

# MODIFICAÇÕES AUTORRELATADAS NA FARMACOTERAPIA DE PACIENTES EM USO DE VARFARINA ATENDIDOS EM DUAS CLÍNICAS DE ANTICOAGULAÇÃO: IMPACTO DE INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS SOBRE O CONTROLE DA ANTICOAGULAÇÃO

*Data de aceite: 01/09/2023*

### **Pamela Thayna Silva Machado**

Universidade Federal de Minas Gerais  
<http://lattes.cnpq.br/1569740325705314>

### **Caryne Margotto Bertollo**

Universidade Federal de Minas Gerais  
<http://lattes.cnpq.br/4162378715512598>

### **Josiane Moreira da Costa**

Universidade Federal dos Vales do  
Jequitinhonha e Mucuri  
<http://lattes.cnpq.br/7190084567436237>

### **Maria Auxiliadora Parreiras Martins**

Universidade Federal de Minas Gerais  
<http://lattes.cnpq.br/4405925489665474>

### **Marcus Fernando da Silva Praxedes**

Universidade Federal do Recôncavo da  
Bahia  
<http://lattes.cnpq.br/5235446913906852>

*Objetivo:* Este trabalho visa, principalmente, identificar por meio de autorrelato as alterações na farmacoterapia de uso crônico dos pacientes acompanhados em dois ambulatórios de hospitais universitários de Belo Horizonte, bem como se esses medicamentos interagem com a varfarina e analisar a influência dessas interações nos valores de TTR dos pacientes. *Método:* Estudo descritivo, no qual os dados foram coletados por meio de contato telefônico com os pacientes nos períodos de julho a dezembro de 2018 (T0), abril a julho de 2019 (T1) e agosto de 2019 a janeiro de 2020 (T2), para identificar possíveis alterações da farmacoterapia em uso, como medicamentos incluídos, retirados, com dose aumentada ou diminuída, além da varfarina. *Resultados e Discussão:* Foram ponderadas as interações medicamentosas em ambos os ambulatórios, e o maior percentual foi identificado no HC-UFMG, e dessas, as interações com a varfarina foram classificadas majoritariamente como moderadas. Essas interações interferem no controle do RNI dos pacientes, e corroboram para que estratégias farmacêuticas sejam empregadas para melhorar a qualidade de vida e farmacoterapia dos pacientes em questão. *Conclusão:* Não foi possível

**RESUMO:** A varfarina é um fármaco utilizado principalmente como forma de prevenir e tratar eventos tromboembólicos, administrada por via oral e com boa disponibilidade, cujo tratamento exige um manejo farmacoterapêutico complexo, doses individualizadas e que são ajustadas de acordo com os valores de RNI do paciente.

correlacionar a influência das interações medicamentosas no TTR, entretanto faz-se indispensável uma avaliação crítica da farmacoterapia dos pacientes, visando além disso práticas de educação em saúde e transições efetivas entre a atenção primária e secundária. **PALAVRAS-CHAVE:** Varfarina; Interações Medicamentosas; Autorrelato.

## SELF-REPORTED CHANGES IN THE PHARMACOTHERAPY OF PATIENTS TAKING WARFARIN SEEN AT TWO ANTICOAGULATION CLINICS: IMPACT OF DRUG INTERACTIONS ON ANTICOAGULATION CONTROL

**ABSTRACT:** Warfarin is a drug used mainly as a way to prevent and treat thromboembolic events, administered orally and with good availability, whose treatment requires complex pharmacotherapeutic management, individualized doses and which are adjusted according to the RNI values of the patient. Objective: This work aims, mainly, to identify, by means of self-report, changes in the pharmacotherapy of chronic use of patients followed in two outpatient clinics of university hospitals in Belo Horizonte, as well as whether these drugs interact with warfarin and to analyze the influence of these interactions on the patients' TTR values. Method: Descriptive study, in which data were collected through telephone contact with patients from July to December 2018 (T0), April to July 2019 (T1) and August 2019 to January 2020 (T2), to identify possible changes in the pharmacotherapy in use, such as included, withdrawn, with increased or decreased dose, in addition to warfarin. Results and Discussion: Drug interactions in both outpatient clinics were considered, and the highest percentage was identified at HC-UFMG, and of these, interactions with warfarin were mostly classified as moderate. These interactions interfere with the control of the patients' RNI, and corroborate that pharmaceutical strategies are used to improve the quality of life and pharmacotherapy of the patients in question. Conclusion: It was not possible to correlate the influence of drug interactions on TTR, however a critical evaluation of patients' pharmacotherapy is essential, aiming in addition to health education practices and effective transitions between primary and secondary care.

**KEYWORDS:** Warfarin; Drug interactions; Self-report.

## 1 | INTRODUÇÃO

Indicada principalmente para tratamento e prevenção de eventos tromboembólicos, a varfarina é um dos medicamentos da classe dos anticoagulantes mais utilizados na atualidade (BARBOSA, 2018), sendo uma mistura racêmica de enantiômeros R e S (JACOBS, 2008).

Como características farmacocinéticas principais, pode-se destacar que esse fármaco possui uma meia-vida longa e é administrado e rapidamente absorvido por via oral, com alta ligação a proteínas plasmáticas e ainda metabolizado pelo fígado e rins, com eliminação pela urina e fezes (Resumo das características do medicamento, 2006).

No tratamento com esse fármaco, muitas questões devem ser avaliadas, dentre elas, as interações medicamentosas da varfarina, tanto fármaco-fármaco quanto fármaco-alimento que podem gerar como principais desfechos um maior risco de hemorragia para

o paciente (por aumentar o efeito anticoagulante) ou um risco elevado de formação de coágulos (pela inibição ou redução da ação). Além disso, possui interações com produtos naturais que são amplamente utilizados pelos pacientes (LIMA, 2008).

