

## **Interações medicamentosas em prescrições de pacientes com controle inadequado da anticoagulação por dois ambulatórios especializados**

**Drug interactions in prescriptions for patients with conditional anticoagulation in two specialized outpatient clinics**

**Interacciones farmacológicas en prescripciones de pacientes con anticoagulación condicional en dos consultorios ambulatorios especializados**

Recebido: 21/04/2024 | Revisado: 10/05/2024 | Aceitado: 15/05/2024 | Publicado: 18/05/2024

### **Gabrielle de Matos Maranhã**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8962-7277>  
Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil  
E-mail: [gabriellematos2@hotmail.com](mailto:gabriellematos2@hotmail.com)

### **Lais Almeida Figueiredo**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5971-0646>  
Universidade Professor Edson Antônio Velano, Brasil  
E-mail: [lais.afigueiredo@outlook.com](mailto:lais.afigueiredo@outlook.com)

### **Júlia Satler Gonçalves Silva**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7211-132X>  
Universidade Professor Edson Antônio Velano, Brasil  
E-mail: [juliasatler06@hotmail.com](mailto:juliasatler06@hotmail.com)

### **Camila Emanuele Moreira Fernandes**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2497-8527>  
Universidade Professor Edson Antônio Velano, Brasil  
E-mail: [camilaemf@hotmail.com](mailto:camilaemf@hotmail.com)

### **Caryne Margotto Bertollo**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4115-559X>  
Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil  
E-mail: [carynemb@gmail.com](mailto:carynemb@gmail.com)

### **Josiane Moreira da Costa**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6097-6994>  
Universidade dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri, Brasil  
E-mail: [josycosta2@yahoo.com.br](mailto:josycosta2@yahoo.com.br)

### **Maria Auxiliadora Parreiras Martins**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5211-411X>  
Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil  
E-mail: [auxiliadorapmartins@gmail.com](mailto:auxiliadorapmartins@gmail.com)

### **Resumo**

**Objetivo:** identificar prescrições medicamentosas de pacientes idosos em tratamento anticoagulante e potencial de interações com a varfarina. **Metodologia:** Estudo descritivo, com portadores de fibrilação atrial, maiores de 18 anos, atendidos nos ambulatórios de anticoagulação de dois hospitais de Belo Horizonte, entre junho e dezembro de 2018, em uso de varfarina por no mínimo seis meses. Os pacientes desses ambulatórios foram abordados para identificação de prescrição de medicamentos realizada por médicos da atenção primária. Analisou-se as variáveis: medicamentos utilizados e interações medicamentosas potenciais com a varfarina, observando-se as frequências através do banco de dados criado em planilha de Excel. **Resultados:** no Hospital 1, avaliaram-se 127 pacientes, com idade mediana de 66 anos, sendo majoritariamente homens (50,4%). Os medicamentos mais utilizados foram: sinvastatina (21,3%), espirolactona (14,6%) e omeprazol (11,9%). Do total de pacientes, 106 utilizam medicamentos que podem interagir com a varfarina. No Hospital 2, avaliaram-se 105 pacientes, com idade mediana de 65 anos, sendo majoritariamente mulheres (67,6%). Os medicamentos mais prescritos foram: sinvastatina (19,6%), omeprazol (15,8%) e ácido acetilsalicílico (14,2%). Nessa instituição, 99 pacientes utilizaram medicamentos que podem interagir com a varfarina. **Conclusão:** há uma alta frequência de prescrição de medicamentos que interagem com a varfarina nas populações estudadas, reforçando a necessidade de monitoramento terapêutico.

**Palavras-chave:** Varfarina; Interações medicamentosas; Fibrilação atrial; Anticoagulantes; Assistência ambulatorial.

### **Abstract**

**Objective:** to identify medication prescriptions for elderly patients undergoing anticoagulant treatment and potential interactions with warfarin. **Methodology:** Descriptive study, with patients with atrial fibrillation, over 18 years of age,

treated at the anticoagulation outpatient clinics of two hospitals in Belo Horizonte, between June and December 2018, using warfarin for at least six months. Patients at these outpatient clinics were approached to identify medication prescriptions made by primary care doctors. The variables were analyzed: medications used and potential drug interactions with warfarin, observing the frequencies through the database created in an Excel spreadsheet. Results: at Hospital 1, 127 patients were evaluated, with a median age of 66 years, the majority of whom were men (50.4%). The most commonly used medications were: simvastatin (21.3%), spironolactone (14.6%) and omeprazole (11.9%). Of the total number of patients, 106 use medications that can interact with warfarin. At Hospital 2, 105 patients were evaluated, with a median age of 65 years, the majority of whom were women (67.6%). The most prescribed medications were: simvastatin (19.6%), omeprazole (15.8%) and acetylsalicylic acid (14.2%). At this institution, 99 patients used medications that could interact with warfarin. Conclusion: there is a high frequency of prescription of medications that interact with warfarin in the populations studied, reinforcing the need for therapeutic monitoring.

**Keywords:** Warfarin; Drug interactions; Atrial fibrillation; Anticoagulants; Ambulatory care.

### Resumen

Objetivo: identificar prescripciones de medicamentos para pacientes ancianos en tratamiento anticoagulante y posibles interacciones con warfarina. Metodología: Estudio descriptivo, con pacientes con fibrilación auricular, mayores de 18 años, atendidos en ambulatorios de anticoagulación de dos hospitales de Belo Horizonte, entre junio y diciembre de 2018, utilizando warfarina durante al menos seis meses. Se contactó a los pacientes de estas clínicas ambulatorias para identificar las prescripciones de medicamentos realizadas por los médicos de atención primaria. Se analizaron las variables: medicamentos utilizados y posibles interacciones farmacológicas con warfarina, observándose las frecuencias a través de la base de datos creada en una hoja de cálculo Excel. Resultados: en el Hospital 1 fueron evaluados 127 pacientes, con una mediana de edad de 66 años, la mayoría hombres (50,4%). Los medicamentos más utilizados fueron: simvastatina (21,3%), espironolactona (14,6%) y omeprazol (11,9%). Del total de pacientes, 106 utilizan medicamentos que pueden interactuar con la warfarina. En el Hospital 2 se evaluaron 105 pacientes, con una mediana de edad de 65 años, la mayoría mujeres (67,6%). Los medicamentos más prescritos fueron: simvastatina (19,6%), omeprazol (15,8%) y ácido acetilsalicílico (14,2%). En esta institución, 99 pacientes utilizaron medicamentos que podrían interactuar con la warfarina. Conclusión: existe una alta frecuencia de prescripción de medicamentos que interactúan con la warfarina en las poblaciones estudiadas, lo que refuerza la necesidad de seguimiento terapéutico.

