ou tratamento de doenças ou para modificação da função fisiológica” (WHO, 1972).

As RAM têm se apresentado como um problema frequente e oneroso entre os usuários de medicamentos e os gestores de saúde, pois provocam risco de vida ao paciente e sobrecarregam as filas dos hospitais e postos de saúde (MASTROIANNI; VARALLO, 2013).

No Brasil, estima-se que 43% dos pacientes apresentarão risco para desenvolvimento de RAM em ambiente hospitalar (CAMARGO et al. 2006). Em relação ao uso da varfarina, alguns estudos tem observado incidência de 5,4% a 19,2% de sangramentos para pacientes em uso domiciliar desse medicamento, sendo que, 10% desses são considerados graves (SANTOS, et al. 2006; LAVITOLA, et al. 2009).

Segundo o FDA, os eventos adversos graves são aqueles que resultam na morte do paciente; leva a um risco real de morte; apresenta a necessidade de internação ou prolongação

da mesma; gera uma incapacidade persistente ou permanente; causa anomalia congênita, ou ainda necessita de intervenção se para prevenir danos permanentes (KESSLER, 1993).

Em relação aos custos, os EAM aumentaram mais de US$ 3.000,00 por internação hospitalar nos Estados Unidos, enquanto os EAM que ameaçaram diretamente a vida do paciente acrescentaram em média US$ 8.116,00 por internação (HUG et al., 2012). No Brasil, a mensuração monetária de tais ocorrências ainda é insipiente, contudo, os custos decorrentes de internações por problemas associados ao uso de medicamentos foram em torno de R$ 8.300.000,00 em 2005 (BRASIL, 2006).

Diante deste cenário e preocupados em garantir a segurança dos pacientes que precisam dos serviços de saúde brasileiro, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) desde 1999, tem instituído ações para promoção da segurança do paciente.

Entre elas a criação em 2001 da Rede de Hospitais Sentinelas, a qual estabelece que os hospitais realizem a notificação dos eventos adversos, sangue, hemoderivados, materiais e equipamentos hospitalares (ANVISA, 2002). Identificando dessa forma os problemas que comprometem a qualidade e a segurança do uso, e fornecendo informações para a criação de ações regulatórias (ANVISA, 2002).

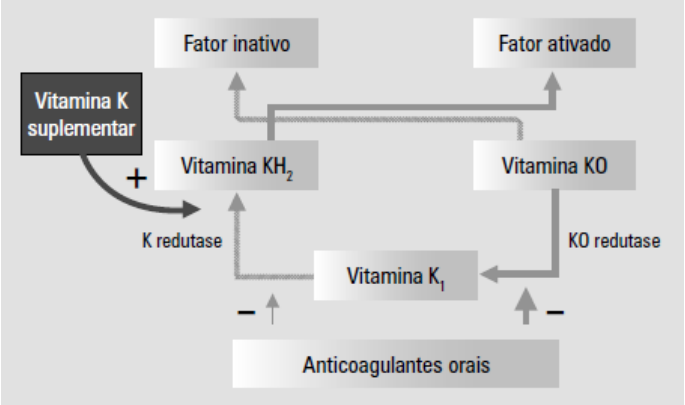
Somando-se às diversas ações desenvolvidas nos últimos anos visando a segurança do paciente, destaca-se ainda a Resolução da Diretoria Colegiada n. 36, criada pelo Ministério da Saúde, em conjunto com a ANVISA, em 2013 (RDC 36/2013), a qual instituiu práticas para promoção da segurança do paciente e melhoria da qualidade nos serviços de saúde, ampliando as ações de gerenciamento de risco a nível nacional (BRASIL, 2013).

1. 3. Varfarina

A varfarina é um agente cumarínico e sua ação anticoagulante decorre da inativação da vitamina K epóxido redutase, uma enzima que recicla a vitamina K oxidada (Figura 1) para a sua forma reduzida após participar da carboxilação (ANSELL et al., 2008).

Com a inativação das enzimas precursoras de vitamina KH_2, sua quantidade disponível é reduzida o que limita a carboxilação de derivados de resíduos de glutamato dos fatores II, VII, IX e X, bem como das proteínas anticoagulantes endógenas, C e S. O que promove a formação de moléculas incompletas, biologicamente inativas para a coagulação (WHITLON et al., 1978; FASCO, et al., 1982; CHOONARA et al., 1988; CHAI; MACIK, 2002; HIRSH, et al.2001).

Figura 1 - Ciclo hepático dos fatores de coagulação dependentes da vitamina K



A vitamina K_1, encontrada na dieta, é convertida em vitamina KH_2 pela K redutase. A vitamina KH_2 é responsável pela ativação dos fatores da coagulação e, neste processo, sofre redução para vitamina KO. A vitamina KO, sofre a ação da KO redutase e é reconvertida em vitamina K_1, reiniciando o ciclo. A varfarina (anticoagulante oral) atua sobre as duas enzimas descritas, mas preferencialmente sobre a KO redutase. Fonte: TOZETTO; GARCIA; PAZIN FILHO, 2005.

A varfarina é um derivado cumarínico formado pela mistura racêmica de dois isômeros opticamente ativos (R e S), em igual proporção, sendo que o isômero S é cinco vezes mais potente (ANSELL et al, 2004). Possui meia vida de 36 a 42 h (isômero R, 45h; isômero S, 29h), fortemente ligado às proteínas plasmáticas, sendo acumulado no fígado, onde os dois enantiomeros são metabolicamente transformados por diferentes vias (ANSELL et al, 2004).

Apresenta boa absorção pelo trato gastrointestinal, com metabolização hepática e excreção principalmente renal (Tabela 1).

Tabela 1 - Parâmetros farmacocinéticos da varfarina.