Dentro do cenário de utilização da varfarina, mesmo sendo um fármaco efetivo e utilizado há bastante tempo, muito se estuda até os dias atuais sobre questões de segurança e monitoramento inerentes do seu uso. Portanto, esse presente estudo orientar-se-á no sentido de avaliar as interações medicamentosas presentes nas prescrições dos pacientes e como elas interferem no controle do RNI (Razão Normalizada Internacional) e no TTR (*Therapeutic Time Range*), parâmetros esses utilizados como forma de monitoramento.

Dependendo da indicação clínica da varfarina, há uma faixa ideal de RNI a ser mantida, sendo que a avaliação é feita pelo TTR, é o meio padrão de avaliar a qualidade e o perfil de risco-benefício da varfarina (SILVA, 2020; BAZZO, 2018).

Diante de um manejo farmacoterapêutico complicado que dentre outros fatores não possui uma dose padrão e sim doses individualizadas e ajustadas para cada paciente a partir dos resultados de RNI e por possuir muitas interações medicamentosas (tanto fármaco-fármaco quanto fármaco-alimento) e janela terapêutica estreita, o monitoramento deve ser constante com exames laboratoriais e consultas regulares. Mas mesmo com toda a complexidade, é bastante utilizada e com certa segurança em pacientes idosos (JACOBS, 2008).

## 2 | OBJETIVOS

### 2.1 Objetivo geral

Descrever alterações na farmacoterapia de uso crônico dos pacientes acompanhados em dois ambulatórios de hospitais universitários de Belo Horizonte, bem como se esses medicamentos interagem com a varfarina e analisar a influência dessas interações nos valores de TTR dos pacientes.

### 2.2 Objetivos específicos

- 1) Caracterizar alterações da farmacoterapia autorrelatada pelos pacientes que utilizam varfarina, feitas por profissionais da Atenção Primária;
- 2) Caracterizar alterações da farmacoterapia autorrelatada pelos pacientes que utilizam varfarina, por meio de automedicação;
- 3) Calcular os valores médios de TTR nos três tempos (T0, T1 e T2) entre os pacientes que modificaram medicamentos que interagem com a varfarina, bem como fazer a diferença para comparação entre o período pré e pós intervenção, e o grupo controle (HRTN) e intervenção (HC- UFMG).
- 4) Identificar as interações medicamentosas potenciais entre varfarina e os demais medicamentos em uso;

5) Classificar as interações conforme potencial de gravidade.

### **3 | MATERIAIS E MÉTODOS**

Esse estudo faz parte do projeto de doutorado intitulado “Implantação de intervenção educacional em pacientes com controle inadequado de anticoagulação oral com antagonista da vitamina K atendidos em dois hospitais de ensino”, desenvolvido na Universidade Federal de Minas Gerais. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética, sob parecer de número CAAE 65928316.3.0000.5149.

#### **3.1 Local de estudo**

O presente trabalho trata-se de um estudo descritivo desenvolvido em dois hospitais de ensino localizados em Minas Gerais. Trata-se de dois ambulatórios de anticoagulação localizados em hospitais públicos, ambos vinculados à Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) e integrados ao Sistema Único de Saúde (SUS). Os hospitais realizam atividades nos campos assistenciais, ensino e pesquisa, sendo eles o Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG) e o Hospital Risoleta Tolentino Neves (HRTN).

O HRTN oferece atendimento de urgência e emergência clínica e seu ambulatório conta com pacientes egressos nas especialidades de Cirurgia Geral, Cirurgia Cardiovascular, 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 externos. O HC-UFMG 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 equipes multiprofissionais compostas por médico clínico/cardiologista, farmacêuticos e enfermeiro. O atual fluxo se inicia com a realização do exame de RNI e, após o resultado, o paciente é submetido à avaliação clínica, ajustes de dose, se necessário, e orientações profissionais. A frequência da realização dos exames de RNI e necessidade do ajuste de dose do anticoagulante são baseadas em protocolos institucionais, sendo que as duas instituições utilizam o mesmo protocolo.

#### **3.2 Critérios de inclusão**

O critério 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, que foram atendidos nos ambulatórios de anticoagulação em estudo, terem sido convidado para participarem do projeto intitulado “Implantação de intervenção educacional em pacientes com controle inadequado de anticoagulação oral com antagonista da vitamina K atendidos em dois hospitais de ensino”, e que participaram ao menos uma vez das intervenções

educacionais, que aconteceram no HC-UFMG.

### 3.3 Critérios de exclusão

O critério de exclusão utilizado no estudo foi pacientes com menos de 6 meses de acompanhamento.

### 3.4 Variáveis do estudo

As variáveis identificadas no estudo foram sexo, idade, município de residência, escolaridade (e também relato de analfabetismo), residentes domiciliares, TTR, demais medicamentos utilizados pelo paciente (além da varfarina) e identificação de potenciais interações entre esses medicamentos e a varfarina. Para identificação dos demais medicamentos em uso, considerou-se o autorrelato de modificação na farmacoterapia de uso crônico e agudo prescritos por médicos da Atenção Primária (APS) e também relatos de automedicação pelos pacientes.