**Palabras clave:** Warfarina; Interacciones farmacológicas; Fibrilación auricular; Anticoagulantes; Atención ambulatoria.

## 1. Introdução

Nos últimos anos, o Brasil apresentou alterações dinâmicas no seu perfil demográfico, exibindo aumento de 18% da população com idade de 60 anos ou mais entre 2012 e 2017 (Paradella, 2018). Associado ao envelhecimento populacional, as doenças crônicas relacionadas às patologias cardiovasculares nessa faixa etária também apresentaram aumento (Theme Filha et al., 2015).

Dentre as doenças cardíacas, estão inclusas arritmias cardíacas, que acometem mais de 20 milhões de brasileiros, segundo a Sociedade Brasileira de Arritmias Cardíacas (Sociedade Brasileira de Arritmias Cardíacas, 2002).

A fibrilação atrial (FA) é a arritmia mais prevalente no contexto clínico, com expressividade aumentando com o decorrer dos anos, com elevação importante das internações na última década (Justo & Silva, 2014). Essa doença consiste em alterações eletrofisiológicas anormais, as quais são capazes de promover modificações no tecido atrial e formação ou propagação anormal do impulso elétrico, levando a consequências prejudiciais à hemodinâmica e complicações tromboembólicas (January et al., 2014).

A warfarina é um anticoagulante oral (ACO) antagonista da vitamina K (AVK), indicado para prevenção de eventos tromboembólicos associados à fibrilação atrial (FA), apresentando elevada utilização na prática clínica (Bajorek et al., 2016). Esse fármaco possui janela terapêutica estreita, alta variabilidade dose/resposta interindividual e interações com alimentos e medicamentos, que propiciam consequências diretas na efetividade do tratamento, elevando os riscos de sangramento ou eventos tromboembólicos (Ageno et al., 2012; Guyatt et al., 2012). Portanto, é necessária a monitorização terapêutica da warfarina, realizada por meio da relação normalizada internacional (RNI), pela qual avalia o tempo que o sangue leva para formar um coágulo, que se torna instrumento das práticas profissionais (Gage et al., 2019). Uma vez que é o reflexo da terapia anticoagulante, a RNI é utilizada para avaliar a efetividade e a segurança do tratamento com AVK (Ageno et al., 2012).

Indivíduos idosos constituem uma população de risco para eventos adversos relacionados ao uso de varfarina, uma vez que apresentam múltiplas comorbidades, requerendo o uso de numerosos agentes terapêuticos. Além disso, tal faixa etária sofre alterações fisiológicas que afetam a farmacocinética e a farmacodinâmica dos fármacos (Ridge et al., 2019). Dessa forma, conhecer o perfil de uso de medicamentos por idosos, assim como variações nesse aspecto são vistos como de importância para a efetividade da terapia medicamentosa. Diante disso, este estudo tem como objetivo identificar prescrições de medicamentos que potencialmente interagem com a varfarina, para pacientes idosos com fibrilação atrial em ambulatórios de dois hospitais de Belo Horizonte.

## 2. Metodologia

Trata-se de um estudo descritivo, classificado como estudo descritivo observacional de prevalência (Merchán-Hamann & Taulil, 2021). realizado entre os meses de julho e outubro de 2019, utilizando dados coletados entre julho de 2017 e julho de 2019, desenvolvido no âmbito do projeto de doutorado realizado na Universidade Federal de Minas Gerais, intitulado “Implantação de intervenção educacional em pacientes com controle inadequado de anticoagulação oral”. O projeto foi submetido ao Comitê de Ética e aprovado sob código CAAE 65928316.3.0000.5149.

O estudo foi realizado em dois hospitais de ensino que atendem, em sua totalidade, pacientes inseridos na rede pública de saúde, integrados ao Sistema Único de Saúde (SUS) e realizam atividades nos campos assistenciais, ensino e pesquisa. As instituições de saúde onde o estudo foi realizado serão aqui identificados com o nome fantasia de “Hospital 1” e “Hospital 2”. O Hospital 1 oferece atendimento de urgência e emergência clínica e cirúrgica, e seu ambulatório conta com pacientes egressos nas especialidades de Cirurgia Geral, Cirurgia Vascular, Ortopedia, Neurocirurgia, Cirurgia plástica, Urologia, Anestesiologia, Nefrologia, Endoscopia e Infectologia. Presta atendimento diário a pacientes em anticoagulação advindos de todas as clínicas do hospital e egressos. O Hospital 2 é considerado referência na atenção a pacientes com patologias de média e alta complexidade. O atendimento de anticoagulação ambulatorial oferece assistência a cardiopatas.

Em ambos os ambulatórios, o atendimento é realizado por equipe multiprofissional composta por médico clínico/cardiologista, farmacêuticos e enfermeiro. Esse fluxo se inicia com a realização do exame de RNI e, com o resultado, o paciente é atendido pela equipe multidisciplinar. Após esse processo, o paciente é submetido à avaliação clínica, ajustes de dose, se necessário, e orientações profissionais. A frequência da realização dos exames de RNI e a necessidade do ajuste de dose do anticoagulante são baseadas em protocolos institucionais.

Os critérios de inclusão no estudo foram pacientes com idade acima de 18 anos, de ambos os sexos, que faziam uso crônico de varfarina por no mínimo 6 meses, possuíam fibrilação atrial, e foram atendidos nos ambulatórios de anticoagulação em estudo no período entre Junho e Dezembro de 2018. Foram excluídos pacientes atendidos no período que não apresentaram o mínimo de duas consultas ambulatoriais, e que não possuíam indicação de medicamentos de uso crônico.