Parâmetros	Descrição
Absorção	Rapidamente absorvido pelo trato gastrointestinal (90min); Elevada biodisponibilidade; Não sofre influência de alimentos durante absorção.
Distribuição	Baixo volume de distribuição (0,14L/Kg); Alta taxa de ligação às proteínas plasmática, especificamente a albumina (99,0%).
Metabolismo	Metabolismo hepático via citocromo P450 (CYP), por meio das isoenzimas CYP2C9 (isoenzima primária), CYP2C19, CYP2C8, CYP2C18 e CYP3A4; Metabólitos são inativos.
Excreção	Excreção renal (92,0%), com menor extensão pela bile; Meia-vida de eliminação de uma semana (168h).

Fonte: Micromedex, 2017.

A varfarina tem por indicação a prevenção do tromboembolismo venoso, embolia sistêmica em pacientes com próteses valvulares cardíacas ou fibrilação atrial, e na prevenção primária ou recorrente do infarto agudo do miocárdio (ANSELL et al., 2004).

A monitorização laboratorial deste fármaco é realizada pelo *International Normalized Ratio* (INR), sendo este calculado mediante a atividade da protrombina, a qual reflete o tempo de coagulação sanguínea. A mensuração do INR durante o tratamento com varfarina é fundamental para possibilitar ajustes de dose e prevenir eventos adversos (ANSELL, et al. 2008).

O INR alvo é definido para cada indicação específica, sendo (TOZETTO; GARCIA; PAZIN FILHO, 2005):

- Profilaxia e tratamento do tromboembolismo venoso, tratamento do embolismo pulmonar, sequelas de doença isquêmica (prevenção após IAM), fibrilação atrial, doença valvar, próteses valvares biológicas e próteses valvar metálica em posição aórtica, INR alvo entre 2,0 – 3,0;
- Próteses valvares metálica em posição mitral ou tipo Star-Edwards, qualquer prótese metálica associada a fibrilação atrial e qualquer próteses metálica associada a evento tromboembólico na vigência de anticoagulação adequada, INR alvo ente 2,5 – 3,5;

A dose inicial de varfarina em indivíduos saudáveis pode variar de 2 a 10 mg/dia nos dois primeiros dias, ajustados posteriormente pela análise dos valores do INR (HOLBROOK et al., 2012; MICROMEDEX, 2017). Normalmente a dose média de manutenção é 5 mg/dia, o que geralmente resulta em um INR superior a 2,0 após quatro ou cinco dias de tratamento (HIRSH et al., 2001; 2003).

Quando a terapêutica com varfarina é iniciada, a anticoagulação não é alcançada imediatamente. Normalmente, a inativação completa dos fatores de coagulação irá ocorrer somente após alguns dias do início da administração da varfarina (MCMILLIN, VAZQUEZ, PENDLETON, 2011). Dessa forma, quando um efeito rápido é necessário, a heparina ou a enoxaparina pode ser administrada concomitantemente com varfarina e interrompida assim que o INR alcance a faixa terapêutica (HIRSH et al., 2001; 2003).

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

O fígado desempenha um papel importante na homeostase da cascata de coagulação, pois é responsável pela produção de fatores da coagulação sanguínea e pelo metabolismo da varfarina por meio do citocromo P450 (DEITCHER, 2002). Logo, pacientes com hepatopatias

apresentam metabolismo da varfarina reduzido, com valores elevados de INR e risco de hemorragia (ZHANG et al., 2006).

Estudos observacionais sugerem que pacientes com insuficiência renal apresentam maior risco de eventos hemorrágicos no início da terapia com varfarina, devido sua eliminação ser principalmente via renal (BEYTH et al., 1998). Assim, histórico de doença renal ou hepática tem sido identificado como fator de risco significativo para sangramento em pacientes com fibrilação atrial crônica que utilizam varfarina (DIMARCO et al., 2005).

A relação dose-resposta da varfarina é extensamente influenciada por fatores genéticos, incluindo mutações em genes que codificam o citocromo P450 (HIGASHI et al., 2002). As variações genéticas na isoforma da CYP2C9 e no complexo 1 da vitamina K epóxido redutase (VKORC1), associados aos fatores clínicos, são responsáveis por aproximadamente 50,0% da variabilidade da dose de varfarina (JOHNSON et al., 2011).

Com relação à etnia, estudo retrospectivo mostrou diferentes doses médias semanais de varfarina para o INR alvo situado entre 2,0 e 3,0 para as etnias asiático-americano, hispânico, branco e negro americano. A variabilidade genética da CYP2C9 e VKORC1 parece não explicar a menor dose requerida para os hispânicos em relação aos brancos (DANG et al., 2005), a qual pode ser devido a outros polimorfismos que ainda não foram descobertos (WHITE, 2010).

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

Dados na literatura demonstram amplo espectro de interação varfarina-medicamentos, podendo apresentar de 46 a 326 interações, dependendo da fonte de informação (GUIDONI et al., 2012). Na prática clínica, o estudo de Malone et al. (2003) relatou que dentre as 25 potenciais IM consideradas significativas no estudo, 24,0% envolviam o fármaco varfarina.

Além disso, o estado nutricional do paciente também pode influenciar na resposta do tratamento com varfarina, pois como esta atua por mecanismo antagônico a ação da vitamina K, a qual é substrato para produção dos fatores de coagulação, valores basais e de ingestão de vitamina K influenciam na manutenção e resposta do fármaco no controle do INR (CUSHMAN et al., 2001; WHITE, 2010). Logo, uma ingestão aumentada de vitamina K na dieta é suficiente

para reduzir a resposta anticoagulante à varfarina, fato comum em pacientes que consomem vegetais verdes ou suplementos contendo vitamina K (O'REILLY; RYTAND, 1980).

Segundo estudo de Leite, et al. (2016), foram observadas 58 diferentes plantas com possível interferência sobre a anticoagulação com varfarina. Sendo as ervas com maior potencial de interação com a varfarina o alho, gengibre, ginkgo, erva de São João e ginseng, as quais normalmente são consumidas como alimento e também usadas para fins terapêuticos.