### 3.5 Coleta e análise dos dados

Os dados foram coletados por meio de contato telefônico com os pacientes nos períodos de julho a dezembro de 2018 (T0), abril a julho de 2019 (T1) e agosto de 2019 a janeiro de 2020 (T2), para identificar possíveis alterações da farmacoterapia em uso, como medicamentos incluídos, retirados, com dose aumentada ou diminuída, além da varfarina. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foi assinado pelos pacientes participantes da pesquisa. Foram coletados dados sociodemográficos (sexo, idade, município de residência, escolaridade e número de moradores na residência) e clínicos (número médio de medicamentos em uso relatados que foram modificados por profissional da APS ou utilizados em automedicação e alvo terapêutico de RNI), e os valores do RNI foram obtidos por meio de acesso ao prontuário eletrônico do paciente. A partir dos valores do RNI, foi calculado o TTR de cada paciente, utilizando o método de *Rosendaal*, que envolve a interpolação linear dos resultados de RNI (SECCO, 2018). O TTR é expresso em porcentagem, sendo necessário o mínimo de duas mensurações da RNI. Para os participantes que tiveram intervalos de RNI > 56 dias, usamos valores de RNI para calcular o TTR para os intervalos válidos e, em seguida, usamos cada valor TTR separado (em cada tempo do estudo – T0, T1 e T2) para cálculo do TTR final. Todas as variáveis foram registradas em planilha do programa Microsoft Excel, seguido de realização de análise estatística.

A identificação dos demais medicamentos em uso ocorreu em três tempos diferentes, sendo eles: julho a dezembro de 2018 (T0), abril a julho de 2019 (T1) e agosto de 2019 a janeiro de 2020 (T2). A escolha dos tempos deveu-se ao oferecimento de uma intervenção educacional no HC (grupo intervenção), sendo que as modificações dos demais medicamentos em uso foram identificadas antes do oferecimento da intervenção (T0),

imediatamente após a intervenção (T1) e seis meses após o oferecimento da intervenção (T2). O relato de automedicação foi identificado apenas no período de seis meses após a intervenção (T2). Como as intervenções educacionais aconteceram apenas no HC-UFMG, os dados desse ambulatório representam o grupo intervenção, e o HRTN é o grupo controle.

Essas intervenções educacionais foram realizadas abordando-se temas como: uso correto da varfarina; responsabilidades dos pacientes; conhecimento acerca do problema de saúde, entre outros.

Os dados clínicos e sociodemográficos foram analisados e coletados a partir do banco de dados do projeto de doutorado no qual esse estudo faz parte, sendo que os valores de cada variável foram somados e divididos pelo número de elementos em cada. A partir daí com as médias calculadas, ou seja, o valor significativo de cada dado, procedeu-se com o cálculo do desvio padrão.

A presença de interações medicamentosas potenciais foi investigada e identificada por meio de acesso ao site *Drugs.com*, por ser uma ferramenta gratuita, de fácil utilização e que apresenta os dados de interação e potencial de gravidade. Para a análise das interações, foram considerados apenas medicamentos que possuem ação sistêmica. Foi realizada a consulta da classificação *Anatomical Therapeutic Chemical Code (ATC)* dos medicamentos por meio 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 com uso relatado pelos pacientes, tanto os modificados por profissional da APS quanto os de automedicação, que interagem com a varfarina. As interações de maior, moderada e menor gravidade foram examinadas no estudo de acordo com a subdivisão presente no aplicativo, destacando-se as interações com a varfarina.

## 4 | RESULTADOS

Participaram 169 pacientes, sendo 84 do ambulatório do HC e 85 do ambulatório do HRTN. A média de idade foi de 62,4 anos, no HC-UFMG, e 67,6 anos no HRTN. No HRTN, houve uma maior quantidade de pacientes do sexo masculino, sendo 44 (52%) homens e 41 (48%) mulheres que residiam principalmente em

Belo Horizonte e região metropolitana (84 (99%); 1 (1%)) e com média de escolaridade de 4,4 anos. No HC-UFMG, houve maior predominância de pacientes do sexo feminino, sendo 55 (65%) mulheres e 29 (35%) homens, que residiam principalmente em Belo Horizonte e região metropolitana (74 (89%); 9 (11%)) e com média de escolaridade de 5,5 anos. A Tabela 1 apresenta demais dados sociodemográficos dos pacientes em estudo.

Variáveis		HC	HRTN
Sexo (%)	Feminino	55 (65%)	41 (48%)
	Masculino	29 (35%)	44 (52%)
	<i>Total</i>	<i>84 pacientes</i>	<i>85 pacientes</i>
Município (%)	Belo Horizonte e Região metropolitana	74 (89%)	84 (99%)
	Interior de Minas	9 (11%)	1 (1%)
Idade em anos (média ±DP)	Mulheres	60,3 ± 13,3	67,3 ± 11,4
	Homens	66,4 ± 13,3	67,8 ± 11,0
	<i>Média total</i>	<i>62,4 ± 13,3</i>	<i>67,6 ± 11,4</i>
Escolaridade em anos (média ± DP)	Mulheres	5,4 ± 4,2	4,4 ± 3,2
	Homens	5,6 ± 4,2	4,5 ± 3,1
	<i>Média total</i>	<i>5,5 ± 4,2</i>	<i>4,4 ± 3,2</i>
Número de analfabetos	Mulheres	4 (4,7%)	8 (9,4%)
	Homens	6 (7,1%)	5 (5,9%)
	<i>Total</i>	<i>10 (11,9%)</i>	<i>13 (15,3%)</i>
Residentes domiciliares (média ± DP)		2,9 ± 1,6	2,5 ± 1,3

**Abreviaturas:** DP – Desvio Padrão; HC – Hospital das Clínicas de Belo Horizonte; HRTN – Hospital Risoleta Tolentino Neves.

