

Riscos no uso da Varfarina

1. O Fármaco

A varfarina é um fármaco indicado para prevenção primária e secundária de tromboembolismo venoso, na prevenção de embolismo sistêmico em pacientes com prótese de válvulas cardíacas ou fibrilação atrial e na prevenção do acidente vascular cerebral (AVC, derrame), do infarto agudo do miocárdio e da recorrência do infarto. Contudo, ainda há fortes efeitos colaterais como hematomas espontâneos, sangramento interno e perda de cabelo dentre outros.

2. Origem da Varfarina

Em meados da década de 1920, os fazendeiros do Canadá e dos EUA enfrentaram um problema gravíssimo: o gado estava morrendo de maneira misteriosa. Os animais estavam indo a óbito por consequência de uma hemorragia interna, e logo, aquilo virou uma epidemia. Contudo, Frank Schofield (1889 – 1970), um veterinário canadense de origem britânica, desconfiou que essa doença que assolava os animais teria ligação com o feno de trevo doce, que era comumente utilizado como forragem para o gado. Após temporadas de verões molhados, os campos de trevo doce foram infectados por mofo.

Como resposta, as plantas passavam a sintetizar a cumarina, um composto natural que as defendiam da infecção fúngica. Adiante, em 1940, Karl Link (1901 – 1978), um bioquímico americano, purificou e sintetizou o dicumarol, agente hemorrágico do feno de trevo doce estragado, o que explicava a morte dos animais. Os estudos não pararam por aí, mais de 100 análogos foram sintetizados baseados na estrutura do dicumarol. Dentre esses análogos, em 1946, foi sintetizada a varfarina, um composto que cheirava como feno recém-cortado. Uma toxina mortal que passou a ser utilizada como veneno de ratos. Por uma feliz ironia do destino, no ano de 1951, um recruta da marinha tomou grandes doses da varfarina no intuito de praticar suicídio, porém, ele não obteve sucesso, e logo depois, ensaios clínicos mostraram que a varfarina poderia ser administrada com segurança por seres humanos.

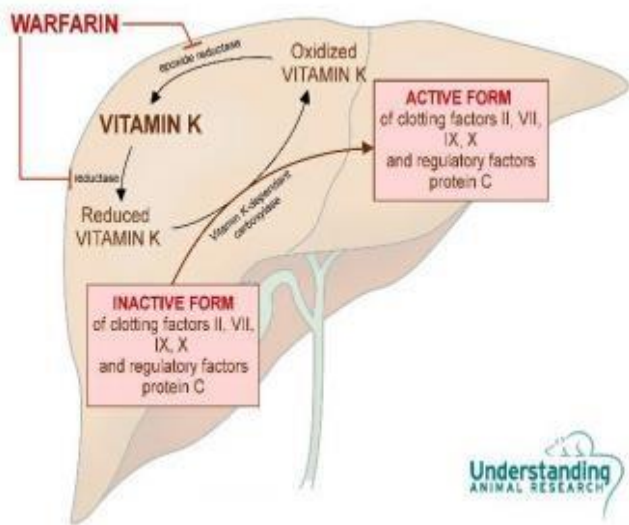
2. Origem da Varfarina

Em 1950, mostrou-se eficaz contra a trombose e tromboembolismo. Já em 1954, foi aprovada como medicamento. Se popularizou de tal forma, que, em 1955, o então presidente americano, Dwight David Eisenhower (1890 – 1969), fez uso do medicamento após sofrer um ataque cardíaco.



3. Mecanismo de ação da varfarina

A varfarina sódica diminui a coagulação sanguínea ao inibir uma enzima que recicla a vitamina K oxidada em sua forma reduzida, ou seja, alguns fatores de coagulação que precisam da vitamina K ficam impedidos de serem sintetizados no organismo, o que impede a coagulação. Veja a imagem a seguir:



4. Riscos do uso da varfarina

Comercialmente, a varfarina é um dos medicamentos mais utilizados para prevenir trombozes e o tromboembolismo venoso, contudo, esse medicamento apresenta desvantagens em consumo. Como foi mostrada anteriormente, a varfarina é um composto que atua inibindo a reciclagem da vitamina K, portanto, entra no grupo dos medicamentos que são antagonistas a essa vitamina (AVK). O seu uso acarreta uma série de desvantagens que serão percorridas ao longo desse texto. A principal preocupação é o alto índice de sangramentos que os AVK podem acarretar, dependendo da intensidade e a duração da anticoagulação, o uso de medicamentos concomitantes e as características do paciente. A varfarina possui ação teratogênica e risco aumentado de abortos, não devendo ser utilizada durante a gestação.

4. Riscos do uso da varfarina

Além do mais, o metabolismo desse medicamento varia com polimorfismos genéticos, o que acaba conduzindo a variações individuais da dose. Por acabar interagindo multiplamente com outros medicamentos (quadro 2) e dietas alimentares (alimentos ricos em vitamina K, como fígado, vegetais crus e alguns cereais, também podem interferir no controle adequado da anticoagulação com AVK), além de possuir uma estreita janela terapêutica, acaba exigindo uma

REFERÊNCIAS

1. AnimalReserach.info.
<http://www.animalresearch.info/en/drug-development/drug-prescriptions/worfarin-sodium-anticoagulant/> Accessed October 5, 2018.
2. Barnes GD, Lucas E, Alexander GC, Goldberger ZD. National trends in ambulatory oral anticoagulant use. *Am J Med.* 2015;128:1300-1305
3. Turagam MK, Parikh V, Afzal MR, et al. Replacing warfarin with a novel oral anticoagulant: risk of recurrent bleeding and stroke in patients with warfarin ineligible or failure in patients with atrial fibrillation (the ROAR study). *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2017;28:853-861.
4. US Food and Drug Administration. FDA approves Praxbind, the first reversal agent for the anticoagulant Pradaxa. October 16, 2015.
5. <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm467300.htm> Accessed October 5, 2018.
6. Wadhera RK, Russell CE, Piazza G. Cardiology patient page. Warfarin versus novel oral anticoagulants. How to choose? *Circulation.* 2014;130:e191-e193.
7. Terra-Filho, Mario, et al. "Recomendações para o manejo da tromboembolia pulmonar, 2010." *J Bras Pneumol* 36.supl. 1 (2010): 1-68.
8. Guimarães, Bruna, Luciana Ricca Gonçalves, and Armando Mansilha. "Anticoagulantes orais diretos: um novo paradigma no tratamento da trombose venosa profunda." *Angiologia e Cirurgia Vascular* 13.2 (2017): 62-81.
9. Portal Anvisa.
http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=10646172014&pIdAnexo=2331674
Acesso Outubro 5, 2018

Equipe

Lucas Alves Barbosa e Bárbara Barbosa Pires- Estagiários CIM/UFC
Farm. Msc. Ana Cláudia de Brito Passos
Profa. Dra. Mirian Parente Mon³teiro