O estudo consistiu na identificação dos demais medicamentos utilizados pelos pacientes e identificação de interações medicamentosas potenciais com a varfarina. Foram consideradas as prescrições de medicamentos de uso crônico e agudo prescritos por médicos da Atenção Primária. Também foram coletados os dados sociodemográficos e clínicos dos pacientes, como sexo, idade e município de residência. Outras variáveis incluem: número médio de medicamentos em uso, média de medicamentos de ação sistêmica, alvo terapêutico de RNI e valores de TTR.

Para coleta de dados das prescrições, os pacientes foram abordados por meio de contato telefônico e orientados a levar, na próxima consulta ambulatorial, prescrições nas quais constavam os demais medicamentos em uso, além da varfarina. Tais prescrições foram fotografadas no momento da abordagem e, para indivíduos que não portavam seus receituários, solicitou-se o envio da fotografia deste pelo aplicativo telefônico WhatsApp®. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi assinado pelos pacientes. Para pacientes que não tinham acesso ao aplicativo, solicitou-se que o indivíduo informasse todo o conteúdo da

prescrição durante as ligações telefônicas. Os contatos telefônicos e abordagens presenciais ocorreram entre janeiro e julho de 2019. Em determinados casos em que não foi possível o contato telefônico, a relação dos medicamentos em uso foi obtida por meio do acesso ao sistema informatizado interno dos hospitais, observando-se as evoluções médicas das últimas consultas ambulatoriais.

A presença de interações medicamentosas potenciais foi investigada e identificada pelo acesso à base de dados pertencente ao pacote *Drug Interaction*, da IBM Micromedex (BM Micromedex® Drug Interaction Checking, n.d.). Para a análise das interações, foram considerados apenas medicamentos com ação sistêmica. A classificação *Anatomical Therapeutic Chemical Code* (ATC) dos medicamentos foi consultada através da página de internet associada ao *World Health Organization* (WHO) *Collaborating Centre of Drug Statistics Methodology*, denominada ATC/DDD Index 2019. Considerou-se todos os medicamentos prescritos em receituário médico, incluindo fármacos de uso agudo. A gravidade das interações de maior, moderada e menor gravidade foram pesquisadas na base de dados. Foram coletados dados sociodemográficos e clínicos, como idade, sexo e município de residência, além de alvo terapêutico da RNI e número de medicamentos em uso, por meio do sistema de uso interno dos hospitais e prescrições. O TTR também foi considerado uma variável sociodemográfica, tendo sido coletado a partir dos registros do projeto de pesquisa no qual o presente estudo está inserido. Pacientes com baixo TTR nos períodos entre julho a dezembro de 2017 haviam sido incluídos no estudo, sendo calculado novo TTR para esses pacientes entre julho e dezembro de 2018. Esse último TTR, por ser mais atual, foi utilizado na apresentação dos dados.

O número total de medicamentos em uso para cada paciente corresponde à soma dos medicamentos prescritos. Para a análise de prescrições de pacientes com dois ou mais receituários advindos de profissionais de especialidades diferentes, dentro de intervalo de tempo máximo de um mês, os medicamentos diferentes foram somados e, nesses casos, os dados foram agrupados de modo que foi considerada uma única prescrição por paciente, contendo todos os medicamentos em uso no momento da coleta de dados.

O banco de dados foi construído em planilhas do software Microsoft Office Excel® 2010, em que foram transcritos todos os medicamentos em uso de cada paciente do estudo. Em seguida, foram analisadas as frequências de cada medicamento que interage com a varfarina a partir de pesquisas com os nomes dos fármacos.

### 3. Resultados

Foram captados 133 pacientes no ambulatório do Hospital 1 e 110 indivíduos no Hospital 2. Desses, foi possível obter prescrições de 127 participantes acompanhados no ambulatório de anticoagulação do Hospital 1 e 105 pacientes que realizavam acompanhamento ambulatorial no Hospital 2. Dois pacientes que realizavam acompanhamento no ambulatório do Hospital 1 foram excluídos devido a óbito e registro incorreto de nome no prontuário.

A amostra selecionada foi constituída por pacientes com mediana de idade de 66 anos, no Hospital 1, e 65 anos no Hospital 2. No Hospital 1, foi predominante pacientes do sexo masculino (64; 50,4%), que residiam principalmente em Belo Horizonte (110; 86,6%), com alvo terapêutico de RNI na faixa entre 2,0 e 3,0 (117; 92,1%) e TTR médio de  $51,42 \pm 30,14\%$ . A média de medicamentos em uso que possuem ação sistêmica, administrados por via oral ou parenteral foi de  $5,9 \pm 2,3$  medicamentos, e a média de medicamentos em uso, incluindo medicamentos com ação tópica foi de  $6,1 \pm 2,5$  medicamentos. A Tabela 1 apresenta demais dados sociodemográficos e clínicos dos pacientes em estudo.

**Tabela 1** - Dados clínicos e sociodemográficos dos participantes da pesquisa.

Variáveis	Hospital 1 (N=127)	Hospital 2 (N = 105)
<b>Mediana de idade</b>	66	65
<b>Sexo n(%)</b>		
Feminino	63 (49,6)	71 (67,6)
Masculino	64 (50,4)	34 (32,4)
<b>Município de residência n(%)</b>		
Belo Horizonte	110 (86,6)	64 (60,9)
Região metropolitana	16 (12,6)	30 (28,6)
Interior de Minas Gerais	0 (0,0)	7 (6,7)
Não informado	1 (0,8)	4 (3,8)
<b>Alvo terapêutico de RNI n(%)</b>		
2,0 - 3,0	117 (92,1)	66 (62,9)
2,5 - 3,5	9 (7,1)	36 (34,3)
Não informado	1 (0,8)	3 (2,9)
<b>TTR médio ± desvio padrão</b>	51,4 ± 30,1	49,5 ± 21,9
<b>Número de medicamentos em uso que possuem ação sistêmica</b>	5,9 ± 2,3	6,3 ± 2,1
<b>Número de medicamentos em uso</b>	6,1 ± 2,5	6,4 ± 2,2

Siglas: RNI: Relação Normalizada Internacional. TTR: *Time in Therapeutic Range*. Fonte: Elaboração própria a partir dos dados da pesquisa.