Tabela 1: Dados sociodemográficos dos pacientes tratados com varfarina atendidos em dois hospitais de ensino de Belo Horizonte – MG, no período de julho/2018 a janeiro/2020

**Fonte:** Elaboração própria a partir dos dados da pesquisa

Na tabela 2, estão apresentados os dados clínicos dos pacientes. No HC-UFMG a média dos valores de TTR0 (pré-intervenção), TTR1 (imediatamente após a intervenção) e TTR2 (seis meses após a intervenção), foram 37,2, 54,1 e 54,8 respectivamente, a maioria dos pacientes teve medicamentos alterados por profissional da APS quando comparada à automedicação (30 (35,5%); 4 (4,7%) pacientes). Desses 35,5%, 50% utilizaram medicamentos que interagem com a varfarina. Já no HRTN a média dos valores de TTR0, TTR1 e TTR2 foram 34, 53,4 e 51,1 respectivamente e também houve predominância dos pacientes que tiveram medicamentos alterados por profissional da APS quando comparada à automedicação (22 (25,8%); 1 (1,2%) paciente). Desses 25,8%, 36,3% utilizaram medicamentos que interagem com a varfarina. No HC-UFMG, as mudanças na farmacoterapia foram realizadas por profissional da APS (40 medicamentos), com uma média de 1,3 medicamentos por paciente ou por automedicação (2 medicamentos), sendo uma média de 0,5 medicamentos por paciente. No HRTN, foram uma proporção menor de medicamentos alterados por profissional da APS (18) com uma média de 0,8 medicamentos por paciente; e na automedicação, 1 medicamento com média de 1 medicamento alterado por paciente.

Variáveis	HC	HRTN
TTR 0 (média ± DP)	37,2 ± 14,4	34,0 ± 16,6
TTR 1 (média ± DP)	54,1 ± 23,8	53,41 ± 36,5
TTR 2 (média ± DP)	54,8 ± 30,0	51,10 ± 31,8
Número de pacientes que tiveram a farmacoterapia modificada por profissional da APS	30 (35,5%)	22 (25,8%)
Número de pacientes que tiveram a farmacoterapia com medicamentos que interagem com a varfarina modificada por profissional da APS	15 (17,7%)	8 (9,4%)
Número de pacientes com relato de automedicação	4 (4,7%)	1 (1,2%)
Número de pacientes que tiveram a farmacoterapia alterada com medicamentos que interagem com a varfarina por automedicação	1 (1,19%)	0 (0%)

**Abreviaturas:** TTR – *Time in Therapeutic Range*; DP – Desvio Padrão; HC – Hospital das Clínicas de Belo Horizonte; HRTN – Hospital Risoleta Tolentino Neves; APS – Atenção Primária de Saúde.

Tabela 2: Dados clínicos dos pacientes tratados com varfarina atendidos em dois hospitais de ensino de Belo Horizonte – MG, no período de julho/2018 a janeiro/2020

**Fonte:** Elaboração própria a partir dos dados da pesquisa

Em ambos os ambulatórios, foram selecionados os pacientes que modificaram medicamentos tanto por profissionais da APS quanto por relato de automedicação. Esses pacientes foram divididos entre os que utilizaram e os que não utilizaram medicamentos que interagem com a varfarina. A partir daí, calculou-se o TTR médio nos tempos T0, T1 e T2, e fez-se a diferença para fim de comparação tanto entre os tempos pré e pós intervenção, quanto entre os grupos intervenção e controle. (Tabelas 3 e 4).

Grupo intervenção – T1 (HC)						
		Sexo Feminino	Sexo Masculino	TTR médio(T0)	TTR médio(T1)	Diferença (TTR 1-TTR 0)
Utilizam medicamentos que podem interagir com a varfarina	12	12	0	28,4	48,7	20,2
Não utilizam medicamentos que podem interagir com a varfarina	12	7	5	30,4	50,3	19,9
Grupo intervenção – T2 (HC)						
		Sexo Feminino	Sexo Masculino	TTR médio(T0)	TTR médio(T2)	Diferença (TTR 2-TTR 0)
Utilizam medicamentos que podem interagir com a varfarina	8	6	2	23,2	42,9	19,7

Não utilizam medicamentos que podem interagir com a varfarina	1	1	0	31,4	41,1	9,7
---	---	---	---	------	------	-----

**Abreviaturas:** HC – Hospital das Clínicas de Belo Horizonte; TTR - *Time in Therapeutic Range*.

Tabela 3 - Perfil de uso de medicamentos nos períodos pré e pós intervenção (HC)

**Fonte:** Elaboração própria a partir dos dados da pesquisa

No ambulatório HC-UFMG uma maior proporção de pacientes, tanto no período pré e pós intervenção, utilizaram medicamentos que interagem com a varfarina. Relação essa que se mostrou contrária no ambulatório HRTN, onde uma maior proporção dos pacientes utilizou medicamentos que não interagiam com a varfarina, em ambos os tempos (pré e pós intervenção).

Grupo controle – T1 (HRTN)						
		Sexo Feminino	Sexo Masculino	TTR médio (T0)	TTR médio (T1)	Diferença (TTR 1-TTR 0)
Utilizam medicamentos que podem interagir com a varfarina	5	3	2	56,7	60,6	3,9
Não utilizam medicamentos que podem interagir com a varfarina	13	5	8	36,0	49,7	13,7
Grupo controle – T2 (HRTN)						
		Sexo Feminino	Sexo Masculino	TTR médio (T0)	TTR médio (T2)	Diferença (TTR 2-TTR 0)
Utilizam medicamentos que podem interagir com a varfarina	3	2	1	50,1	66,9	16,8
Não utilizam medicamentos que podem interagir com a varfarina	4	3	1	35,0	29,5	-5,5

**Abreviaturas:** HRTN – Hospital Risoleta Tolentino Neves; TTR - *Time in Therapeutic Range*.

Tabela 4 - Perfil de uso de medicamentos nos períodos pré e pós intervenção (HRTN)

**Fonte:** Elaboração própria a partir dos dados da pesquisa

No HC-UFMG, houve um maior número de medicamentos modificados por profissional da APS, que incluem medicamentos adicionados, retirados e que tiveram aumento de dose. Esses medicamentos foram classificados por sua interação ou não com a varfarina, e os que interagiam foram divididos pela gravidade da interação (Tabela 5).

