

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE FARMÁCIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Identificação das Potenciais Interações Medicamentosas com a Varfarina e as
Intervenções do Farmacêutico para o manejo de pacientes internados em um
Hospital Universitário

Aluna: Tatiane Araujo de Castro Machado

Porto Alegre, 2011

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE FARMÁCIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Identificação das Potenciais Interações Medicamentosas com a Varfarina e as Intervenções do Farmacêutico para o manejo de pacientes internados em um Hospital Universitário

Dissertação apresentada por **Tatiane Araujo de Castro Machado** para obtenção do GRAU DE MESTRE em Ciências Farmacêuticas.

Orientador: Prof. Dra. Isabela Heineck

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas em nível mestrado - Produção e Controle de Medicamentos – da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e aprovada em 31.03.2011, pela banca constituída por:

Prof. Dra Fernanda Bueno Morrone
Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul

Prof. Dr. Mauro Silveira de Castro
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Prof. Dra. Roberta Riggo Delacorte
Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul

Machado, Tatiane Araujo de Castro Machado
Identificação das Potenciais Interações
Medicamentosas com a Varfarina e as Intervenções do
Farmacêutico para o manejo de pacientes internados
em um Hospital Universitário / Tatiane Araujo de
Castro Machado Machado. -- 2011.
47 f.

Orientadora: Isabela Heineck.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Farmácia, Programa
de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Porto
Alegre, BR-RS, 2011.

1. Interações Medicamentosas com a Varfarina. 2.
Intervenções Farmacêuticas. 3. Anticoagulação Oral. 4.
Manejo da Anticoagulação. I. Heineck, Isabela ,
orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os
dados fornecidos pelo(a) autor(a).

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, Dra. Isabela Heineck pelo seu exemplo de competência profissional, disposição, paciência e pela confiança depositada em mim;

À Universidade Federal do Rio Grande do Sul e a Faculdade de Farmácia, local onde desde a graduação tive o privilégio de realizar minha formação acadêmica. Agradeço especialmente ao Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas e a todos os professores e funcionários;

Ao Hospital São Lucas da PUCRS, local onde foi desenvolvido esse trabalho que oportunizou meu crescimento profissional. Em especial aos amigos e colegas do Serviço de Farmácia, pela troca de conhecimento, apoio e incentivo durante a realização do mestrado;

À minha querida estagiária e amiga Fernanda Gheler, pelo seu comprometimento e disposição durante a coleta dos dados;

À minha colega, companheira e amiga Tatiana Von Diemen pela amizade e apoio principalmente nos momentos difíceis;

Aos familiares e amigos que mesmo distantes estiveram tão perto torcendo por mim. Especialmente aos meus pais Charles e Marta, exemplos de caráter, pelo amor, dedicação, oportunidade e incentivo à educação;

Em especial, ao meu marido André pelo seu companheirismo, amor, compreensão e paciência no decorrer dessa caminhada. Te amo!

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	1
2. OBJETIVOS	3
2.1. Objetivos Gerais	3
2.2 Objetivos Específicos	3
3. REVISÃO DA LITERATURA	5
3.1 Anticoagulação Oral	5
3.1.1 Varfarina	5
3.1.2. Indicações Terapêuticas da Varfarina	7
3.1.3. Monitoramento da Intensidade da Coagulação	7
3.1.4. Faixa Terapêutica Ideal	8
3.2 Interações Medicamentosas	9
3.2.1. Mecanismo das Interações	9
3.2.2. Mecanismo das Interações Medicamentosas com a Varfarina	9
3.2.3. Classificação das Interações Medicamentosas	10
3.3 Atuações do Farmacêutico	13
3.3.1 Programas Farmacêuticos no Controle da Anticoagulação	13
3.3.2 Intervenções Farmacêuticas	14
3.4 Alertas Eletrônicos de Interações Medicamentosas	17
REFERÊNCIAS	19
ANEXOS	23
Anexo 1 Comprovante de Submissão do artigo	23
Anexo 2 Normas da Revista EJCP.....	24
Anexo 3 Ficha de coleta de dados dos pacientes	28
Anexo 4 Carta de aprovação do comitê de ética	29

LISTA DE ABREVIações

ACCP – *American College of Chest Physicians*

ACO - Anticoagulantes Orais

AERS - *Adverse Event Reporting System*

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

AVC - Acidente Vascular Cerebral

EUA – Estados Unidos da América

FDA - *Food and Drug Administration*

IAM - Infarto Agudo do Miocárdio

INR - *International Normalized Ratio*

JCHO - *Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations*

NHAMCS - *National Hospital Ambulatory Care Survey*

TEV - Tromboembolismo Venoso

TP - Tempo de Protrombina

TVP - Trombose Venosa Profunda

RNI - Relação Normalizada Internacional

LISTA DE TABELAS E FIGURAS

ARTIGO

Quadro 1: Sequência padronizada das intervenções (escrita ou verbal), contendo todas as possíveis sugestões.

Quadro 2: Orientações segundo o *guideline* do ACCP.

Tabela 1: Característica dos pacientes em tratamento com varfarina.

Tabela 2: Características relacionadas com o resultado do RNI.

Figura 1: Relação da aceitação da intervenção com o valor do RNI de pacientes expostos a potenciais interações graves e moderadas com a varfarina.

Figura 2: Medicamentos envolvidos em potenciais interações medicamentosas com a varfarina

RESUMO

A anticoagulação inadequada pode ocasionar eventos tromboembólicos e hemorrágicos, representando um desafio para a medicina. A varfarina, anticoagulante oral de amplo uso, está associada a reações adversas graves, frequentes nos pacientes em tratamento com múltiplos fármacos. **Objetivo:** Este estudo pretende avaliar as potenciais interações medicamentosas com a varfarina, descrever e quantificar as intervenções farmacêuticas para minimizá-las, verificar o grau de aceitação da equipe médica em relação às intervenções e a repercussão no resultado do RNI. **Método:** Estudo de *coorte*, realizado entre os meses de agosto de 2009 a janeiro de 2010, envolvendo pacientes internados que iniciaram o tratamento com varfarina em duas unidades de clínica médica em um hospital universitário localizado no sul do Brasil. As potenciais interações medicamentosas com a varfarina (graves e moderadas) foram identificadas no sistema Drug-Reax, Micromedex Healthcare. Outras informações foram obtidas diretamente no prontuário. As intervenções com a equipe médica ocorreram por meio de registro em prontuário ou por informação verbal. O valor do RNI (Relação Normalizada Internacional) foi constantemente monitorado e serviu como medida do resultado da intervenção. **Resultados:** Foram acompanhados 202 pacientes. O total de medicamentos prescritos foi de 2071, com média de 10 (DP=3,6) por paciente. Todos pacientes apresentaram pelo menos uma interação medicamentosa potencial grave ou moderada com a varfarina, sendo a média de 3,6 (DP=1,6) por paciente. Pacientes com mais de 4 interações medicamentosas potenciais apresentaram maior risco para eventos hemorrágicos (RNI > 5 - RR = 2,57; IC95% 1,37–4,80). Foram identificadas 737 potenciais interações; 675 (91,5%) com possibilidade de potencializar o efeito anticoagulante e 29 (3,9%) de reduzir este efeito. Os medicamentos mais envolvidos em interações de potencialização foram enoxaparina (32,2%), sinvastatina (27,6%), omeprazol (22,5%) e tramadol (21,5%). Das intervenções realizadas com a equipe médica, 116 (57,4%) se deram através de