Com relação a reversão da anticoagulação excessiva ao uso de varfarina, a *American College of Chest Physicians* e o *British Committee for Standards in Haematology* tem apresentado protocolos clínicos com recomendações para o restabelecimento da anticoagulação terapêutica (ANSELL et al., 2004; KEELING et al, 2011). Contudo, tais protocolos clínicos apresentam distintos valores de INR necessário para a suspenção da administração da varfarina, e/ou administração da vitamina K, e/ou administrar complexo concentrado de protrombina. Complicando dessa forma, o manejo e reversão dos valores de INR elevados ou risco de RAM em pacientes utilizando vitamina K (GUIDONI, 2012).

Conclusões

2 CONCLUSÕES

- A incidência de RAV entre pacientes internados em um hospital de alta complexidade foi 12,0%, das quais metade foram reações consideradas graves e 21,6% letais.

- Dentre os fatores de risco associados às RAV, a idade dos pacientes não mostrou influência sobre as ocorrências, contudo o comprometimento da função renal e a redução da albumina estiveram entre as variáveis clínicas com risco superior para as ocorrências.

- O elevado número de medicamentos e de interações medicamentosas mostraram forte risco no favorecimento da RAV, com destaque para os fármacos: dipirona, lactulose, quetiapina, ranitidina e polivitamicos, os quais apresentaram risco superior aos demais medicamentos avaliados.

- A conduta e manejo das RAV foi realizada de forma variada, com altas taxas de transfusões entre os pacientes. Por fim, verificou-se ampliação no tempo de internação dos pacientes com RAV com admissões no CTI e ampliação no número de medicamentos utilizados.

- Entre as variáveis passiveis de predição de ocorrências de RAV, a redução brusca de hemoglobina e a omissão e/ou redução da dose de varfarina aliadas a valor superior a 4,5 de INR e prescrição de vitamina K e/ou plasma se revelaram frequentes, e dessa forma importantes para a monitoração dos usuários de varfarina.

- Por fim, diante da hipótese do estudo foi observado que as RAV tendem a acorrer em pacientes com múltiplos diagnósticos, que recebem maior número de medicamentos prescritos, e apresentam elevada frequência de possíveis interações medicamentosas e alteração da função renal, mas que não necessariamente o fato de ser idoso represente maior risco para as ocorrências.

REFERÊNCIAS

AGENCIA NACIONAL DE VIGILANCIA SANITARIA (ANVISA). Serviço de Saúde: Rede Sentinela. 2002. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/servicosaude/hsentinela/historico.htm. Acessado: em março 2017.

AIRAKSINEN KE, SUURMUNNE H, PORELA P, NIEMELÄ M, VIKMAN S, PUURUNEN M, ANNALA AP, BIANCARI F, KARJALAINEN PP. Usefulness of outpatient bleeding risk index to predict bleeding complications in patients with long-term oral anticoagulation undergoing coronary stenting. **Am J Cardiol,** Nova York, v. 106, n. 2, p. 175-9, 2010.

ALQUWAIZANI, M.; BUCKLEY, L.; ADAMS, C.; FANIKOS J. Anticoagulants: A Review of the Pharmacology, Dosing, and Complications. **Curr Emerg Hosp Med Rep,** Nova York, v. 1, n. 2, p. 83-97, 2013.

ANSELL, J.; HIRSH, J.; POLLER, L.; BUSSEY, H.; JACOBSON, A.; HYLEK, E. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. **Chest,** Chicago, v.126, supl. 3, p. 204S-233S, 2004.

_____. HIRSH, J.; HYLEK, E.; JACOBSON, A.; CROWTHER, M.; PALARETI, G.; Pharmacology and Management of the Vitamin K Antagonists: 8th Edition American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. **Chest,** Chicago, v. 133, supl. 6, p. 160-198S, 2008.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA PARA O ESTUDO DA OBESIDADE E DA SÍNDROME METABÓLICA (ABESO). **Diretrizes Brasileiras Obesidade 2016**, 4.ed. - São Paulo, SP 2016.

BELHEKAR, M. N.; TAUR, S. R.; MUNSHI, R. P. A study of agreement between the Naranjo algorithm and WHO-UMC criteria for causality assessment of adverse drug reactions. **Indian J Pharmacol,** Mumbai, v.46, n.1, p.117-20, 2014. doi: 10.4103/0253-7613.125192.

BERLOWITZ, D. R.; MILLER, D. R.; OLIVERIA, S. A.; CUNNINGHAM, F.; GOMEZ-CAMINERO, A.; ROTHENDLER, J. A. Differential associations of beta-blockers with hemorrhagic events for chronic heart failure patients on warfarin. **Pharmacoepidemiol Drug Saf,** v.15, p.799–807, 2006.

BEYTH, R. J.; LANDEFELD, C. S. Anticoagulants in older patients, a safety perspective. **Drugs Aging,** Mairangi Bay [Nova Zelândia], v. 6, p. 45–54, 1995.

_____. QUINN, L. M.; LANDEFELD, C. S. Prospective evaluation of an index for predicting the risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin. **Am J Med.** v. 105, n. 2, p. 91-99, 1998.

BOLELA, F. Estado de saúde e adesão ao tratamento de pacientes atendidos em ambulatório especializado em anticoagulação oral. 2013. Tese (Doutorado) – Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2013.

BONFANT, G.; FARINA, M.; NEBIOLO, P. E.; BELFANTI, P.; PATERNOSTER, G.; GABRIELLI, D. et al. Clinical risk analysis with failure mode and effect analysis (FMEA) model in a dialysis unit. **Journal of Nephrology**, Milano, v. 23, p. 111-118, 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Diretrizes Nacionais para a Vigilância de Eventos Adversos e Queixas Técnicas de produtos sob Vigilância Sanitária** [internet]. Brasília: 2006. Disponivel em: http://portal.anvisa.gov.br /wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Pos+-+Comercializacao+-+Pos+-+Uso/Vigipos/Assunto+de+Interesse/Diretrizes+Nacionais+de+VIGIPOS. Acesso em: 10 agosto de 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC n.36, de 25 de julho de 2013: Ações para a promoção da segurança do paciente e a melhoria da qualidade nos serviços de saúde. **Diário Oficial da União,** Brasília, DF, 26 jul. 2013. Disponivel em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/ saudelegis/anvisa /2013/rdc0036_25_07_2013.html. Acesso em: 10 agosto de 2015.