Uma maior proporção de pacientes, em ambos os hospitais, fazia uso de medicamentos que podem interagir com a varfarina, sendo 106 (83,5%) indivíduos acompanhados pelos serviços ambulatoriais do Hospital 1 e 99 (94,3%) pessoas no Hospital 2

No Hospital 1, 77 (60,6%) pacientes faziam uso de medicamentos com classificação de maior gravidade de interação com varfarina, 83 (65,4%) indivíduos possuíam prescrição de medicamentos com moderada gravidade de interação e 15 (11,8%) pessoas utilizavam medicamentos de menor gravidade. Além disso, 39,4% dos pacientes possuíam, em uma mesma prescrição, a associação entre um medicamento de menor e moderada gravidade de interação, e 18,1% dos pacientes utilizavam apenas um medicamento de moderada gravidade de interação com a varfarina.

No Hospital 2, 87 (82,9%) pacientes faziam uso de medicamentos com classificação de maior gravidade de interação com varfarina, 76 (72,4%) indivíduos possuíam prescrição de medicamentos com moderada gravidade de interação e 17 (16,2%) pessoas utilizavam medicamentos de menor gravidade. Além disso, 50,5% dos pacientes possuíam, em uma mesma prescrição, a associação entre um medicamento de menor e moderada gravidade de interação, e 17,1% dos pacientes utilizavam apenas um medicamento de maior gravidade de interação com a varfarina.

A frequência de prescrição de medicamentos que aumentam o risco de sangramento indicou que, em ambos os ambulatórios, o fármaco classificado como maior gravidade da interação mais utilizado foi a sinvastatina.

**Tabela 2** – Frequência de uso de medicamentos que aumentam o risco de sangramento, de acordo com a maior gravidade de interação medicamentosa

Classificação ATC	Medicamento	Maior gravidade de interação			
		Subgrupo terapêutico	Mecanismos de interação	Frequência n (%) Hospital 1 (N=77)	Frequência n (%) Hospital 2 (N=87)
B01AC06	Ácido acetilsalicílico	Agentes antitrombóticos	Efeito aditivo	7 (9,1)	37 (42,5)
M04AA01	Alopurinol	Preparações antigota	Inibição da CYP1A2	10 (13,0)	10 (11,5)
C01BD01	Amiodarona	Terapia Cardíaca	Aumento da exposição à varfarina	11 (14,3)	12 (13,8)
J01CA04	Amoxicilina	Antibacteriano de uso sistêmico	Interferência na síntese de vitamina K	1 (1,3)	2 (2,3)
J01CE08	Benzilpenicilina benzatina	Antibacteriano de uso sistêmico	Interferência na síntese de vitamina K	3 (3,9)	2 (2,3)
N06AB04	Citalopram	Psicoanalépticos	Desconhecido	5 (6,5)	2 (2,3)
B01AC04	Clopidogrel	Agentes antitrombóticos	Efeito aditivo	1 (1,3)	1 (1,1)
M01AB05	Diclofenaco	Anti-inflamatórios e anti reumáticos	Efeito adicional na hemostasia	0 (0,0)	1 (1,1)
N02BB02	Dipirona	Analgésicos	Efeito adicional na hemostasia	12 (15,6)	4 (4,6)
B01AB05	Enoxaparina	Agentes antitrombóticos	Anticoagulação adicional	1 (1,3)	0 (0,0)
M01AE01	Ibuprofeno	Anti-inflamatórios e anti reumáticos	Efeito adicional na hemostasia	2 (2,6)	1 (1,1)
J01XD01	Metronidazol	Antibacteriano de uso sistêmico	Potencialização da anticoagulação	1 (1,3)	0 (0,0)
N06AX11	Mirtazapina	Psicoanalépticos	Desconhecido	2 (2,6)	0 (0,0)
N06AB06	Sertralina	Psicoanalépticos	Desconhecido	2 (2,6)	2 (2,3)
C10AA01	Sinvastatina	Agentes modificadores de lipídios	Competição pela CTP3A4	54 (70,1)	51 (58,6)
J01EE01	Sulfametoxazol	Antibacteriano de uso sistêmico	Interferência na síntese de vitamina K e inibição da CYP2C9	1 (1,3)	0 (0,0)
N06AX05	Trazodona	Psicoanaléptico	Alteração da efetividade da anticoagulação	0 (0,0)	1 (1,1)
N06AX16	Venlafaxina	Psicoanaléptico	Adição de eventos adversos	0 (0,0)	2 (2,3)

Fonte: Elaboração própria, mecanismos de interação extraídos da base de dados BM Micromedex® *Drug Interaction* (BM Micromedex® Drug Interaction Checking, n.d.)

A frequência de prescrição de medicamentos que aumentam o risco de sangramento está descrita na Tabela 3. Entre os medicamentos classificados como moderada gravidade da interação, o omeprazol foi o fármaco mais utilizado pelos pacientes,

sendo prescrito para 30 (36,1%) pacientes que realizavam o controle de anticoagulação no Hospital 1 e para 41 (53,9%) pacientes no Hospital 2.

**Tabela 3** - Frequência de uso de medicamentos que aumentam o risco de sangramento, de acordo com a moderada gravidade de interação medicamentosa.