registros em prontuário e 86 (42,6%) de forma verbal. Para 32 pacientes (15,8%) as intervenções não foram aceitas e estes apresentaram maior risco (RR = 2,17; IC95% 1,10 –4,27) para exame alterado (RNI > 5). Análise multivariada mostrou que idade, tempo de internação, apresentar 4 ou mais interações potenciais graves ou moderadas e não aceitar a intervenção farmacêutica contribuem significativamente para o paciente apresentar resultado de RNI > 5, o que implica em risco para eventos hemorrágicos. **Conclusão:** Interações medicamentosas graves e moderadas envolvendo a varfarina são muito comuns nos pacientes internados e estão associadas à maior risco do paciente apresentar RNI fora da faixa terapêutica desejada. A participação do farmacêutico no manejo das interações através de informações e orientações aos prescritores mostrou ter boa aceitação em nosso meio e parece contribuir para a segurança do paciente.

Palavras chave: Varfarina, Interações medicamentosas, intervenções farmacêuticas, anticoagulação oral, manejo da anticoagulação.

ABSTRACT

Introduction: Inadequate anticoagulation may cause bleeding and thromboembolic events, representing a challenge for medicine. Warfarin, an oral anticoagulant in wide use, has severe adverse reactions, common in patients taking multiple drugs.

Objectives: This study aims to evaluate potential drug interactions with warfarin; to describe and quantify pharmaceutical interventions in order to minimize them; to assess the degree of acceptability by the medical team in relation to interventions as well as the impact on the outcome of the INR.

Method: A Cohort study, done between August 2009 and January 2010 involving hospitalized patients who started warfarin therapy in two internal medicine units in a university hospital located in southern Brazil. Potential pDDIs with warfarin (major and moderate) were identified in the online system Drug-Reax, Micromedex Healthcare. Additional information was obtained directly from medical records. Interventions with medical team were through medical record notes or verbal information. The value of the INR (international normalized ratio) was continuously monitored and served as a measure of the outcome of the intervention.

Results: Two hundred and two inpatients were followed. The total number of prescribed drugs was 2071, with mean of 10 (SD = 3.6) per patient. All inpatients had at least one potential moderate or severe pDDIs with warfarin, the mean was 3.6 (SD = 1.6) per patient. Patients with more than four potential drug interactions showed a higher risk for hemorrhagic problems (INR > 5 - RR = 3.00, 95% CI 1.59-5.70). For 737 pDDIs identified, 675 (91.5%) may result in increased anticoagulation activity and 29 (3.9%) may reduce this effect. The drugs most commonly involved in these pDDIs were enoxaparin (32.2%), simvastatin (27.6%), omeprazole (22.5%) and tramadol (21.5%). The medical team's intervention were 116 (57.4%) through medical records and 86 (42.6%) were orally. For 32 patients (15.8%), interventions were not accepted and they had higher risk (RR = 2.17; 95% CI 1.10 – 4.27) for amended exam (INR > 5). Multivariate analysis showed that age, length of hospital stay, having four or more major or moderate potential

interactions and unwillingness to accept pharmaceutical intervention contribute significantly to the patient current values of INR > 5, which implies a risk of bleeding.

Conclusion: Major and moderate drug interactions involving warfarin are very common in hospitalized patients and are associated with patient's high risk of having an INR outside the target range. The collaboration of pharmacists in the management of interactions with information and guidance to physicians showed a good acceptance and seems to contribute to patient safety.

Keywords: Warfarin, drug-drug interactions, pharmaceutical interventions, oral anticoagulation, anticoagulation management.

1. INTRODUÇÃO

A varfarina, fármaco amplamente utilizado, é considerada o anticoagulante oral mais eficaz, visto que proporciona um efeito mais estável que os demais (BRITO *et al.*, 2008). Entretanto, a anticoagulação insuficiente ou excessiva pode proporcionar eventos tromboembólicos e hemorrágicos respectivamente (VAN WALRAVEN *et al.*, 2007), sendo os últimos um grande desafio da medicina, visto que a frequência de episódios hemorrágicos graves varia de 2 a 13% (WIEDERMANN *et al.*, 2008).

Segundo registros do FDA (*Food and Drug Administration*), a varfarina está entre os 10 medicamentos com maior número de eventos adversos graves registrados na década de 1990 a 2000. De acordo com a literatura médica, os eventos adversos registrados no sistema americano, nos certificados de óbitos e na base de dados do *National Hospital Ambulatory Care Survey* (NHAMCS), as complicações hemorrágicas com o uso da varfarina são a causa mais prevalente de morbidade e mortalidade nos EUA (Estados Unidos da América) (WYSOWSKI *et al.*, 2007).

Kotirum *et al.* (2007) verificaram que 83,6% dos pacientes usuários de varfarina apresentam pelo menos uma interação medicamentosa e Gagne *et al.* (2008) em um estudo da prevalência de interações medicamentosas concluíram que a varfarina é o medicamento que apresenta maior número de interações medicamentosas com importância clínica, observou-se ainda que a interação da varfarina e antiinflamatórios não esteróides foi a mais prevalente (KOTIRUM *et al.*, 2007; GAGNE *et al.*, 2008).

Percebe-se em alguns estudos que utilizam programas informatizados para a identificação de interações medicamentosas, que a varfarina é o medicamento recordista em interações (BLIX *et al.*, 2008; GAGNE *et al.*, 2008). O mesmo foi

verificado através da busca prospectiva nos registros dos prontuários, o que reflete que as informações acerca das interações medicamentosas com a varfarina, obtidas pelos programas informatizados traduzem a realidade (BLIX *et al.*, 2008).