BUDNITZ, D. S.; LOVEGROVE, M.C.; SHEHAB, N.; RICHARDS, C. L. Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans. **N Engl J Med,** v. 365 n.2, p. 2002-12, 2011.

CAMARGO, A.L.; FERREIRA, M.B.C.; HEINECK, I. Adverse Drug Reactions:a cohort study in internal medicine units at a university hospital. **European Journal of Clinical Pharmaology,** v. 62, p.143-149, 2006.

CANGEMI, D. J.; KRILL, T.; WEIDEMAN, R.; CIPHER, D. J.; SPECHLER, S. J.; FEAGINS, L. A. A Comparison of the Rate of Gastrointestinal Bleeding in Patients Taking Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants or Warfarin. **Am J Gastroenterol,** Nova York, v. 112, n. 5, p. 734-739, 2017.

CASTRO, T.A.; HEINECK, I. Interventions to improve anticoagulation with warfarin. **Ther Drug Monit,** v. 34, n. 2; p.209-16, 2012.

CHAI, S.J.; MACIK, B.G. Improving the safety profile of warfarin. **Semin Hematol,** v. 39, n.3, p.179-86, 2002.

CHARLSON, M. E.; POMPEI, P.; ALES, K. L.; MCKENZIE, C. R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. **J Chron Dis.**, St. Louis: England, v. 40, p. 373-383, 1987. In: D'HOORE, W.; BOUCKAERT, A.; TILQUIN, C. Practical considerations on the use of the Charlson comorbidity index with administrative data bases. **J Clin Epidemiol,** New York, v.49, n.12, p.1429-33, 1996.

CHEN, W. T.; WHITE, C. M.; PHUNG, O. J.; KLUGER, J.; ASHAYE, A.; SOBIERAJ, D.; MAKANJI, S.; TONGBRAM, V.; BAKER, W. L.; COLEMAN, C. I. Are the risk factors listed in warfarin prescribing information associated with anticoagulation-related bleeding? A systematic literature review. **Int J Clin Pract,** Eshe - Inglaterra, v. 65, n. 7, p.749-63, 2011.

CHOONARA, I. A.; MALIA, R. G.; HAYNES, B. P.; HAY, C. R.; CHOLERTON, S.; BRECKENRIDGE, A. M.; PRESTON, F. E.; PARK, B. K. The relationship between inhibition of vitamin K 1,2,3-epoxide reductase and reduction of clotting factor activity with warfarin. **Br J Clin Pharmacol**, v. 25, n. 1, p.:1-7, 1988.

CUSHMAN, M.; BOOTH, S. L.; POSSIDENTE, C. J.; DAVIDSON, K. W.; SADOWSKI, J. A.; BOVILL, E. G. The association of vitamin K status with warfarin sensitivity at the onset of treatment. **Br J Haematol,** v. 112, n. 3, p.572-7, 2001.

DANG MT, HAMBLETON J, KAYSER SR. The influence of ethnicity on warfarin dosage requirement. **Ann Pharmacother,** v. 39, n. 6, p.1008-1112, 2005.

DANZIGER, J. Vitamin K-dependent Proteins, Warfarin, and Vascular Calcification. **Clin J Am Soc Nephrol,** v.3, p.1504 –1510, 2008.

DE LAS SALAS, R.; DÍAZ-AGUDELO, D.; BURGOS-FLÓREZ, F. J.; VACA, C.; SERRANO-MERIÑO, D. V.; Adverse drug reactions in hospitalized Colombian children. **Colomb Med,** Colombia, v. 47, n. 3, p. 142-147, 2016.

DEITCHER SR. Interpretation of the international normalised ratio in patients with liver disease. **Lancet**, v. 359, n. 9300, p. 47-48, 2002.

DIMARCO, J. P.; FLAKER, G.; WALDO, A. L.; CORLEY, S. D.; GREENE, H. L.; SAFFORD, R. E.; ROSENFELD, L. E.; MITRANI, G.; NEMETH, M.; AFFIRM Investigators. Factors affecting bleeding risk during anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation: observations from the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. **Am Heart J.**, v. 149, n. 4, p. 650-6, 2005.

DOUKETIS J, BERGER P, DUNN A, JAFFER A, SPYROPOULOS A, BECKER R, et al. The perioperative management of antithrombotic therapy: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). **Chest,** Chicago, v.133, p. 299S–339S, 2008.

FANG, M. C.; CHANG, Y.; HYLEK, E. M. et al. Advanced age anticoagulation intensity, and risk for intracranial hemorrhage among patients taking warfarin for atrial fibrillation. **Ann Intern Med,** v. 141, p.745-752, 2004.

_____. GO, A. S.; CHANG, Y.; BOROWSKY, L. H.; POMERNACKI, N. K; UDALTSOVA, N.; SINGER, D. E. A new risk scheme to predict warfarin-associated hemorrhage: The ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) Study. **J Am Coll Cardiol,** Nova York, v. 58, n. 4, p. 395-401, 2011.

FASCO, M. J.; HILDEBRANDT, E. F.; SUTTIE, J. W. Evidence that warfarin anticoagulant action involves two distinct reductase activities. **J Biol Chem,** v. 257, n. 19, p.11210-2, 1982.

FIGUEIREDO, P. M.; COSTA, A. A.; CRUZ, F. C. S.; MELO, J. R. R.; NOGUEIRA, M. S.; GOES, T. P. A. Reações Adversas a Medicamentos. **Revista Fármacos e Medicamentos**. São Paulo, v.34, n.VI, p.32-39, 2005.

FIHN SD, MCDONELL M, MARTIN D, HENIKOFF J, VERMES D, KENT D, WHITE RH Risk factors for complications of chronic anticoagulation. A multicenter study. Warfarin Optimized Outpatient Follow-up Study Group. **Ann Intern Med,** Filadélfia, v. 118, n. 7; p. 511-20, 1993.