Medicamento	Código ATC	Subgrupo terapêutico	Retirada (n)	Inclusão (n)	Aumento de dose (n)	Gravidade*	Tipo de interação**
Acetilcisteína	R05CB01	Mucolíticos	-	1	-	-	-
Amiodarona	C01BD01	Antiarrítmicos, classe I e III	1	3	-	C	a
Amoxicilina + Clavulanato	J01CR02	Antibacteriano beta-lactâmico, penicilinas	-	1	-	B	a
Anlodipino	C08CA01	Bloqueadores de canais de cálcio seletivos com efeitos vasculares principais	2	-	-	-	-
Atenolol	C07AB03	Agentes beta-bloqueadores, seletivos	1	1	2	-	-
Azatioprina	L04AX01	Imunossupressores	-	-	-	B	b
Azitromicina	J01FA10	Macrolídeos, Lincosaminas e Estreptograminas	-	1	-	B	a
Carvedilol	C07AG02	Agentes alfa e beta- bloqueadores	-	1	-	-	-
Citalopram	N06AB04	Antidepressivos	-	1	-	B	a
Clonazepam	N03AE01	Derivados de benzodiazepínicos	-	1	-	-	-
Cloreto de potássio	A12BA01	Potássio	-	1	-	-	-
Colchicina	M04AC01	Preparações sem efeito no metabolismo do ácido úrico	-	1	-	-	-
Dexametasona	H02AB02	Corticosteróides para uso sistêmico	-	1	-	-	-
Dexclorfeniramina	R06AB02	Anti histamínicos para uso sistêmico	-	1	-	-	-
Digoxina	C01AA05	Glicosídeos digitálicos	-	1	-	-	-
Dipirona (metamizol)	N02BB02	Outros analgésicos e antipiréticos	-	2	-	-	-
Donepezila	N06DA02	Anticolinesterases	-	1	-	-	-
Doxazosina	C02CA04	Agentes antiadrenérgicos, atuando periféricamente	-	1	-	-	-

Enalapril	C09AA02	Inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA)	-	1	-	-	-
Escopolamina	A04AD01	Outros antieméticos	-	1	-	-	-
Espironolactona	C03DA01	Agentes Poupadores de Potássio	-	1	-	A	b
Fluconazol	J02AC01	Antimicóticos para uso sistêmico	-	1	-	C	a
Fluoxetina	N06AB03	Antidepressivos	-	1	-	B	a
Furosemida	C03CA01	Diuréticos de alto teto	-	3	2	A	a
Hidralazina	C02DB02	Agentes que atuam em músculo arteriolar liso	1	1	-	-	-
Hidroclorotiazida	C03AA03	Diuréticos de baixo teto, Tiazidas	-	1	-	A	b
Ibuprofeno	M01AE01	Produtos anti-inflamatórios e anti-reumáticos, não esteroides	-	1	-	C	a
Lincomicina	J01FF02	Macrolídeos, Lincosaminas e Estreptograminas	-	1	-	-	-
Loperamida	A07DA03	Antipropulsivos	-	1	-	-	-
Losartana	C09CA01	Bloqueadores do receptor de angiotensina (BRA)	-	1	-	-	-
Metformina	A10BA02	Drogas inferiores para a glicose sanguínea, excl. insulinas	1	1	-	-	-
Miconazol	J02AB01	Antimicóticos para uso sistêmico	-	1	-	C	a
Nimesulida	M01AX17	Produtos anti-inflamatórios e anti-reumáticos, não esteroides	-	1	-	NE	a
Ondansetrona	A04AA01	Antieméticos e antinauseantes	-	1	-	-	-
Paracetamol	N02BE01	Outros analgésicos e antipiréticos	-	1	-	A	a
Prednisona	H02AB07	Corticosteróides para uso sistêmico	-	3	-	B	a
Rivaroxabana	B01AF01	Agentes antitrombóticos	-	1	-	C	a
Sertralina	N06AB06	Antidepressivos	-	1	-	B	a

Sinvastatina	C10AA01	Agentes modificadores de lipídeos, simples	-	2	-	A	a
Suplemento de Cálcio	A11AA02	Multivitaminas com minerais	-	1	-	-	-
Venlafaxina	N06AX16	Antidepressivos	-	1	-	B	a

\*Interação - leve (A), moderada (B), intensa (C);

\*\* Aumenta o risco de sangramento (a) ou aumenta o risco de formação de coágulos (b);

**Abreviaturas:** ATC – *Anatomical Therapeutic Chemical Code*; NE – Não existente.

Tabela 5: Medicamentos alterados por profissional da APS classificados de acordo com o tipo de mudança na farmacoterapia, gravidade, tipo de interação com varfarina (Hospital das Clínicas, Belo Horizonte)

**Fonte:** Elaboração própria a partir dos dados da pesquisa. Interações medicamentosas e gravidade consultadas na plataforma drugs.com.

Medicamento	Código ATC	Subgrupo terapêutico	Retirada (n)	Inclusão (n)	Aumento de dose (n)	Gravidade*	Tipo de interação**
Fenobarbital	N03AA02	Anticonvulsivantes	1	-	-	C	b
Atenolol	C07AB03	Agentes beta-bloqueadores, seletivos	1	-	-	-	-
Losartana	C09CA01	Bloqueadores do receptor de angiotensina (BRA)	2	1	1	-	-
Amoxicilina	J01CA04	Antibacteriano beta-lactâmico, penicilinas	1	-	-	B	a
Digoxina	C01AA05	Glicosídeos digitálicos	1	-	-	-	-
Enalapril	C09AA02	Inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA)	1	2	-	-	-
Citalopram	N06AB04	Antidepressivos	-	1	-	B	a
Furosemida	C03CA01	Diuréticos de alto teto	1	1	1	A	a
Acetilcisteína	R05CB01	Mucolíticos	-	1	-	-	-
Doxazosina	C02CA04	Agentes antiadrenérgicos, atuando periféricamente	-	1	-	-	-
Vitamina D3	-	-	-	1	-	-	-
Carvedilol	C07AG02	Agentes alfa e beta-bloqueadores	-	2	-	-	-
Olopatadina	R01AC08	Agentes antialérgicos, excl. corticosteróides	-	1	-	-	-
Sulfato ferroso	-	-	-	1	-	-	-
Anlodipino	C08CA01	Bloqueadores de canais de cálcio seletivos com efeitos vasculares principais	-	1	-	-	-