Para maior segurança, por determinação do FDA, nos EUA desde 2006 as embalagens de varfarina passaram a apresentar no rótulo a informação do risco de sangramento, nas chamadas “black box”, além disso, um material informativo do medicamento é fornecido pelo médico com orientações que reforçam a segurança do usuário de varfarina (MURPHY *et al.*, 2006; WYSOWSKI *et al.*, 2007).

No Brasil observa-se a escassez de dados publicados pela ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) relacionados ao uso de varfarina bem como informações de Farmacovigilância. Não foram localizadas publicações brasileiras que apontem a participação ativa do farmacêutico no controle da anticoagulação de pacientes internados (PUBMED, ; SCIELO, ; COCHRANE, 2011). O acompanhamento ambulatorial de pacientes em uso de varfarina pôde ser observado em estudos de coorte que avaliaram as complicações decorrentes do tratamento, as quais não foram relacionadas a interações medicamentosas (LEIRIA *et al.*, ; SANTOS *et al.*, 2006).

Considerando a gravidade das RAMs que os pacientes anticoagulados com varfarina estão expostos, principalmente as decorrentes de interações medicamentosas, verifica-se a necessidade de pesquisas de intervenções que possam contribuir para a prevenção desses problemas. Esse trabalho busca além de identificar e informar as interações medicamentosas ao prescritor, verificar o grau de aceitação das intervenções realizadas por farmacêuticos e a contribuição dessas para que o anticoagulante mantenha-se no nível terapêutico seguro e eficaz através do monitoramento da Relação Normatizada Internacional (RNI).

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo geral

Avaliar as potenciais interações medicamentosas com a varfarina (interação medicamento-medicamento) e descrever as intervenções propostas por farmacêuticos e o grau de aceitação para o manejo de pacientes internados em unidade de internação SUS do Hospital São Lucas da PUCRS (HSL).

2.2. Objetivos específicos

- Determinar a frequência de interações medicamentosas com a varfarina em unidade de internação;
- Identificar os medicamentos prescritos que apresentam potenciais interações com a varfarina e a gravidade das mesmas;
- Verificar a influência da idade, dose, número de medicamentos prescritos, número de interações medicamentosas, tempo de internação, tipo de intervenção e a aceitação ou não da intervenção no resultado do RNI;
- Descrever e quantificar as intervenções do farmacêutico quando potenciais interações medicamentosas forem identificadas;
- Verificar o grau de aceitação das intervenções propostas à equipe médica;
- Verificar o resultado do RNI do paciente quando as intervenções não forem aceitas pela equipe médica.

3. REVISÃO DA LITERATURA

3.1. Anticoagulação Oral

3.1.1. Varfarina

A varfarina, também denominada antagonista da vitamina K, é o anticoagulante oral mais utilizado na prática clínica há cerca de 50 anos (ANSELL *et al.*, 2004). Nos últimos anos a proporção de usuários desse medicamento vem crescendo em alguns países devido ao envelhecimento da população e aumento na incidência de doença

cardiovasculares associadas ao envelhecimento como trombose, fibrilação atrial e doença aórtica (WIEDERMANN *et al.*, 2008).

Dois isômeros compõem a varfarina, a R-varfarina e a S-varfarina (cinco vezes mais potente que o isômero R), a qual é rapidamente absorvida no trato gastrointestinal; possui alta biodisponibilidade; atinge a máxima concentração sanguínea cerca de 90 minutos após a administração oral; possui tempo de meia vida de 36 a 42 horas; circula ligada a proteínas plasmáticas (principalmente a albumina) e é metabolizada no fígado (ANSELL *et al.*, 2004). A S-varfarina é transformada em metabólitos inativos pela CYP2C9, enquanto a R-varfarina é transformada pelas CYP1A2, CYP2C19 (via secundária) e CYP3A4 (via secundária); os metabólitos inativos são excretados na urina e nas fezes (GOODMAN *et al.*, 2006).

O mecanismo de ação dos anticoagulantes orais decorre da semelhança química que possuem com a vitamina K1, com ela competindo na fase final da síntese dos fatores II, VII, IX e X, bem como das proteínas C e S, provocando o aparecimento de formas carboxiladas destes fatores, incapazes de atuarem adequadamente na cinética da coagulação. Em condições normais, depois de serem

sintetizadas no fígado, as proteínas precursoras dos fatores (pró-zimogêneos inativos) II, VII, IX e X, dependentes da vitamina K, sofrem um processo de carboxilação de resíduos do ácido glutâmico que as compõe, o aminoácido gamacarboxiglutâmico resultante dessa carboxilação permite que esses fatores se liguem, através de pontes de cálcio, aos fosfolipídios da membrana plaquetária, ativando os fatores (GOODMAN *et al.*, 2006; BRITO *et al.*, 2008).

A varfarina em doses terapêuticas diminui em 30 a 50% a quantidade total de cada um dos fatores de coagulação dependentes de vitamina K sintetizados pelo fígado; além disso, as proteínas parcialmente carboxiladas, são praticamente inativas e incapazes de ativarem a cascata da coagulação. Dessa maneira, os antagonistas da vitamina K inibem a atividade das proteínas procoagulantes (fatores II, VII, IX e X) e das proteínas anticoagulantes (C e S) (GOODMAN *et al.*, 2006; BRITO *et al.*, 2008).

Os antagonistas da vitamina K são utilizados para impedir a progressão ou a recidiva da trombose venosa profunda aguda ou embolia pulmonar, após um curso inicial de heparina (GOODMAN *et al.*, 2006). A eficácia desses medicamentos foi comprovada nas prevenções do tromboembolismo venoso, embolização sistêmica em pacientes com próteses cardíacas ou fibrilação atrial, prevenção primária do Infarto Agudo do Miocárdio (IAM) em homens com alto risco. Revelou ainda ser útil na prevenção do infarto recorrente e Acidente Vascular Cerebral (AVC) (ANSELL *et al.*, 2004).

Algumas condições interferem na atividade anticoagulante da varfarina como a sensibilidade individual, meia-vida biológica dos fatores dependentes de vitamina K, enfermidades como: síndrome nefrótica, insuficiência hepática, insuficiência cardíaca e hipertireoidismo (BRITO *et al.*, 2008). Por ser um medicamento com estreita janela terapêutica, apresentar diferentes respostas terapêuticas com doses equivalentes, interagir com medicamentos e alimentos; os pacientes usuários de varfarina possuem dificuldade na adesão ao tratamento. Além disso, muitos pacientes apresentam complicações hemorrágicas mesmo com o uso de doses terapêuticas (ANSELL *et al.*, 2001; ANSELL *et al.*, 2004).