GÓMEZ-OUTES, A.; LAGUNAR-RUÍZ, J.; TERLEIRA-FERNÁNDEZ, A. I.; CALVO-ROJAS, G.; SUÁREZ-GEA, M. L.; VARGAS-CASTRILLÓN, E. Causes of Death in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation. **J Am Coll Cardiol,** Nova York, v.68; n.23, p.2508-2521, 2016.

GRAHAME-SMITH, D. G.; ARONSON, J. K. **Tratado de farmacologia clínica e farmacoterapia.** 3ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. p.

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

_____. OBRELI-NETO, P. R.; PEREIRA, L. R. Pharmacoepidemiologic study of warfarin prescription in a Brazilian tertiary hospital. **J Thromb Thrombolysis,** Dordrecht, v. 37, n.4, p. 542-8, 2014.

_____. CAMARGO, H. P. M.; OBRELI-NETO, P. R.; GIROTTO, E.; PEREIRA, L. R. Study of warfarin utilization in hospitalized patients: analysis of possible drug interactions. **Int J Clin Pharm,** v.38, p.1048-1051, 2016.

HALL, W. H.; RAMACHANDRAN, R.; NARAYAN, S.; JANI, A. B.; VIJAYAKUMAR, S. An electronic application for rapidly calculating Charlson comorbidity score. **BMC Cancer,** London, v. 4, n.94, p. 1-8, 2004.

HCFMRP-USP. Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo [homepage]. 2015. Disponível em: http://www.hcrp.usp.br/sitehc/upload/RelatoriodeAtividades_HCRP%202015.pdf. Acesso: 05 de janeiro de 2017.

_____. Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo [homepage]. 2012a. Disponível em: http://www.hcrp.fmrp.usp.br/sitehc/informacao-galeria.aspx? id=211&ref=1&refV=12. Acesso: 02 de dezembro de 2014.

_____. Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo [homepage]. 2012b. Disponível em: http://www.hcrp.fmrp.usp.br/sitehc/informacao.aspx?id=5&ref= 1&refV=1. Acesso em: 02 de dezembro de 2014.

HIGASHI, M. K.; VEENSTRA, D. L.; KONDO, L. M.; WITTKOWSKY, A. K.; SRINOUANPRACHANH, S. L.; FARIN, F. M.; RETTIE, A. E. Association between CYP2C9 genetic variants and anticoagulation-related outcomes during warfarin therapy. **JAMA**. v. 287, n.13, p.1690-8, 2002.

HIRSH, J.; DALEN, J.; ANDERSON, D. R.; POLLER, L.; BUSSEY, H.; ANSELL, J.; DEYKIN D. Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. **Chest,** Chicago, v. 119, supl. 1, p.8S-21S, 2001.

HIRSH, J.; FUSTER, V.; ANSELL, J.; HALPERIN, J. L. American Heart Association; American College of Cardiology Foundation. American Heart Association/American College

of Cardiology Foundation guide to warfarin therapy. **Circulation,** v. 107, n. 12, p. 1692-711, 2003.

HOCHMAN, R.; CLARK, J.; ROLLA, A.; THOMAS, S.; KALDANY, A.; D'ELIA, J. A. Bleeding in patients with infections. Are antibiotics helping or hurting? **Arch Intern Med,** Chicago, v.142, p.1440-1442, 1982.

HOLBROOK, A. M.; PEREIRA, J. A.; LABIRIS, R.; MCDONALD, H.; DOUKETIS, J. D.; CROWTHER, M.; WELLS, P. S. Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. **Arch Intern Med,** v. 165, n. 10, p.1095-106, 2005.

HOLBROOK, A.; SCHULMAN, S.; WITT, D. M.; VANDVIK, P. O.; FISH, J.; KOVACS, M. J.; SVENSSON, P. J.; VEENSTRA, D. L.; CROWTHER, M.; GUYATT, G. H. American College of Chest Physicians.Evidence-based management of anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. **Chest,** Chicago, v. 141, supl. 2, p. e152S-84S, 2012.

HORN, J. R.; HANSTEN, P. D.; CHAN, L. N. Proposal for a new tool to evaluate drug interaction cases. **Ann Pharmacother,** v. 41, n. 4, p. 674-80. 2007.

HUG, B.L.; KEOHANE, C.; SEGER, D. L.; YOON, C.; BATES, D.W. The costs of adverse drug events in community hospitals. **Jt Comm J Qual Patient Saf**, Amsterdam, v. 38, n. 3, p. 120-6, 2012.

HUTTEN, B. A.; PRINS, M. H. Duration of treatment with vitamin K antagonists in symptomatic venous thromboembolism. **Cochrane Database Syst Rev,** Oxford, v. 25, n.1, 2006.

HYLEK, E. M.; EVANS, M. C.; SHEA, C.; HENAULT, L. E.; REGAN, S. Major Hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation. **Circulation,** Dallas, v. 115, p. 2689–2696, 2007.

INSTITUTE FOR HEALTHCARE IMPROVEMENT (IHI). **Trigger Tool for Measuring Adverse Drug Events.** Massachusetts, 2004. Disponivel:http://www.ihi.org/resources /pages/tools/triggertoolformeasuringadversedrugevents.aspx. Acessado em: 06 de Janeiro 2017

INSTITUTO PARA PRÁTICAS SEGURAS NO USO DE MEDICAMENTOS (ISMP). Varfarina: erros de medicação, riscos e práticas seguras na utilização. **Boletimismp,** v. 2, n. 4 ISSN: 2317-2312, 2013.

INSTITUTO PARA PRÁTICAS SEGURAS NO USO DE MEDICAMENTOS (ISMP). Medicamentos Potencialmente Perigosos: Lista dos Medicamentos para Instituições de Longa Permanência. **Boletimismp,** v. 5, n. 3 ISSN: 2317-2312, 2016.

INTERNATIONAL SELF-MONITORING ASSOCIATION OF ORAL ANTICOAGULATED PATIENTS. We motivate patients to take control of their own oral anticoagulation therapy. Apud: GARCIA, D. A.; SCHWARTZ, M. J. Warfarin therapy: Tips and tools for better control. **J Fam Pract,** v. 60, p.70-75, 2011.