Bisoprolol	C07AB07	Agentes beta-bloqueadores, seletivos	-	1	-	-	-
Omeprazol	A02BC01	Drogas para úlcera péptica e Doença do refluxo gastroesofágico (DRGE)	-	1	-	B	a
Penicilina G benzatina	J01CE08	Antibacteriano beta-lactâmico, penicilinas	-	1	-	B	a
Amiodarona	C01BD01	Antiarrítmicos, classe I e III	-	1	-	C	a
Prednisona	H02AB07	Corticosteróides para uso sistêmico	-	1	-	B	a
Propafenona	C01BC03	Antiarrítmicos, classe I e III	-	1	-	B	a

\*Interação - leve (A), moderada (B), intensa (C);

\*\* Aumenta o risco de sangramento (a) ou aumenta o risco de formação de coágulos (b);

**Abreviaturas:** ATC – *Anatomical Therapeutic Chemical Code*.

Tabela 6: Medicamentos alterados por profissional da APS classificados de acordo com o tipo de mudança na farmacoterapia, gravidade, tipo de interação com varfarina (Hospital Risoleta Tolentino Neves, Belo Horizonte)

**Fonte:** Elaboração própria a partir dos dados da pesquisa. Interações medicamentosas e gravidade consultadas na plataforma drugs.com.

No HRTN, houve uma menor proporção dos pacientes com medicamentos modificados por profissionais da APS. Na tabela 6 acima, foram descritos os medicamentos modificados, o código ATC, subgrupo terapêutico e a frequência com que esses medicamentos aparecem sendo retirados, incluídos e/ou com aumento de dose, bem como a interação ou não com a varfarina e sua respectiva gravidade.

Já no que tange a automedicação, a proporção de relatos sobre o consumo de medicamentos por conta própria foi menor no HC-UFMG quando comparado ao HRTN, como mostra a tabela 7. Ocorreram três associações de medicamentos autorrelatadas no Hospital Risoleta Tolentino Neves (HRTN), sendo elas: Dipirona + Orfenadrina e Cafeína (Dorflex®); Papaverina + Dipirona + Extrato fluído de *Atropa Belladonna Linné* (Atroveran composto®) e Paracetamol + Cafeína + Carisoprodol + Diclofenaco (Torsilax® e similares), nas quais os princípios ativos foram caracterizados separadamente.

Medicamento	Código ATC	Subgrupo terapêutico	Frequência - HC (n)	Frequência - HRTN (n)	Gravidade*	Tipo de interação**
Dipirona (metamizol)	N02BB02	Outros analgésicos e antipiréticos	6	4	-	-
Orfenadrina	M03BC01	Éteres, quimicamente próximos aos anti-histamínicos	1	1	-	-
Cafeína	N06BC01	Psicoestimulantes; Agentes usados para TDAH e nootrópicos	1	2	-	-
Nimesulida	M01AX17	Produtos anti-inflamatórios e anti-reumáticos, Não esteroides	1	-	-	a
Paracetamol	N02BE01	Outros analgésicos e antipiréticos	-	4	A	a
Papaverina	NE	NE	-	1	-	-
Extrato fluido de <i>Atropa belladonna</i> Linné	NE	NE	-	1	-	-
Diclofenaco	M01AB05	Produtos anti-inflamatórios e anti-reumáticos, Não esteroides	-	1	C	a
Carisoprodo	M03BA02	Agentes de atuação central. Músculo relaxante.	-	1	-	-
Enalapril	C09AA02	Inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA)	-	1	-	-
Escopolamina	A04AD01	Outros antieméticos	-	1	-	-

\*Interação - leve (A), moderada (B), intensa (C);

\*\* Aumenta o risco de sangramento (a) ou aumenta o risco de formação de coágulos (b);

**Abreviaturas:** ATC - Anatomical Therapeutic Chemical Code; HC – Hospital das Clínicas de Belo Horizonte; HRTN – Hospital Risoleta Tolentino Neves.

Tabela 7: Caracterização de medicamentos com relato de automedicação e classificação ATC nos dois ambulatórios de hospitais de ensino de Belo Horizonte

**Fonte:** Elaboração própria a partir dos dados da pesquisa. Interações medicamentosas e gravidade consultadas na plataforma drugs.com.

## 5 | DISCUSSÃO

A partir desse estudo, foi possível determinar que a população atendida nos dois ambulatórios é constituída primordialmente por idosos (>60 anos) e que a grande maioria desses pacientes faz uso de muitos medicamentos, ou seja, são polimedicados. Apesar de não se ter um conceito universal de polifarmácia, a utilização de muitos medicamentos para tratamento de várias comorbidades e às vezes associada com automedicação, aumenta o risco de problemas relacionados à farmacoterapia dos pacientes (NASCIMENTO, 2017). Logo faz-se de suma importância para o acompanhamento adequado desses pacientes

a presença do farmacêutico e um cuidado multidisciplinar, avaliando tanto as interações medicamentosas presentes quanto outros aspectos da farmacoterapia complexa.