3.1.2. Indicações Terapêuticas da Varfarina

A eficácia clínica da varfarina no tratamento de uma variedade de doenças foi estabelecida por ensaios clínicos bem conduzidos. É eficaz para a prevenção primária e secundária do tromboembolismo venoso, para a prevenção de embolia sistêmica em pacientes com próteses valvares cardíacas ou fibrilação atrial, para a prevenção do infarto agudo do miocárdio em pacientes com doença arterial periférica e naqueles que estão em alto risco. Indicada ainda, para a prevenção de acidente vascular cerebral, infarto recorrente ou morte em pacientes com infarto agudo (ANSELL *et al.*, 2004; ANSELL *et al.*, 2008; BRITO *et al.*, 2008). Embora a eficácia não tenha sido comprovada por estudo randomizado, também há indicação para a prevenção de embolia sistêmica em pacientes de alto risco que possuem estenose mitral (ANSELL *et al.*, 2004; ANSELL *et al.*, 2008).

3.1.3 Monitoramento da Intensidade da Coagulação

Para acompanhar a eficácia e adesão ao tratamento com varfarina, é importante a monitorização laboratorial do TP (tempo de protrombina), expresso em Relação de Normalização Internacional (RNI) ou *International Normalized Ratio* (INR), esse valor corresponde à relação: TP do paciente/TP controle, corrigida para um valor de tromboplastina internacional, auxiliando a padronização do resultado do exame (GOODMAN *et al.*, 2006; ANSELL *et al.*, 2008; BRITO *et al.*, 2008).

É ideal que a frequência do monitoramento do TP (RNI) em pacientes internados seja diária, com início após a segunda ou terceira dose de varfarina até que o valor atinja a faixa terapêutica desejada, quando esse valor for alcançado, o valor do RNI deve ser monitorado por pelo menos dois dias consecutivos, em seguida, duas ou três vezes por semana depois, com menos frequência, dependendo dos resultados (ANSELL *et al.*, 2008).

3.1.4 Faixa Terapêutica Ideal

Não há um valor de RNI fixo ideal para todas as patologias, no entanto o RNI entre 2,0 e 3,0 é a faixa terapêutica recomendada para a maioria dos pacientes que necessitam estar anticoagulados, no entanto recomenda-se um valor mais alto para pacientes com próteses cardíaca e trombose arterial (2,5 a 3,5) (ANSELL *et al.*, 2008), valores de RNI acima de 4,0 aumentam o risco de hemorragia (HYLEK *et al.*, 1998; ANDERSON *et al.*, 2005). Cannegieter *et al.* verificaram em dois trabalhos que o risco de hemorragia ocorre quando pacientes apresentam RNI maior ou igual a 5 (CANNEGIETER *et al.*, 1995; CANNEGIETER *et al.*, 1999). Uma metanálise apresentou dados que indicam que o risco de hemorragia é significativo quando o RNI é maior ou igual a 4,5 (MAKRIS *et al.*, 2010). Segundo o *guideline* do *American College of Chest Physicians*, a pausa na administração de varfarina (1 ou 2 doses) é aconselhável aos pacientes que apresentam RNI maior ou igual a 5 (ANSELL *et al.*, 2004).

3.2. Interações Medicamentosas

3.2.1. Mecanismo das Interações Medicamentosas

Segundo Stockley uma interação medicamentosa ocorre quando os efeitos de um medicamento são modificados pela presença de outro medicamento, alimento, bebida ou algum agente químico (STOCKLEY, 2004).

As interações medicamentosas são reações adversas previsíveis e, portanto podem ser evitadas ou controladas. A sua frequência está relacionada à idade do paciente, ao número de medicamentos prescritos e ao número de prescritores envolvidos com o paciente (SEYMOUR *et al.*, 1998; EGGER *et al.*, 2003; GAGNE *et al.*, 2008). O risco de apresentar interações medicamentosas é maior em pacientes hospitalizados, visto que novos medicamentos são introduzidos e o estado fragilizado do paciente o torna mais suscetível às reações adversas (SEYMOUR *et al.*, 1998).

As interações farmacocinéticas ocorrem quando um medicamento é capaz de alterar a absorção, distribuição, metabolismo e eliminação de outro medicamento; ao contrário, as interações farmacodinâmicas são aquelas em que um medicamento altera a resposta do paciente a outro medicamento (STOCKLEY, 2004; TATRO, 2006), essas interações são mais difíceis de classificar de forma clara em comparação com as farmacocinéticas (STOCKLEY, 2004).

3.2.2. Mecanismo das Interações Medicamentosas com a Varfarina

Muitos medicamentos potencializam o efeito anticoagulante da varfarina por inibir o metabolismo oxidativo hepático do isômero-R ou isômero-S sendo a inibição

do último mais importante clinicamente devido a sua maior potência. Incluem-se nesse tipo de interação a sulfimpirazona, fenilbutazona, metronidazol, sulfametoxazol-trimetoprima. A amiodarona é um potente inibidor do metabolismo de ambos isômeros, resultando grave potencialização do efeito da varfarina. Já o omeprazol e a cimetidina que inibem o metabolismo do isômero R, promovem potencialização moderada (ANSELL *et al.*, 2004).

As interações medicamentosas que aumentam o risco de hemorragia nos pacientes em uso de varfarina incluem a diminuição do metabolismo, devido à inibição da enzima CYP2C9 pela amiodarona, antifúngicos azólicos, cimetidina, clopidogrel, clotrimazol, dissulfiram, fluoxetina, isoniazida e ciprofloxacino. A deficiência de vitamina K, associada à eliminação da flora intestinal por agentes antimicrobianos pode causar prolongamento excessivo do TP, além disso, as cefalosporinas que contêm cadeias laterais heterocíclicas e o paracetamol, também inibem determinadas etapas do ciclo da vitamina K. Outros medicamentos que alteram a agregação plaquetária como ácido acetilsalicílico, clopidogrel e ticlopidina apresentam interações graves com a varfarina, com aumento no risco de hemorragia, mas não alteram o TP (ANDERSON *et al.*, 2005; FELDSTEIN *et al.*, 2006; KOTIRUM *et al.*, 2007; GAGNE *et al.*, 2008).