JOHNSON, J. A.; GONG, L.; WHIRL-CARRILLO, M.; GAGE, B. F.; SCOTT, S. A.; STEIN, C. M.; ANDERSON, J. L.; KIMMEL, S. E.; LEE, M. T.; PIRMOHAMED, M.; WADELIUS, M.; KLEIN, T. E.; ALTMAN, R. B. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guidelines for CYP2C9 and VKORC1 genotypes and warfarin dosing. **Clin Pharmacol Ther,** v. 90, n. 4, p.:625-9, 2011.

KAUSHANSKY, K.; LICHTMAN, M. A.; BEUTLER, E.; KIPPS, T. J.; SELIGSOHN, U.; PRCHAL, J. T. **Williams, Hematology** 8th ed. New York: McGraw-Hill Medical, 2011. 353-356 p.

KANE-GILL, S. L.; FORSBERG, E. A.; VERRICO, M. M.; HANDLER, S. M. Comparison of three pharmacovigilance algorithms in the ICU setting: a retrospective and prospective evaluation of ADRs. **Drug Saf,** Auckland, Nova Zelândia, v. 35, n. 8, p. 645-53, 2012.

KASPER, D. L.; BRAUNWALD, E.; FAUCI, S. A., et al. **Harrison medicina interna**. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 16 ed., v. 1 e 2, 2006. 1897-1934p.

KARCH, F. E., LASAGNA, L. Adverse drug reactions. A critical review. **JAMA,** v.234, n.12, p. 1236-41, 1975.

KEELING, D.; BAGLIN, T.; TAIT, C.; WATSON, H.; PERRY, D.; BAGLIN, C.; KITCHEN, S.; MAKRIS, M. British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on oral anticoagulation with warfarin – 4th ed. **Br J Haematol,** v. 154, supl. 3, p. 311-24, 2011.

KESSLER, D. A. Introducing MedWatch, using FDA for 3500. A New Approach to Reporting Medication and Device Adverse Effects and Product problems. **JAMA**, v. 269, p. 2765-68, 1993.

KIM, M. J.; HUANG, S. M.; MEYER, U. A.; RAHMAN, A.; LESKO, L. J. A regulatory science perspective on warfarin therapy: a pharmacogenetic opportunity. **J Clin Pharmacol,** v. 2, p.138-46, 2009.

KUCHER, N.; CASTELLANOS, L. R.; QUIROZ, R.; KOO, S.; FANIKOS, J.; GOLDHABER, S. Z. Time trends in warfarin-associated hemorrhage. **Am J Cardiol,** Nova York, v. 94, p. 403-406, 2004.

LANE, M. A.; ZERINGUE, A.; MCDONALD, J. R. Serious bleeding events due to warfarin and antibiotic co-prescription in a cohort of veterans. **Am J Med,** v. 127, n. 7, p. 657-663, 2014.

LAVITOLA, P. D. L.; SPINA, G. S.; SAMPAIO, R. O.; TARASOUTCHI, F.; GRINBERG, M. Sangramento durante a anticoagulação oral: alerta sobre um mal maior. **Arq. Bras. Cardiol**, São Paulo , v. 93, n. 2, p. 174-179, 2009.

LEITE, P. M.; MARTINS, M. A. P.; CASTILHO, R. O. Review on mechanisms and interactions in concomitant use of herbs and warfarin therapy. **Biomed Pharmacother,** Nova York, v. 83, p.14-21, 2016.

LE TOURNEAU, T.; LIM, V.; INAMO, J.; MILLER, F.A.; MAHONEY, D. W.; SCHAFF, H. V.; ENRIQUEZ-SARANO, M. Achieved anticoagulation vs prosthesis selection for mitral mechanical valve replacement: a population-based outcome study. **Chest,** Chicago v. 136, p. 1503–13, 2009.

LEXI-INTERACT™. Lexi-Comp's Comprehensive Drug-to-Drug, Drug-to-Herb and Herb-to-Herb Interaction Analysis Program. 2017. Disponível em: http://www.uptodate.com/contents/drug-interaction. Acesso em: 01 de janeiro de 2017.

LIAO, P. J.; SHIH, C. P.; MAO, C. T.; DENG, S. T.; HSIEH, M. C.; HSU, K. H. The cutaneous adverse drug reactions: risk factors, prognosis and economic impacts. **Int J Clin Pract,** v. 67, supl. 6, p.576-84, 2013. doi: 10.1111/ijcp.12097.

LIMDI, N. A.; NOLIN, T. D.; BOOTH, S. L.; CENTI, A.; MARQUES, M. B.; CROWLEY, M. R.; ALLON, M.; BEASLEY, T. M. Influence of kidney function on risk of supratherapeutic international normalized ratio-related hemorrhage in warfarin users: a prospective cohort study. **Am J Kidney Dis,** Filadélfia, v. 65, n. 5, p.701-9, 2015.

LOEWEN, P.; DAHRI, K. Risk of bleeding with oral anticoagulants: an updated systematic review and performance analysis of clinical prediction rules. **Ann Hematol,** Berlin, v. 90, n. 10, p. 1191-200, 2011.

MALONE, D. C.; ABARCA, J.; HANSTEN, P. D.; GRIZZLE, A. J.; ARMSTRONG, E. P.; VAN BERGEN, R. C.; DUNCAN-EDGAR, B. S.; SOLOMON, S. L.; LIPTON, R. B. Identification of serious drug-drug interactions: results of the partnership to prevent drug-drug interactions. **J Am Pharm Assoc,** v. 44, n. 2, p.142-51, 2003.

MASTROIANNI, P.; VARALLO, F. R. **Farmacovigilância para promoção do uso correto de medicamentos**. Porto Alegre: Artmed, 2013. p.1-184.

MAGEE, G.; PETERS, C.; ZBROZEK, A. Analysis of inpatient use of fresh frozen plasma and other therapies and associated outcomes in patients with major bleeds from vitamin K antagonism. **Clin Ther,** Princeton, v. 35, n.9, p.1432-43, 2013.