Classificação ATC	Medicamento	Moderada gravidade de interação		Frequência n (%) Hospital 1 (N=77)	Frequência n (%) Hospital 2 (N=87)
		Subgrupo terapêutico	Mecanismos de interação		
N06AA09	Amitriptilina	Psicoanalépticos	Redução do metabolismo e aumento da absorção de varfarina	1 (1,2)	1 (1,3)
C07AB03	Atenolol	Agentes beta bloqueadores	Desconhecido	24 (28,9)	23 (30,2)
H02AB01	Betametasona	Corticosteróides para uso sistêmico	Desconhecido	1 (1,2)	0 (0,0)
M01AX25	Condroitina	Produtos anti-inflamatórios e anti-reumáticos	Desconhecido	1 (1,2)	0 (0,0)
A02BC05	Esomeprazol	Fármacos para transtornos relacionados à ácidos	Desconhecido	0 (0,0)	1 (1,3)
A06AD11	Lactulose	Agentes para constipação	Redução da absorção intestinal de vitamina K	1 (1,2)	0 (0,0)
A02BC01	Omeprazol	Fármacos para transtornos relacionados à ácidos	Diminuição do metabolismo de varfarina	30 (36,1)	41 (53,9)
N02BE01	Paracetamol	Analgésicos	Inibição do metabolismo da varfarina e interferência na formação de fatores de coagulação	4 (4,8)	3 (3,9)
H02AB07	Prednisona	Corticosteróides de uso sistêmico	Desconhecido	1 (1,2)	1 (1,3)
C01BC03	Propafenona	Terapia cardíaca	Redução do <i>clearance</i> de varfarina	1 (1,2)	1 (1,3)
C07AA05	Propranolol	Agentes beta bloqueadores	Desconhecido	7 (8,4)	7 (9,2)
N05AH04	Quetiapina	Psicoanalépticos	Desconhecido	1 (1,2)	0 (0,0)
A02BA02	Ranitidina	Fármacos para transtornos relacionados à ácidos	Redução do metabolismo de varfarina	0 (0,0)	1 (1,3)
C10AA07	Rosuvastatina	Agentes modificadores de lipídeos	Desconhecido	2 (2,4)	1 (1,3)

Fonte: Elaboração própria, mecanismos de interação extraídos da base de dados BM Micromedex® *Drug Interaction* (BM Micromedex® Drug Interaction Checking, n.d.)

Entre os medicamentos que aumentam o risco de sangramento, o único medicamento prescrito para os pacientes do estudo que possui classificação de menor gravidade de interação com a varfarina foi a levotiroxina. Entre os medicamentos que

diminuem o efeito anticoagulante da varfarina, encontrou-se unicamente fármacos que possuem moderada gravidade de interação. Em ambos os hospitais, a espironolactona foi o medicamento mais prescrito, entre os que apresentam interação de moderada gravidade, sendo 37 (44,6%) prescrições encontradas no Hospital 1 e 25 (32,9%) no Hospital 2, como representado na Tabela 4.

**Tabela 4** – Frequência de uso de medicamentos que diminuem o efeito anticoagulante da varfarina, de acordo com a moderada gravidade de interação medicamentosa

Classificação ATC	Medicamento	Moderada gravidade da interação		Frequência n (%) Hospital 1 (N=83)	Frequência n (%) Hospital 2 (N=76)
		Subgrupo terapêutico	Mecanismo de interação		
N03AF01	Carbamazepina	Antiepilépticos	Aumento do metabolismo de varfarina	0 (0,0)	1 (1,3)
C03DA01	Espironolactona	Diuréticos	Diminuição da concentração de fatores de coagulação induzida pela diurese	37 (44,6)	25 (32,9)
N03AB02	Fenitoína	Antiepilépticos	Aumento transitório do risco de sangramento no início do tratamento concomitantemente à varfarina e diminuição do efeito em uso prolongado	3 (3,6)	0 (0,0)
N03AA02	Fenobarbital	Antiepilépticos	Aumenta o metabolismo de varfarina	0 (0,0)	2 (2,6)
H03BA02	Propiltiouracil	Terapia tireoidiana	Diminuição do metabolismo de fatores de coagulação	0 (0,0)	1 (1,3)
C01EB09	Ubidecarenona	Terapia cardíaca	Semelhança estrutural com a K	1 (1,2)	0 (0,0)

Fonte: Elaboração própria, mecanismos de interação extraídos do aplicativo BM Micromedex® Drug Interaction (BM Micromedex® Drug Interaction Checking, n.d.).

Foi prescrita a variedade de 127 medicamentos diferentes, incluindo fármacos de ação sistêmica e tópica. Além disso, no total de fármacos de ação sistêmica por prescrição, identificou-se 754 medicamentos no Hospital 1 e 666 no Hospital 2, incluindo medicamentos que interagem e não interagem com a varfarina. Entre esses, 253 medicamentos (ambulatório do Hospital 1) e 260 medicamentos interagem com a varfarina (ambulatório do Hospital 2).

Entre esses medicamentos, referente aos fármacos que interagem com a varfarina, a frequência de prescrição de sinvastatina se destacou em ambos os hospitais. Entre os medicamentos que podem interagir com a varfarina, no Hospital 1, a sinvastatina (21,3%), a espironolactona (14,6%) e o omeprazol (11,9%) se destacam. No Hospital 2, a sinvastatina (19,6%), o omeprazol (15,8) e o ácido acetilsalicílico (14,2%) foram os mais prescritos.

**Tabela 5** - Frequência de potenciais interações medicamentosas com a varfarina, de acordo com a gravidade da interação

Gravidade da interação	Medicamentos n(%) Hospital 1 (N=253)	Medicamentos n(%) Hospital 2 (N=260)
<b>Maior</b>	Ácido acetilsalicílico 7 (2,8), alopurinol 10 (4,0), amiodarona 11 (4,3), amoxicilina 1 (0,4), benzilpenicilina 3 (1,2), ciprofibrato 2 (0,8), citalopram 5 (2,0), clopidogrel 1 (0,4), dipirona 12 (4,7), enoxaparina 1 (0,4), escitalopram 1 (0,4), fluoxetina 5 (2,0), ibuprofeno 2 (0,8), metronidazol 1 (0,4), mirtazapina 2 (0,8), sertralina 2 (0,8), sinvastatina 54 (21,3) e sulfametoxazol 1 (0,4).	Ácido acetilsalicílico 37 (14,2), alopurinol 10 (3,8), amiodarona 12 (4,6), amoxicilina 2 (0,8), benzilpenicilina 2 (0,8), citalopram 2 (0,8), clopidogrel 1 (0,4), diclofenaco 1 (0,4), dipirona 4 (1,5), fluoxetina 5 (1,9), ibuprofeno 1 (0,4), sertralina 2 (0,8), sinvastatina 51 (19,6), trazodona 1 (0,4) e venlafaxina 2 (0,8)
<b>Moderada</b>	Amitriptilina 1 (0,4), atenolol 24 (9,5), betametasona 1 (0,4), condroitina 1 (0,4), espironolactona 37 (14,6), fenitoína 3 (1,2), lactulose 1 (0,4), omeprazol 30 (11,9), paracetamol 4 (1,6), prednisona 1 (0,1), propafenona 1 (0,4), propranolol 7 (2,8), quetiapina 1 (0,4), rosuvastatina 2 (0,8), tramadol 2 (0,8) e ubidecarenona 1 (0,4)	Amitriptilina 1 (0,4), atenolol 23 (8,8), carbamazepina 1 (0,4), esomeprazol 1 (0,4) espironolactona 25 (9,6), fenobarbital 2 (0,8), omeprazol 41 (15,8), paracetamol 3 (1,1), prednisona 1 (0,4), propafenona 1 (0,4), propiltiouracil 1 (0,4) propranolol 7 (2,7), ranitidina 1 (0,4) e rosuvastatina 1 (0,4)
<b>Menor</b>	Levotiroxina 15 (5,9)	Levotiroxina 17 (6,5)