3.2.3. Classificação das Interações Medicamentosas

As interações medicamentosas, segundo o Drug-Reax, Micromedex Healthcare podem ser classificadas como:

- contra-indicadas: Os medicamentos são contra-indicados para uso concomitante.
- graves: Apresentam risco de morte, requerem intervenções para prevenção de efeitos adversos graves.

- moderadas: Podem resultar em exacerbação da condição do paciente, requerem alterações na terapia.
- menores (leves): Podem limitar os efeitos clínicos, normalmente não há necessidade de modificação dos medicamentos.

3.3. Atuações do Farmacêutico

3.3.1. Programas Farmacêuticos no Controle da Anticoagulação

O desenvolvimento e a expansão de programas voltados ao controle da anticoagulação, realizados por farmacêuticos nos serviços hospitalares, tornam-se cada vez mais frequentes, uma vez que apresentam resultados positivos aos pacientes e boa aceitação da equipe médica nos serviços em que essa prática é realizada (BODDY, 2001; LEGER *et al.*, 2004; FELDSTEIN *et al.*, 2006; DAGER *et al.*, 2007). Em 2003 o departamento de farmácia do *St. Medical Center* (SMMC) no estado de Minnetosa nos EUA, por solicitação dos cirurgiões ortopédicos, estabeleceu um programa assistencial de monitoramento terapêutico dos pacientes em uso de varfarina profilática para tromboembolismo venoso. Esse programa envolveu o trabalho conjunto de médicos, enfermeiros e farmacêuticos no estabelecimento de rotinas e protocolos, acompanhamento das solicitações de varfarina à farmácia, determinação da dose do medicamento prescrito, verificação de interações medicamentosas e monitoramento do RNI. Devido ao sucesso, por solicitação da diretoria do hospital, o programa se expandiu a todos os pacientes internados (DAGER *et al.*, 2007).

Bond e Raehl (2004) observaram que a atuação do farmacêutico no controle da anticoagulação com heparina ou varfarina, promove reduções significativas no tempo de internação; nas complicações hemorrágicas; nas transfusões de sangue e no custo da terapia, pois a anticoagulação excessiva necessita de outras terapias para reverter o quadro e aumenta o tempo de internação. Os autores desse estudo concluíram que programas assistenciais gerenciados por farmacêuticos deveriam ser desenvolvidos para o manejo da anticoagulação, como um componente integral do serviço hospitalar (BOND *et al.*, 2004).

A Comissão Internacional de Acreditação dos Serviços de Saúde, a *Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations* (JCHO), propõem no projeto *National Patient Safety Goals* o envolvimento do farmacêutico no acompanhamento e estabelecimento da terapia anticoagulante com heparina ou varfarina, além de elaborar medidas que visam melhorar e sistematizar a prevenção e tratamento do tromboembolismo venoso (TEV), para maior segurança do paciente (DAGER *et al.*, 2007).

3.3.2. Intervenções Farmacêuticas

A Atenção Farmacêutica compreende atitudes, valores éticos, comportamentos, habilidades, compromissos e co-responsabilidades na prevenção de doenças, promoção e recuperação da saúde, de forma integrada à equipe de saúde. É a interação direta do farmacêutico com o usuário, visando uma farmacoterapia racional e a obtenção de resultados definidos e mensuráveis, voltados para a melhoria da qualidade de vida. Esta interação também deve envolver as concepções dos seus sujeitos, respeitadas as suas especificidades bio-psico-sociais, sob a ótica da integralidade das ações de saúde (OPAS/OMS, 2002).

A sobrecarga de trabalho, a falta de conhecimento ou atenção na hora de prescrever, a baixa percepção da importância da prescrição, podem levar a erros de prescrição com conseqüentes danos aos pacientes. Esses erros são evitáveis e algumas das estratégias para evitá-los envolvem a participação do farmacêutico fornecendo informações durante a prescrição e monitorando os medicamentos prescritos (DEAN *et al.*, 2002).

A atuação do farmacêutico clínico executando intervenções apropriadas reduz os erros de prescrição e as reações adversas decorrentes de interações medicamentosas (HANLON *et al.*, 1996; LEAPE *et al.*, 1999; BOND *et al.*, 2004). Segundo Leape *et al.* a participação do farmacêutico em *rounds* da unidade de

terapia intensiva reduziu consideravelmente (66%) as reações adversas associadas a erros de prescrição (LEAPE *et al.*, 1999).

Diferentes tipos de intervenções farmacêuticas são relatadas na literatura. Essas intervenções vão desde a simples sinalização das interações medicamentosas a sugestão de terapias alternativas ou ajuste da dose dos medicamentos quando há interações medicamentosas. As intervenções normalmente são aceitas pela equipe médica e contribuem na redução de eventos adversos (VONBACH *et al.*, 2007).

As intervenções realizadas por farmacêuticos na presença de interações medicamentosas foram observadas em dois momentos em um estudo, durante a internação e na alta hospitalar, onde respectivamente 80% e 73% das orientações realizadas foram aceitas e executadas pela equipe médica. Um ano após a alta hospitalar a maioria das alterações realizadas ainda estava mantida (VONBACH *et al.*, 2007).

3.4. Alertas Eletrônicos de Interações Medicamentosas

Os alertas eletrônicos como mensagens de interações medicamentosas que surgem no momento da prescrição, são muito comuns em hospitais que possuem prescrição eletrônica e podem de fato, serem eficazes para reduzir os erros de prescrição (ESLAMI *et al.*, 2008; SHAMLIYAN *et al.*, 2008). Esses alertas, no entanto são muitas vezes negligenciados pela falta de especificidade e conhecimento adicional da situação clínica do paciente, segundo a percepção de muitos médicos, os alertas além de excessivos e inapropriados possuem baixa relevância clínica (TAYLOR *et al.*, 2004; GLASSMAN *et al.*, 2006; SHAH *et al.*, 2006; HUMPHRIES *et al.*, 2007).

As mensagens eletrônicas não são a única forma de sinalizar interações medicamentosas. O ideal é que além da utilização desses recursos, haja a participação do farmacêutico avaliando as potenciais interações específicas para cada paciente, considerando a situação clínica, comorbidades e exames laboratoriais. A participação do farmacêutico na avaliação dos casos apresenta resultados mais favoráveis que os alertas eletrônicos inespecíficos, bem como melhor adesão dos médicos (HUMPHRIES *et al.*, 2007; STROM *et al.*, 2010).