MCMILLIN GA, VAZQUEZ SR, PENDLETON RC. Current challenges in personalizing warfarin therapy. **Expert Rev Clin Pharmacol**, Londres, v. 4, p. 349-362, 2011.

MEDRONHO, R. A. **Epidemiologia.** São Paulo: Atheneu, 2006. 493 p.

METLAY, J. P.; HENNESSY, S.; LOCALIO, A. R.; HAN, X.; YANG, W.; COHEN, A.; LEONARD, C. E.; HAYNES, K.; KIMMEL, S. E.; FELDMAN, H. I.; STROM, B. L. Patient reported receipt of medication instructions for warfarin is associated with reduced risk of serious bleeding events. **J Gen Intern Med**, v. 23, n.10, p.1589-94, 2008.

MICHEL, D. J.; KNODEL, L. C. Comparison of three algorithms used to evaluate adverse drug reactions. **Am J Hosp Pharm**, Bethesda, v.43, n.7, p.1709-14, 1986.

MICROMEDEX Healthcare Series. Base de referência que contém informações sobre medicamentos, etiologia, patologia, epidemiologia, diagnóstico, tratamento, educação do paciente, referências bibliográficas e literatura relacionada. 2017. Disponível em: http://www-thomsonhc-com.ez67.periodicos.capes.gov.br/micromedex2/librarian/. Acesso em: 05 de Janeiro de 2017.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (BR). Sistema de Informações Hospitalares do SUS, 2009. Apud: PELEGRINO, F. M.; DANTAS, R. A. S.; CORBI, I. S. A.; CARVALHO, A. R. S. Perfil sócio demográfico e clínico de pacientes em uso de anticoagulantes orais. **Rev Gaúcha Enferm**, Porto Alegre, v. 31, n.1, p.123-8, 2010.

NARANJO, C. A.; BUSTO, U.; SELIERS, E. M.; SANDOR, P.; RUIZ, I.; ROBERTS, E. A.; JANECEK, E. DOMECQ, C.; GREENBLETT, D. J. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. **Clinical Pharmacology &Therapeutics**, v. 30, n. 2, p. 239-245, 1981.

NARANJO, C. A.; BUSTO, U. Reações Adversas às Drogas. In: KALANT, H.; ROSCHLAU, W.H.E. **Princípios de Farmacologia Médica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1991. 537-542 p.

NATIONAL CENTER OF HEALTH STATISTICS (NCHS). Health, United States, 2006. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics; 2006 In: Yadav, D.; HAWES, R.H.; BRAND, R.E; ANDERSON, M. A.; MONEY, M.E. et al. Alcohol consumption, cigarette smoking, and the risk of recurrent acute and chronic pancreatitis. **Arch Intern Med,** v. 169, n.11, p.1035-45, 2009.

NISHIJIMA, D. K.; OFFERMAN, S. R.; BALLARD, D. W.; VINSON, D. R.; CHETTIPALLY, U. K.; RAUCHWERGER, A. S.; REED, M. E.; HOLMES, J. F.; CLINICAL RESEARCH IN EMERGENCY SERVICES AND TREATMENT (CREST) NETWORK. Immediate and delayed traumatic intracranial hemorrhage in patients with head trauma and preinjury warfarin or clopidogrel use. **Ann Emerg Med**, St. Louis, v. 59, p. 460-7, 2012

O'REILLY, R.; RYTAND, D. Resistance to warfarin due to unrecognized vitamin K supplementation. **N Engl J Med,** v.303, p.160-161, 1980. Apud: ANSELL, J.; HIRSH, J.; OUIRKE, W.; CAHILL, M.; PERERA, K.; SARGENT, J.; CONWAY, J. Warfarin prevalence, indications for use and haemorrhagic events. **Ir Med J,** Dublin, v.100, n. 3, p.402-4, 2007.

OUIRKE, W.; CAHILL, M. R.; PERERA, K.; SARGENT, J.; CONWAY, J. Warfarin prevalence, indications for use and haemorrhagic events. **Ir Med J,** v. 100, n. 3, p. 402-4, 2007.

PALARETI, G.; LEALI, N.; COCCHERI, S.; POGGI, M; MANOTTI, C.; D'ANGELO, A.; PENGO, V.; ERBA, N.; MOIA, M.; CIAVARELLA, N.; DEVOTO, G.; BERRETTINI, M.; MUSOLESI S. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). **Lancet,** Londres, v.348, p.423-8, 1996.

PALARETI, G.; COSMI, B. Bleeding with anticoagulation therapy - who is at risk, and how best to identify such patients. **Thromb Haemost,** Stuttgart - Alemanha , v.102, n. 2, p.268-78, 2009.

RESAR, R. K.; ROZICH, J. D.; CLASSEN, D. Methodology and rationale for the measurement of harm with trigger tools. **Qual Saf Health Care,** v. 12, supl. 2; p. 39-45, 2003.

REICHERT, J.; ARAÚJO, A. J.; GONÇALVES, C. M. C.; GODOY, I.; CHATKIN, J. M.; SALES, P. U. et al. Diretrizes para cessação do tabagismo - 2008. **J Bras Pneumol,** v. 34, n. 10, p. 845-880, 2008.

RUBBOLI, A.; HALPERIN, J. L.; AIRAKSINEN, K. E.; BUERKE, M.; EECKHOUT, E.; FREEDMAN, S. B.; GERSHLICK, A. H.; SCHLITT, A.; TSE, H. F.; VERHEUGT, F.W.; LIP, G. Y. Antithrombotic therapy in patients treated with oral anticoagulation undergoing coronary

artery stenting. An expert consensus document with focus on atrial fibrillation. **Ann Med,** Londres, v. 40, n. 6, p. 428-36, 2008.

ROZICH, J. D.; HARADEN, C. R.; RESAR, R. K. Adverse drug event trigger tool: a pratical methodology for measuring medication related harm. **Qual Saf Health Care,** v. 12, p. 194-200, 2003.