Fonte: Elaboração própria, mecanismos de interação extraídos do aplicativo BM Micromedex® *Drug Interaction* (BM Micromedex® Drug Interaction Checking, n.d.)

No ambulatório do Hospital 1, 33,6% dos medicamentos presentes nas prescrições coletadas possuem potencial de interação com a varfarina. Entre essas interações, 47,9% possuem maior gravidade, 46,2% possuem moderada gravidade e 5,9% possuem menor gravidade. No ambulatório do Hospital 2, foi encontrado que 39,0% dos medicamentos presentes nas prescrições coletadas possuem potencial de interação com a varfarina. Entre essas interações, 51,5% possuem maior gravidade, 42,0% possuem moderada gravidade e 6,5% possuem menor gravidade.

#### 4. Discussão

A partir do estudo, foi possível demonstrar que os idosos que são acompanhados nos ambulatórios dos dois hospitais são polimedicados, uma vez que utilizam, em média, mais de cinco medicamentos simultaneamente. Esse fenômeno também foi verificado no estudo prospectivo observacional de Teklay *et al.*, que avaliou as interações medicamentosas e o risco de sangramento entre pacientes internados em terapia com a varfarina (Teklay *et al.*, 2014). Estudos como o de Maher Jr, Hanlon e Hajjar demonstraram que a polifarmácia pode proporcionar o aumento do risco de eventos adversos, de custos relacionados à saúde, não adesão a tratamentos e síndromes geriátricas (Maher *et al.*, 2014). Ademais, essa prática pode elevar a possibilidade de interações medicamentosas, como observado no presente trabalho. Ao considerar a média de idade dos pacientes em estudo, considera-se que a maioria são idosos, sendo ainda mais impactante a polimedicação e interações medicamentosas. Ressalta-se também que determinados pacientes utilizavam mais de um medicamento de maior gravidade de interação com a varfarina.

O alvo terapêutico de RNI entre 2,0 e 3,0 apresentou-se em destaque em ambos os ambulatórios, provavelmente devido aos pacientes selecionados possuírem fibrilação atrial. Contudo, também pode ser observado que o Hospital 2 teve número superior de pacientes com indicação de RNI entre 2,5 e 3,5, se comparado ao Hospital 1. Uma vez que essa indicação é realizada para portadores de valvopatias com implantação de válvulas metálica, uma possível associação seria em consequência desse hospital ser considerado referência em cirurgias cardíacas (January *et al.*, 2014). Portanto, os pacientes portadores de fibrilação

atrial que possuem implantes de válvulas metálicas podem ter sido direcionados ao serviço de anticoagulação ambulatorial da instituição após esse procedimento cirúrgico.

Em ambos os ambulatórios, o TTR médio está abaixo do desejável, uma vez que os valores calculados são menores que 60% para a população avaliada (Nasse et al., 2012). Além disso, verificou-se que houve grande desvio padrão do TTR médio em ambos os ambulatórios, indicando que há heterogeneidade nos perfis de adesão à terapia anticoagulante entre os pacientes do estudo. O TTR avalia a qualidade da terapia com varfarina e a relação risco-benefício da mesma (Rose et al., 2015), e foi obtido no início do estudo do projeto de doutorado denominado “Implantação de intervenção educacional em pacientes com controle inadequado de anticoagulação oral”. Portanto, o acompanhamento direto da farmacoterapia desses pacientes, além de orientações profissionais sobre o uso da varfarina e os fatores que interferem na efetividade do tratamento, são elementos importantes para a promoção da adesão adequada dos pacientes ao tratamento. São necessários novos estudos que avaliem a relação entre a complexidade da farmacoterapia e o letramento funcional dos pacientes que realizam acompanhamento nos ambulatórios estudados para a análise de fatores que podem causar oscilações nos valores de RNI desses indivíduos e ter impacto negativo sobre o TTR.

A partir do estudo, foi possível demonstrar que a maior porcentagem dos pacientes utilizava medicamentos que potencialmente interagem com a varfarina em ambos os ambulatórios. A significativa frequência de prescrição de pelo menos um medicamento com gravidade maior de interação também reforça a necessidade de acompanhamento rígido dos pacientes que utilizam o anticoagulante oral. Nesse sentido, no Hospital 1, foi encontrada maior frequência relativa de pacientes que faziam uso de medicamentos com classificação de moderada gravidade de interação, corroborando com estudos de Teklay *et al.* (Teklay et al., 2014). Entretanto, no ambulatório de anticoagulação do Hospital 2, a maior parte dos pacientes fazia uso de medicamentos com classificação de maior gravidade de interação. Esse dado encontra-se divergente do estudo de Souza *et al* para o mesmo local de estudo, indicando a evolução da criticidade da prescrição de medicamentos que potencialmente interagem com a varfarina nesse ambulatório (Souza et al., 2018).