Os resultados desse estudo, juntamente com a metodologia e discussão, estarão disponibilizados no artigo submetido à revista *European Journal of Clinical Pharmacology* (EJCP).

REFERÊNCIAS

ANDERSON, R. J., C. DIVERS, *et al.* Drug interaction exposure in chronic atrial fibrillation patients maintained on warfarin. **J Thromb Thrombolysis**, v.19, n.2, Apr, p.123-4. 2005.

ANSELL, J., J. HIRSH, *et al.* Managing oral anticoagulant therapy. **Chest**, v.119, n.1 Suppl, Jan, p.22S-38S. 2001.

Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). **Chest**, v.133, n.6 Suppl, Jun, p.160S-198S. 2008.

The pharmacology and management of the vitamin K antagonists: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. **Chest**, v.126, n.3 Suppl, Sep, p.204S-233S. 2004.

BLIX, H. S., K. K. VIKTIL, *et al.* Identification of drug interactions in hospitals--computerized screening vs. bedside recording. **J Clin Pharm Ther**, v.33, n.2, Apr, p.131-9. 2008.

BODDY, C. Pharmacist involvement with warfarin dosing for inpatients. **Pharm World Sci**, v.23, n.1, Feb, p.31-5. 2001.

BOND, C. A. e C. L. RAEHL. Pharmacist-provided anticoagulation management in United States hospitals: death rates, length of stay, Medicare charges, bleeding complications, and transfusions. **Pharmacotherapy**, v.24, n.8, Aug, p.953-63. 2004.

BRITO, C. J., A. DUQUE, *et al.* Cirurgia Vascular. Rio de Janeiro, v.1. 2008. 940 p.

CANNEGIETER, S. C., F. R. ROSENDAAL, *et al.* Optimal oral anticoagulant therapy in patients with mechanical heart valves. **N Engl J Med**, v.333, n.1, Jul 6, p.11-7. 1995.

CANNEGIETER, S. C., M. TORN, *et al.* Oral anticoagulant treatment in patients with mechanical heart valves: how to reduce the risk of thromboembolic and bleeding complications. **J Intern Med**, v.245, n.4, Apr, p.369-74. 1999.

COCHRANE. Biblioteca Virtual em Saúde. Disponível em: <http://cochrane.bvsalud.org/portal/php/index.php>. Acesso em: Janeiro 2011. 2011.

DAGER, W. E. e M. P. GULSETH. Implementing anticoagulation management by pharmacists in the inpatient setting. **Am J Health Syst Pharm**, v.64, n.10, May 15, p.1071-9. 2007.

DEAN, B., M. SCHACHTER, *et al.* Causes IOF prescribing errors in hospital inpatients: a prospective study. **Lancet**, v.359, n.9315, Apr 20, p.1373-8. 2002.

EGGER, S. S., J. DREWE, *et al.* Potential drug-drug interactions in the medication of medical patients at hospital discharge. **Eur J Clin Pharmacol**, v.58, n.11, Mar, p.773-8. 2003.

ESLAMI, S., N. F. DE KEIZER, *et al.* The impact of computerized physician medication order entry in hospitalized patients--a systematic review. **Int J Med Inform**, v.77, n.6, Jun, p.365-76. 2008.

FELDSTEIN, A. C., D. H. SMITH, *et al.* Reducing warfarin medication interactions: an interrupted time series evaluation. **Arch Intern Med**, v.166, n.9, May 8, p.1009-15. 2006.

GAGNE, J. J., V. MAIO, *et al.* Prevalence and predictors of potential drug-drug interactions in Regione Emilia-Romagna, Italy. **J Clin Pharm Ther**, v.33, n.2, Apr, p.141-51. 2008.

GLASSMAN, P. A., P. BELPERIO, *et al.* Exposure to automated drug alerts over time: effects on clinicians' knowledge and perceptions. **Med Care**, v.44, n.3, Mar, p.250-6. 2006.

GOODMAN, L., G. ALFRED, *et al.* Anticoagulantes orais. In: Mcgraw-Hill (Ed.). Goodman & Gilman: As Bases Farmacológicas da Terapêutica São Paulo, 2006. Anticoagulantes orais, p.1329-1333. (cap. 54)

HANLON, J. T., M. WEINBERGER, *et al.* A randomized, controlled trial of a clinical pharmacist intervention to improve inappropriate prescribing in elderly outpatients with polypharmacy. **Am J Med**, v.100, n.4, Apr, p.428-37. 1996.

HUMPHRIES, T. L., N. CARROLL, *et al.* Evaluation of an electronic critical drug interaction program coupled with active pharmacist intervention. **Ann Pharmacother**, v.41, n.12, Dec, p.1979-85. 2007.

HYLEK, E. M., H. HEIMAN, *et al.* Acetaminophen and other risk factors for excessive warfarin anticoagulation. **Jama**, v.279, n.9, Mar 4, p.657-62. 1998.

KOTIRUM, S., N. CHAIYAKUNAPRUK, *et al.* Utilization review of concomitant use of potentially interacting drugs in Thai patients using warfarin therapy. **Pharmacoepidemiol Drug Saf**, v.16, n.2, Feb, p.216-22. 2007.

LEAPE, L. L., D. J. CULLEN, *et al.* Pharmacist participation on physician rounds and adverse drug events in the intensive care unit. **Jama**, v.282, n.3, Jul 21, p.267-70. 1999.

LEGER, S., B. ALLENET, *et al.* [Impact of an education program on patient behaviour favoring prevention of drug-related adverse events: a pilot study in patients receiving oral anticoagulants for thromboembolic venous disease]. **J Mal Vasc**, v.29, n.3, Jul, p.152-8. 2004.

LEIRIA, T. L., L. PELLANDA, *et al.* [Warfarin and phenprocoumon: experience of an outpatient anticoagulation clinic]. **Arq Bras Cardiol**, v.94, n.1, Jan, p.41-5.

MAKRIS, M., J. J. VAN VEEN, *et al.* Warfarin anticoagulation reversal: management of the asymptomatic and bleeding patient. **J Thromb Thrombolysis**, v.29, n.2, Feb, p.171-81. 2010.

MURPHY, S. e R. ROBERTS. "Black box" 101: How the Food and Drug Administration evaluates, communicates, and manages drug benefit/risk. **J Allergy Clin Immunol**, v.117, n.1, Jan, p.34-9. 2006.

ORGANIZAÇÃO PANAMERICANA DA SAÚDE; Consenso Brasileiro de Atenção Farmacêutica no Brasil: trilhando caminhos. Brasília, Organização Panamericana da Saúde 2002. 24p. Disponível em: www.opas.org.br/medicamentos.