O uso de muitos medicamentos com diferentes mecanismos de ação, cinética e dinâmica por esses pacientes aumenta o risco de ocorrer interações medicamentosas. Essas interações geram complicações nos tratamentos das doenças de base, acarretando em mais consultas e exames. Esse cenário leva a um custo maior para os Sistemas de Saúde nos quais esses pacientes são atendidos. Para Bushardt *et. al.*, 2008, a polifarmácia é um problema de saúde pública e é reconhecida como uma prática onerosa.

A maioria das alterações na farmacoterapia observadas nesse estudo envolveu fármacos com potencial de interação com varfarina classificado como moderado. Isso significa que, na prática clínica, essas interações resultam em exacerbação do quadro clínico e/ou requerem mudanças na terapia medicamentosa (CEDRAZ; SANTOS JUNIOR, 2014). Quando interferem no controle do RNI, as interações podem aumentar o risco de sangramento ou de formação de coágulos. Mudanças no efeito induzido pela varfarina interferem na porcentagem de dias em que o RNI se mantém dentro da faixa terapêutica, alterando os valores de TTR dos pacientes. Entende-se que a identificação do TTR possa contribuir para a identificação de grupos de pacientes com maior dificuldade de apresentar valores de RNI conforme o alvo terapêutico de forma consecutiva, assim como para o estabelecimento de estratégias que visem à segurança (COSTA, 2015).

A interação entre varfarina e nimesulida não foi avaliada. Esse AINE não é aprovado pelo FDA e não está disponível nos Estados Unidos. Por essa razão, a nimesulida não consta na base de dados consultada, a qual é destinada à população norte-americana. Entretanto, sabe-se que o uso de AINE concomitantemente com a varfarina aumenta o risco de sangramento, pois como muitos AINE ligam-se às proteínas plasmáticas, deslocam outros fármacos dos locais de ligação, como por exemplo a varfarina. Outros fatores são o aumento do risco de sangramento no trato digestório e o efeito antiplaquetário induzido por AINE (GOODMAN; GILMAN; BRUNTON, 2003).

Houve, também, um relato de inclusão de rivaroxabana na farmacoterapia de um paciente. A rivaroxabana é um inibidor do fator Xa que pode ser usado como alternativa à varfarina em alguns pacientes (PATEL, 2011). Não há como saber se esse medicamento foi utilizado concomitante com varfarina ou como substituto. Apesar dessa limitação, devido ao risco aumentado de sangramento, o uso de rivaroxabana com outro anticoagulante geralmente deve ser evitado, exceto durante os períodos de transição terapêutica, onde os pacientes devem ser observados de perto. Os pacientes devem ser avaliados rotineiramente quanto a sinais e sintomas que sugiram perda de sangue, como queda na hemoglobina e/ou hematócrito ou hipotensão (DRUGS, 2018).

O acompanhamento por meio de uma equipe multidisciplinar faz com que o paciente seja observado como um todo, promovendo um olhar holístico, humanizado e completo. Portanto, a implementação desse tipo de cuidado, além de favorecer a humanização, é eficaz

na diminuição das perdas produzidas pelo envelhecimento e na redução da possibilidade de hospitalização de um paciente num estágio avançado da doença (ESCOBAR; MOTTA, 2016).

Dentro dessa equipe, o farmacêutico tem papel crucial e bastante importante, pois é um profissional que está muito próximo dos pacientes, podendo sanar dificuldades encontradas por eles, bem como propor mudanças na farmacoterapia e em hábitos dos pacientes para os demais membros da equipe. Muitas vezes, os pacientes, por questões de logística, financeiras ou burocráticas, frequentam menos o médico quanto seria necessário. Assim, o acompanhamento com o profissional farmacêutico pode ser um aliado para que o tratamento seja feito da maneira correta, trazendo resultados efetivos (VERRET et al., 2012; LEE; DAVIS; KIELLY, 2016; COLET; AMADOR; HEINECK, 2017).

Como uma forma de gerenciar a terapia medicamentosa desses pacientes, faz-se bastante necessário pensar a respeito das transições de cuidado. Define-se a transição do cuidado como um conjunto de ações destinadas para assegurar a coordenação e a continuidade do cuidado na transferência do paciente entre diferentes setores ou serviços de saúde (ACOSTA, 2018). Esse conceito se aplica à transição entre níveis de atenção (primária, secundária e terciária) quanto entre os diversos profissionais de um mesmo nível de atenção. São necessárias estratégias para que essas transições sejam feitas de forma organizada e benéfica e que minimizem os riscos para os pacientes. Nos ambulatórios onde foram desenvolvidos esse estudo, o paciente é atendido pelos farmacêuticos para controle do RNI e avaliado periodicamente pelo médico.

Então, faz-se necessário que as informações sejam alinhadas e que não se percam entre os atendimentos. Normalmente, por serem pacientes com polimorbidades, além do acompanhamento do RNI e uso da varfarina, os pacientes são acompanhados por várias especialidades. Assim, é necessário que as informações sejam compartilhadas entre todos esses profissionais. As alterações devem ser feitas de maneira racional e levando em consideração todos os problemas de saúde. Assim, é possível minimizar os riscos associados à transição do cuidado.

Houve ainda, mudanças autorrelatadas na farmacoterapia desses pacientes que foram provenientes de automedicação, ou seja, medicamentos não prescritos por um profissional de saúde. A frequência desses relatos foi menor no HC- UFMG. Entre os medicamentos usados por automedicação, apenas dois interagem com a varfarina, sendo um com a gravidade da interação classificada como intensa e outro como leve. A interação grave pode levar a risco de vida e/ou exigir intervenção médica para minimizar ou prevenir graves efeitos adversos. Por sua vez, a interação leve tem efeitos clínicos limitados (CEDRAZ; SANTOS JUNIOR, 2014).