O estudo também demonstrou que, em ambos os ambulatórios, a associação entre um medicamento de maior e outro de moderada gravidade de interação com a varfarina é frequente entre as prescrições. Esse fenômeno é relevante, uma vez que ambas as classificações de gravidade podem resultar em efeitos clínicos que, em determinados casos, tem potencial de acarretar danos à saúde do paciente.

Ao analisar a frequência de prescrição de medicamentos que diminuem o efeito anticoagulante da varfarina, o estudo mostrou que todos os medicamentos em uso pelos pacientes de ambos os hospitais resultam em moderada gravidade da interação com o ACO. Além disso, foi possível observar que, entre os medicamentos que aumentam o risco de sangramento, a levotiroxina consistiu no único fármaco presente nas prescrições que possui menor gravidade de interação medicamentosa.

Parte dos participantes desse estudo utilizaram medicamentos que interagem com a varfarina que são administrados por tempo determinado, como prednisona, paracetamol, diclofenaco, ibuprofeno e antimicrobianos de uso sistêmico. Ao serem prescritos, esses medicamentos requerem maior atenção dos profissionais, uma vez que podem gerar alterações pontuais no RNI, que não manterão obrigatoriamente os exames de RNI com valores alterados por tempo prolongado.

O trabalho demonstrou que os medicamentos que interagem com a varfarina mais prescritos no HRTN foram, na sequência: sinvastatina, espironolactona e omeprazol, e, no Hospital 2, na sequência: sinvastatina, omeprazol e ácido acetilsalicílico. A sinvastatina e o omeprazol foram os medicamentos que possuem potencial de interação com a varfarina mais prescritos em ambos os hospitais. O omeprazol também está presente com grande prevalência de prescrição para pacientes que utilizam varfarina em outros hospitais, como demonstra o estudo de Tulu *et al* realizado em um ambulatório de um hospital universitário da Etiópia (Tulu et al., 2018). A sinvastatina também é o fármaco que potencialmente interage com a varfarina mais prescrita no estudo de Souza *et al* (Souza et al., 2018).

O omeprazol é um fármaco indicado para o tratamento de úlceras gástricas e duodenais, infecção por *H. pylori*, esofagite erosiva e condições hipersecretórias (Prilosec, n.d.). O uso concomitante deste medicamento e o antagonista de vitamina K deve ser monitorado devido ao seu potencial risco clínico de interação associada à diminuição do metabolismo do ACO. Contudo, estudos encontrados sobre interações desses fármacos não são recentes e apresentam limitações, uma vez que possuem baixo tamanho amostral (Suffin et al., 1989). Não obstante, os mesmos sugerem que a interação entre varfarina e omeprazol não gerou alterações significativas das concentrações plasmáticas do ACO, de modo que não foram necessárias alterações na dosagem da varfarina.

A sinvastatina é indicada para hipercolesterolemia, prevenção primária e secundária de aterosclerose e prevenção de eventos coronarianos (Zocor, n.d.). Devido à competição entre varfarina e sinvastatina pela ligação à enzima CYP3A4, há redução do metabolismo do ACO. Um estudo recente, realizado com doses diferentes de sinvastatina, sugere que o início do uso desse fármaco resultou em alterações moderadas no RNI, sendo necessária a diminuição da dose de varfarina. Portanto, a fim de evitar o aumento do risco de sangramento, o início do uso da sinvastatina deve ser acompanhado por uma monitorização mais rigorosa do RNI (Andersson et al., 2019).

Outro medicamento frequentemente prescrito para os pacientes foi a espironolactona, a qual é indicada para o manejo de edema, tratamento de insuficiência cardíaca congestiva e hipertensão (Aldactone, n.d.). Esse fármaco pode atenuar o efeito anticoagulante da varfarina, porém são necessários mais estudos a fim de elucidar o mecanismo dessa interação. Sendo assim, foi possível compreender que a análise de interações medicamentosas em bases de dados deve ser acompanhada de avaliação crítica diante das informações encontradas, uma vez que a indicação de existência de uma interação medicamentosa com a varfarina pode não afetar significativamente o controle da RNI (O'reilly, 1980).

O uso de medicamentos que potencialmente interagem com o ACO, como o ácido acetilsalicílico e a sinvastatina, pode ser indicado para a prevenção de eventos tromboembólicos, além de apresentar benefícios em uso concomitante à varfarina (Jeddy & Gleason, 2003). Portanto, a presença de um potencial interação medicamentosa com o fármaco não indica que sempre ocorrerão efeitos nocivos à saúde do paciente, sendo benéfica em determinados casos. Logo, a presença de um potencial interação medicamentosa não consiste em uma contraindicação absoluta na associação desses fármacos com a varfarina.

A partir do presente estudo, infere-se que, diante de um potencial interação medicamentosa com a varfarina, a relação entre risco e benefício para a introdução de um medicamento na farmacoterapia dos pacientes deve ser avaliada criteriosamente. Após a introdução de um fármaco que pode aumentar o risco de sangramento ou diminuir o efeito anticoagulante do AVK, é recomendável que o estado clínico do paciente seja avaliado rigorosamente. Nesse sentido, estratégias de adesão e articulação entre atenção secundária e primária também são aliadas no sucesso da terapia anticoagulante.

O presente estudo tem algumas limitações. Para a análise de prescrições de pacientes com duas ou mais prescrições advindas de profissionais diferentes, os medicamentos diferentes foram somados e, nesses casos, os dados foram agrupados de modo que foi considerada uma prescrição por paciente, contendo todos os medicamentos em uso no momento da coleta de dados. Além disso, foram analisados apenas os medicamentos incluídos na prescrição entregue pelos participantes entrevistados, não podendo ter a certeza de que todos os medicamentos utilizados pelos pacientes foram incluídos no estudo, ou seja, a automedicação não foi considerada. Além disso, a transcrição das leituras realizadas pelos pacientes por meio de ligações telefônicas pode gerar viés de compreensão por parte do ouvinte, possibilitando o registro errôneo dos dados transmitidos.