PUBMED. EUA National Library of Medicine National Institutes of Health Institutos Nacionais de Saúde. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>. Acesso em Janeiro de 2010.

SANTOS, F. C., F. H. A. MAFFEI, *et al.* Complicações da terapia anticoagulante com warfarina em pacientes com doença vascular periférica: estudo coorte prospectivo. **J Vasc Bras**, v.5, n.3, p.194 - 202. 2006.

SCIELO. Scientific Eletronic Library Online. Disponível em: <http://www.scielo.org/php/index.php>. Acesso em: Janeiro de 2011.

SEYMOUR, R. M. e P. A. ROUTLEDGE. Important drug-drug interactions in the elderly. **Drugs Aging**, v.12, n.6, Jun, p.485-94. 1998.

SHAH, N. R., A. C. SEGER, *et al.* Improving acceptance of computerized prescribing alerts in ambulatory care. **J Am Med Inform Assoc**, v.13, n.1, Jan-Feb, p.5-11. 2006.

SHAMLIYAN, T. A., S. DUVAL, *et al.* Just what the doctor ordered. Review of the evidence of the impact of computerized physician order entry system on medication errors. **Health Serv Res**, v.43, n.1 Pt 1, Feb, p.32-53. 2008.

STOCKLEY, I. H. Anticoagulantes. In: P. Editores (Ed.). Interacciones Farmacológicas. Barcelona, 2004. Anticoagulantes, p.191-249

STROM, B. L., R. SCHINNAR, *et al.* Unintended effects of a computerized physician order entry nearly hard-stop alert to prevent a drug interaction: a randomized controlled trial. **Arch Intern Med**, v.170, n.17, Sep 27, p.1578-83. 2010.

TATRO, D. S. Drug Interaction Facts. St. Louis. 2006. 1753 p.

TAYLOR, L. K. e R. TAMBLYN. Reasons for physician non-adherence to electronic drug alerts. **Stud Health Technol Inform**, v.107, n.Pt 2, p.1101-5. 2004.

VAN WALRAVEN, C., P. C. AUSTIN, *et al.* The effect of hospitalization on oral anticoagulation control: a population-based study. **Thromb Res**, v.119, n.6, p.705-14. 2007.

VONBACH, P., A. DUBIED, *et al.* Recognition and management of potential drug-drug interactions in patients on internal medicine wards. **Eur J Clin Pharmacol**, v.63, n.11, Nov, p.1075-83. 2007.

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

WYSOWSKI, D. K., P. NOURJAH, *et al.* Bleeding complications with warfarin use: a prevalent adverse effect resulting in regulatory action. **Arch Intern Med**, v.167, n.13, Jul 9, p.1414-9. 2007.

ANEXOS

ANEXO 1 – Comprovante de Submissão do artigo à revista European Journal of Clinical Pharmacology

The screenshot shows the top navigation bar of the journal's website. On the left is the EJCP logo (European Journal of Clinical Pharmacology). In the center is the Springer logo with the tagline 'science+business media'. On the right are links for 'Edit Account', 'Instructions & Forms', and 'Log Out'. Below the navigation bar is a breadcrumb trail: 'Main Menu → Corresponding Author Dashboard → Submission Confirmation'. On the far right, it says 'You are logged in as Tati'.

Submission Confirmation

Thank you for submitting your manuscript to *European Journal of Clinical Pharmacology*.

Manuscript ID: EJCP-2011-0264
Title: Warfarin: intervention by the pharmacist in the management of drug-drug interactions
Authors: Machado, Tatiane
Date Submitted: 28-Jun-2011
Print Return to Dashboard

ANEXO 2 – Normas da Revista European Journal of Clinica Pharmacology (EJCP) para submissão de trabalho

Manuscript submission

Manuscript Submission

Submission of a manuscript implies: that the work described has not been published before; that it is not under consideration for publication anywhere else; that its publication has been approved by all co-authors, if any, as well as by the responsible authorities – tacitly or explicitly – at the institute where the work has been carried out. The publisher will not be held legally responsible should there be any claims for compensation.

Permissions

Authors wishing to include figures, tables, or text passages that have already been published elsewhere are required to obtain permission from the copyright owner(s) for both the print and online format and to include evidence that such permission has been granted when submitting their papers. Any material received without such evidence will be assumed to originate from the authors.

Online Submission

Authors should submit their manuscripts online. Electronic submission substantially reduces the editorial processing and reviewing times and shortens overall publication times. Please follow the hyperlink “Submit online” on the right and upload all of your manuscript files following the instructions given on the screen.

Title Page

The title page should include:

The name(s) of the author(s)

A concise and informative title

The affiliation(s) and address(es) of the author(s)

The e-mail address, telephone and fax numbers of the corresponding author

Abstract

Please provide a structured abstract of 150 to 250 words which should be divided into the following sections:

Purpose (stating the main purposes and research question)

Methods

Results

Conclusions

Keywords

Please provide 4 to 6 keywords which can be used for indexing purposes.

Text Formatting

Manuscripts should be submitted in Word.

Use a normal, plain font (e.g., 10-point Times Roman) for text.

Use italics for emphasis.

Use the automatic page numbering function to number the pages.

Do not use field functions.

Use tab stops or other commands for indents, not the space bar.

Use the table function, not spreadsheets, to make tables.

Use the equation editor or MathType for equations.

Note: If you use Word 2007, do not create the equations with the default equation editor but use the Microsoft equation editor or MathType instead.

Save your file in doc format. Do not submit docx files.

Word template (zip, 154 kB)

Manuscripts with mathematical content can also be submitted in LaTeX.

LaTeX macro package (zip, 182 kB)

Headings

Please use no more than three levels of displayed headings.

Abbreviations

Abbreviations should be defined at first mention and used consistently thereafter.

Footnotes

Footnotes can be used to give additional information, which may include the citation of a reference included in the reference list. They should not consist solely of a reference citation, and they should never include the bibliographic details of a reference. They should also not contain any figures or tables.

Footnotes to the text are numbered consecutively; those to tables should be indicated by superscript lower-case letters (or asterisks for significance values and other statistical data). Footnotes to the title or the authors of the article are not given reference symbols.

Always use footnotes instead of endnotes.

Acknowledgments

Acknowledgments of people, grants, funds, etc. should be placed in a separate section before the reference list. The names of funding organizations should be written in full.