SANTOS, F. C.; MAFFEI, F. H. A.; CARVALHO, L. R.; TOMAZINI-SANTOS, I. A.; GIANINI, M.; SOBREIRA, M. L.; ARBEX, P. E.; MÓRBIO, A. P. Complicações da terapia anticoagulante com warfarina em pacientes com doença vascular periférica: estudo coorte prospectivo. **J Vasc Bras,** Porto Alegre, v. 5, n. 3, p. 194-202, 2006.

SCHEIN, J. R.; WHITE, C. M.; NELSON, W. W.; KLUGER, J.; MEARNS, E. S.; COLEMAN, C. I. Vitamin K antagonist use: evidence of the difficulty of achieving and maintaining target INR range and subsequent consequences. **Thromb J. Londres,** v.14, n.14, p. 1-10, 2016.

SCONCE, E. A.; KHAN, T. I.; WYNNE, H. A.; AVERY, P.; MONKHOUSE, L.; KING, B. P.; WOOD, P.; KESTEVEN, P.; DALY, A. K.; KAMALI, F. The impact of CYP2C9 and VKORC1 genetic polymorphism and patient characteristics upon warfarin dose requirements: proposal for a new dosing regimen. **Blood,** v. 106, n. 7, p. 2329-33, 2005.

SRINIVASAN, R.; RAMYA, G. Adverse Drug Reaction-Causality Assessment. **IJRPC**, v. 1, n. 3, p. 606-612, 2011.

SUH, D. C.; NELSON, W. W.; CHOI, J. C.; CHOI, I. Risk of hemorrhage and treatment costs associated with warfarin drug interactions in patients with atrial fibrillation. **Clin Ther**, v. 34, n. 7, p.1569-82, 2012.

TEKLAY, G.; SHIFERAW, N.; LEGESSE, B.; BEKELE, M. L. Drug-drug interactions and risk of bleeding among inpatients on warfarin therapy: a prospective observational study. **Thromb J.**, v. 17, p. 12:20, 2014.

TOZETTO, D. J. O.; GARCIA, A. A.; PAZIN FILHO, A. Anticoagulação. In: Benedito Carlos Maciel; José Antonio Marin-Neto. (Org.). **Manual de Condutas Clínicas Cardiológicas**. São Paulo, SP: Segmento Farma, 2005, v. 2, p. 271-286.

_____. **Reversão da anticoagulação oral: aplicação de protocolo de conduta em serviço Médico de emergência.** 106 f. Dissertação de Mestrado, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2005.

UDALL, J. A. Human sources and absorption of vitamin K in relation to anticoagulation stability. **JAMA,** v. 194, n. 2, p.127-129, 1965.

VARALLO, F. R. **Implantação de um serviço de farmacovigilância hospitalar e comparação dos algoritmos para análise de reação adversa a medicamento.** 2014. Tese (Doutorado em Análise e Controle de Medicamentos) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Araraquara, Universidade Estadual Paulista Júlio De Mesquita Filho, Araraquara, 2014.

VARALLO, F. R.; PLANETA, C. S.; HERDEIRO, M. T.; MASTROIANNI, P. C. Imputation of adverse drug reactions: Causality assessment in hospitals. **PLoS One,** 2017 v.12, n. 2, p. e0171470, 2017.

WALLVIK, J.; SJA¨LANDER, A.; JOHANSSON, L.; BJUHR, O.; JANSSON, J. H. Bleeding complications during warfarin treatment in primary healthcare centres compared with anticoagulation clinics. **Scand J Prim Health Care,** v. 25, p.123-8, 2007.

WHITE, P. J. Patient factors that influence warfarin dose response. **J Pharm Pract**, v. 23, n. 3, p. 194-204, 2010.

WHITLON, D. S.; SADOWSKI, J. A.; SUTTIE, J. W. Mechanisms of coumarin action: significance of vitamin K epoxide reductase inhibition. **Bioche,** v. 17, p.1371–77, 1978.

WIEDERMANN, C. J.; STOCKNER, I. Warfarin-induced bleeding complications - clinical presentation and therapeutic options. **Thromb Res,** v. 122, supl. 2, p. S13-8, 2008.

WINTERSTEIN, A. G.; HATTON, R. C.; GONZALEZ-ROTHI, R.; JOHNS, T. E.; SEGAL, R. Identifying Clinically Significant Preventable Adverse Drug Events Through a Database of Adverse Drug Reaction Reports. **Am J Health Syst Pharm,** v. 59, n. 18, p.1742-9, 2002b.

WYSOWSKI, D. K.; NOURJAH, P.; SWARTZ, L. Bleeding complications with warfarin use: a prevalent adverse effect resulting in regulatory action. **Arc Intl Med**, v. 167, p. 1414-19, 2007.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **International drug monitoring: the role of national centers.** Technical Reports Series, 498. Geneva: WHO, 1972.

_____. The use of the WHO–UMC system for standardised case causality assessment [internet], 1994. In: ZAKI, S. A. Adverse drug reaction and causality assessment scales. **Lung India**, v. 28, n. 2, p. 152-153, 2011.

_____. **The Importance of Pharmacovigilance, Safety Monitoring of medical products.** Geneva: WHO, 2002. Disponível em: http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js4893e/2.html. Acesso em 08 agosto de 2015.

_____. The use of the WHO-UMC system for standardised case causality assessment [internet], 2009. In: MASTROIANNI, P.; VARALLO, F. R. **Farmacovigilância para promoção do uso correto de medicamentos,** Porto Alegre: Artmed, 2013. p.1-184.

_____. **Self-help strategies for cutting down or stopping substance use: a guide.** Geneva: WHO, 2010. Disponível em: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44322/1/9789241599405_eng.pdf. Acesso em 20 fevereiro de 2015.

ZAKI, S. A. Adverse drug reaction and causality assessment scales. **Lung India**, v. 28, n. 2, p. 152-153, 2011.

ZHANG, K.; YOUNG, C.; BERGER, J. Administrative claims analysis of the relationship between warfarin use and risk of hemorrhage including drug-drug and drug-disease interactions. **J ManagCarePharm**, v. 12, n. 8, p. 640-8, 2006.