## 5. Considerações Finais

Com o estudo foi possível identificar a alta frequência de prescrição de medicamentos que potencialmente interagem com a varfarina, para pacientes idosos com fibrilação atrial. Observou-se também que em ambos os ambulatorios, o TTR encontra-se inadequado, demonstrando a necessidade de ações a fim de aumentar a efetividade do tratamento anticoagulante.

Conclui-se que a polifarmácia encontrada nos ambulatórios estudados pode proporcionar riscos aos pacientes, de modo que o cuidado deve ser intensivo ao relacionar-se com o perfil desses indivíduos. Depreende-se que a análise de interações medicamentosas deve ser avaliada criticamente pelo profissional prescritor no momento da introdução de um medicamento na farmacoterapia dos pacientes. Portanto, faz-se necessária avaliação cautelosa da farmacoterapia dos pacientes, além de práticas de educação em saúde e articulações entre a atenção primária e secundária.

Por fim, tendo em vista os riscos identificados em interações medicamentosas em prescrições de pacientes com controle inadequado da anticoagulação, sugerimos que novos estudos sejam realizados a fim de desenvolver ferramentas, como softwares e aplicativos, que possibilitem tal identificação de maneira assertiva e aplicável por prescritores em ambulatórios especializados.

## Referências

- Ageno, W. et al. (2012). Oral anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis. *American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines*, 141(2). [https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692\(12\)60119-6/fulltext](https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692(12)60119-6/fulltext).
- Aldactone, CaroSpir (spironolactone) dosing, indications, interactions, adverse effects, and more. (n.d.). Reference.medscape.com. <https://reference.medscape.com/drug/carospir-aldactone-spironolactone-342407#0>
- Andersson, M. L., Mannheimer, B., & Lindh, J. (2019). The effect of simvastatin on warfarin anticoagulation: a Swedish register-based nationwide cohort study. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 75(10), 1387-1392.
- Bajorek, B. et al. (2016). Utilization of antithrombotic therapy for stroke prevention in atrial fibrillation : a cross-sectional baseline analysis in general practice. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 41(4), 432-440.
- BM Micromedex® Drug Interaction Checking: (n.d.). <https://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch/ssl/true>.
- Estrutura Física – EBSEERH. (n.d.). <http://www2.ebserh.gov.br/web/hc-ufmg/infraestrutura>
- Gage, B. F. et al. (2019). Effect of Low-Intensity vs Standard-Intensity Warfarin Prophylaxis on Venous Thromboembolism or Death Among Patients Undergoing Hip or Knee Arthroplasty. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 322(9):834-842
- Guyatt, G. H. et al. (2012). Executive summary: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed. *American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines*, 141(2), 27-47.
- January, C. T. et al. (2014). AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*, 64 (21).
- Jeddy A. S., & Gleason B. L. (2003). Aspirin and warfarin versus aspirin monotherapy after myocardial infarction. *Ann Pharmacother.*, 37(10), 1502-1505.
- Justo, F. A., & Silva A. F. G. (2014). Aspectos epidemiológicos da fibrilação. *Revista de Medicina*, 93(1), 1-13.
- Maher, J. R., Hanlon, J., & Hajjar, E. R. (2014). Clinical consequences of polypharmacy in elderly. *Expert Opinion on Drug Safety*, 13(1), 57-65.
- Maryellen, M. S. et al. (2017) Identificação De Interações Medicamentosas E Eventos Hemorrágicos Em Idosos Em Uso De Varfarina. *Revista de Atenção primária à saúde*, 20(4): 592-601.
- Merchán-Hamann, E., & Tauil, P. L. (2021). Proposta de classificação dos diferentes tipos de estudos epidemiológicos descritivos. *Epidemiologia E Serviços de Saúde*, 30(1). <https://doi.org/10.1590/s1679-49742021000100026>
- Nasse, S., Mullan, J., & Beata, B. (2011) Challenges of Older Patients' Knowledge About Warfarin Therapy. *Journal of Primary Care & Community Health*, 3(1), 65-74.
- O'reilly, R. A. (1980). Spironolactone and warfarin interaction. *Clinical Pharmacological Therapy*, 27(2), 198-201.
- Paradella, R. (2018). Número de idosos cresce 18% em 5 anos e ultrapassa 30 milhões em 2017. (n.d.). <https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-noticias/2012-agencia-de-noticias/noticias/20980-numero-de-idosos-cresce-18-em-5-anos-e-ultrapassa-30-milhoes-em-2017>.
- Prilosec (omeprazole) dosing, indications, interactions, adverse effects, and more. (n.d.). Reference.medscape.com. <https://reference.medscape.com/drug/prilosec-omeprazole-341997#0>
- Ridge, A. et al. (2019). Assessing risk of adverse drug reactions in the elderly: a feasibility study. *International Journal of Clinical Pharmacy*, (n.d.)
- Rose, A. J. et al. (2015). Comparison of the Abilities of Summary Measures of International Normalized Ratio Control to Predict Clinically Relevant Bleeding. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 8, 524-531.
- Sociedade Brasileira de Arritmias Cardíacas. (2002). *Sobrac.Org*. <https://sobrac.org/campanha/home-campanha/>
- Sutfin, T. et al. (1989). Stereoselective Interaction of Omeprazole with Warfarin in Healthy Men. *Therapeutic Drug Monitoring*. 11(2), 176-184.

Tadesse, S. F. et al. (2018) Assessment of Antibiotic Utilization Pattern in Treatment of Acute Diarrhoea Diseases in Bishoftu General Hospital, Oromia Ethiopia. *Revista Hindawi*. <https://www.hindawi.com/journals/amed/2018/2376825/>.

Teklay, G. et al. (2014). Drug-drug interactions and risk of bleeding among inpatients on warfarin therapy: a prospective observational study. *Thrombosis Journal*. 20(12):1-8.

Theme, F. M. M. et al. (2015). Prevalência de doenças crônicas não transmissíveis e associação com autoavaliação de saúde: *Pesquisa Nacional de Saúde*. *Revista Brasileira de Epidemiologia*. 18(2):83-96.

Zocor, FloLipid (simvastatin) dosing, indications, interactions, adverse effects, and more. (n.d.). Reference.medscape.com. <https://reference.medscape.com/drug/zocor-simvastatin-342463#0>