Specific remarks

Introduction

This section can be brief and should state the relevant background for and the main purposes of the study reported. Avoid review type introductions.

Terminology

Generic names of drugs and pesticides are preferred; if trade names are used, the generic name should be given at first mention. The proprietary name, chemical composition, and manufacturer should be stated in full in Materials and Methods. If a generic name has not been created or otherwise is not available, the chemical name should be given. Use of an industry code name alone is not sufficient.

SI units

Please always use internationally accepted signs and symbols for units, SI units.

Statistics

Sample size consideration must be given for any clinical study and power calculations are needed for negative results of pivotal variables. This can be done post-hoc if insufficient information was available a priori. Bioequivalence/bioavailability and drug-drug interaction studies should include tests/reference ratios and the respective 90% or 95% confidence intervals.

Analytical methods

Any method used to quantify drug or metabolite concentrations in body fluids should be characterised at least by the following information:

- Range of quantification (defined by an acceptable accuracy/precision and not by a factor above baseline noise),
- accuracy and precision over the entire range of quantification,
- recovery (if applicable) and stability information for the period of measurement.

This information is needed either in the manuscript or must be available in a reference the author provides. Normally the methods should be described in such a detailed way that other researchers will be able to repeat it.

References

Citation

Reference citations in the text should be identified by numbers in square brackets. Some examples:

1. Negotiation research spans many disciplines [3].
2. This result was later contradicted by Becker and Seligman [5].
3. This effect has been widely studied [1-3, 7].

Reference list

The list of references should only include works that are cited in the text and that have been published or accepted for publication. Personal communications and unpublished works should only be mentioned in the text. Do not use footnotes or endnotes as a substitute for a reference list.

The entries in the list should be numbered consecutively.

Journal article

Gamelin FX, Baquet G, Berthoin S, Thevenet D, Nourry C, Nottin S, Bosquet L (2009) Effect of high intensity intermittent training on heart rate variability in prepubescent children. *Eur J Appl Physiol* 105:731-738. doi: 10.1007/s00421-008-0955-8

Ideally, the names of all authors should be provided, but the usage of "et al" in long author lists will also be accepted:

Smith J, Jones M Jr, Houghton L et al (1999) Future of health insurance. *N Engl J Med* 965:325–329

Article by DOI

Slifka MK, Whitton JL (2000) Clinical implications of dysregulated cytokine production. *J Mol Med*. doi:10.1007/s001090000086

Book

South J, Blass B (2001) *The future of modern genomics*. Blackwell, London

Book chapter

Brown B, Aaron M (2001) The politics of nature. In: Smith J (ed) *The rise of modern genomics*, 3rd edn. Wiley, New York, pp 230-257

Online document

Cartwright J (2007) Big stars have weather too. IOP Publishing PhysicsWeb. <http://physicsweb.org/articles/news/11/6/16/1>. Accessed 26 June 2007

Dissertation

Trent JW (1975) *Experimental acute renal failure*. Dissertation, University of California

Always use the standard abbreviation of a journal's name according to the ISSN List of Title Word Abbreviations, see www.issn.org/2-22661-LTWA-online.php

For authors using EndNote, Springer provides an output style that supports the formatting of in-text citations and reference list. EndNote style (zip, 2 kB)

Tables

All tables are to be numbered using Arabic numerals.

Tables should always be cited in text in consecutive numerical order.

For each table, please supply a table caption (title) explaining the components of the table.

Identify any previously published material by giving the original source in the form of a reference at the end of the table caption.

Footnotes to tables should be indicated by superscript lower-case letters (or asterisks for significance values and other statistical data) and included beneath the table body.

Artwork

For the best quality final product, it is highly recommended that you submit all of your artwork – photographs, line drawings, etc. – in an electronic format. Your art will then be produced to the highest standards with the greatest accuracy to detail. The published work will directly reflect the quality of the artwork provided.

Electronic Figure Submission

Supply all figures electronically.

Indicate what graphics program was used to create the artwork.

For vector graphics, the preferred format is EPS; for halftones, please use TIFF format. MS Office files are also acceptable.

Vector graphics containing fonts must have the fonts embedded in the files.

Name your figure files with "Fig" and the figure number, e.g., Fig1.eps.

ANEXO 3 – Ficha de Coleta de dados dos pacientes

	<h2 style="margin: 0;">Ficha Farmacoterapêutica</h2>																			
Paciente: _____ Registro: _____ Leito: _____ Idade: _____																				
Gênero: () masc () fem SNE()s()n Motivo da internação/diagnóstico: _____																				
Data	VR									Data	VR									
Creatinina	H: 0,8-1,5 M: 0,7-1,2									HTC (%)	H: 40-55 M: 36-44									
Uréia	H: 19-43 M: 15-36									HMB (g/L)	H: 14-18 M: 11-16									
Na+	137-145									WBC(/mL)	4-10000									
K+	3,5-5,1									FJ (%)										
Mg++	1,6-2,3									PLT (x10³)	150 - 400									
PO4 --	2,5-4,5									TP (RNI)										
pH	7,35-7,45									kTTP (s)										
PCO₂ (mmHg)	35-45																			
HCO₃(mmol/L)	22-28																			
Lact (mmol/L)	0,7-2,1																			
Número de medicamentos prescritos:			Número de interações medicamentosas graves:			moderadas:														
Interações medicamentosas identificadas										Mecanismo de ação										
Intervenção sugerida:															Aceita SIM () NÃO ()					
Não é necessário o preenchimento de todos os exames, apenas os de interesse. Anexar a esta ficha cópia da prescrição																				

ANEXO 4 – Carta de Aprovação do Comitê de Ética



Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

OF.CEP-1080/09

Porto Alegre, 21 de agosto de 2009.

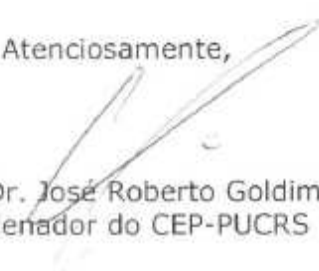
Senhor Pesquisador,

O Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS apreciou e aprovou seu protocolo de pesquisa registro CEP 09/04782 intitulado **"Análise das potenciais interações medicamentosas com a varfarina e as intervenções do Farmacêutico para o manejo clínico de pacientes internados em um hospital universitário"**.

Salientamos que seu estudo pode ser iniciado a partir desta data.

Os relatórios parciais e final deverão ser encaminhados a este CEP.

Atenciosamente,



Prof. Dr. José Roberto Goldim
Coordenador do CEP-PUCRS