A população deste estudo também é caracterizada por ser composta majoritariamente por moradores de Belo Horizonte e região. Tal fator contribui para o acompanhamento ambulatorial desses pacientes, tanto no HC-UFMG quanto no HRTN. Outro fator analisado,

a escolaridade, revelou em ambos os ambulatorios poucos anos de estudo, sendo que no HRTN essa média foi ainda menor. A baixa escolaridade, e o analfabetismo, dificultam a educação em saúde e a compreensão das recomendações quanto à farmacoterapia. Dessa forma, podem estar relacionados a pior controle do RNI (MARTINS, 2017; MAVRI; FERNANDEZ *et al.*, 2015; DE TOLEDO *et al.*, 2016; VÍQUEZ-JAIKEL; HALL- RAMÍREZ; RAMOS-ESQUIVEL, 2017).

Fatores como os descritos corroboram a importância do farmacêutico no acompanhamento multidisciplinar desses pacientes. Devem ser desenvolvidas estratégias de educação em saúde (com linguagem adequada), para que os pacientes, munidos de informação, possam viver vidas mais longas e saudáveis. Ao reconhecerem a importância da adesão e as recomendações dos profissionais de saúde, os pacientes participam ativamente das escolhas de sua farmacoterapia. Podem assim, junto com o farmacêutico, alcançar o controle da condição patológica e melhoria da saúde como um todo (SOUZA; COLET; HEINECK, 2018; FERREIRA *et al.*, 2011; ROLLS *et al.*, 2017).

Afim de empoderar os pacientes a respeito de sua própria farmacoterapia foram realizados os grupos educacionais (intervenções). As escolhas dos assuntos de educação em saúde foram elaboradas a partir das principais dificuldades dos pacientes com relação à sua própria farmacoterapia, e abordou assuntos como: uso correto da varfarina; interações alimento/medicamento; quais as expectativas do paciente com o tratamento; “conhecendo o problema de saúde”; entre outros. A educação em saúde pode ser definida como o processo educativo de construção de conhecimentos em saúde que visa à apropriação temática pela população (BRASIL, 2006).

Os valores médios de TTR calculados nos três momentos - julho a dezembro de 2018 (T0), abril a julho de 2019 (T1) e agosto de 2019 a janeiro de 2020 (T2) – estiveram abaixo de 60%. Esse valor é considerado baixo e representa controle inadequado da anticoagulação (NASSE; MPHI MULLAN; BEATA, 2011).

Entretanto os valores não excluem que as ações educativas realizadas nas intervenções com esses pacientes foram importantes para a melhora da compreensão do tratamento e para que os pacientes se empoderassem acerca de sua farmacoterapia.

As alterações na farmacoterapia relatadas pelos pacientes foram classificadas de acordo com a *Anatomical Therapeutic Chemical (ATC)*, na qual os fármacos são divididos em diferentes grupos de acordo com seus locais de ação e suas características terapêuticas e químicas (VIDOTTI, 1993). A grande maioria dos compostos estão nessa base de dados, sendo que apenas a papaverina e extrato de *Atropa Belladonna Linné* não foram encontrados. Ademais, os medicamentos foram buscados de acordo com a via de administração e utilização para a confirmação dos códigos e descrições. Entretanto, a via utilizada na administração do miconazol não foi informada pelo paciente. No Brasil, os medicamentos com esse princípio ativo disponíveis são formas farmacêuticas de uso tópico (ANVISA, 2020). Porém, não é possível descartar a absorção sistêmica após uso

do medicamento. Apesar de pouco provável, a interação medicamentosa do antifúngico com varfarina foi descrita conforme informação disponível no banco de dados usado neste estudo. Entretanto, o impacto clínico dessa interação tende a ser irrelevante.

Esse estudo baseia-se em informações autorrelatadas pelos pacientes. Portanto, as mudanças dos medicamentos em uso e posologia, não puderam ser confirmadas nas prescrições e/ou prontuários. Essa é uma limitação para o desenvolvimento do estudo devido ao viés de memória e possibilidade de relatos incompletos. Além disso, o banco de dados foi construído a partir de dados de três tempos distintos, T0, T1 e T2. No tempo T1 (imediatamente após a intervenção), não foram coletados os relatos de automedicação dos pacientes. Logo, não foi possível comparar o uso de medicamentos por conta própria nos dois tempos, o que seria uma informação bastante relevante na paridade dos dados obtidos.

## 6 | CONCLUSÃO

Com o estudo não foi possível correlacionar a influência das interações medicamentosas com o TTR pode-se concluir que a análise das interações medicamentosas pelos profissionais de saúde deve ser feita de maneira crítica e racional, para que as prescrições tragam cada vez mais benefícios em detrimento de riscos aos pacientes. Faz-se então indispensável uma avaliação da farmacoterapia dos pacientes, visando além disso práticas de educação em saúde e transições efetivas entre a atenção primária e secundária.

## REFERÊNCIAS

ACOSTA, A.M. et al. Atividades do enfermeiro na transição do cuidado: realidades e desafios. **Rev. enferm. UFPE on line**, p. 3190-3196, 2018.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. ANVISA. CÂMARA DE REGULAÇÃO DO MERCADO DE MEDICAMENTOS-CMED. Preços máximos de medicamentos por princípio ativo. Publicada em 02/12/2020; atualizada em 08/12/2020. Disponível em: < [http://antigo.anvisa.gov.br/documents/374947/6048620/LISTA\\_CONFORMIDADE\\_2020\\_10\\_v1.pdf/7b88a38f-1b2f-4768-b589-f62b4beb1762](http://antigo.anvisa.gov.br/documents/374947/6048620/LISTA_CONFORMIDADE_2020_10_v1.pdf/7b88a38f-1b2f-4768-b589-f62b4beb1762)>. Acesso em: dez. 2020.

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

BARBOSA, RA. et al. ATENÇÃO FARMACÊUTICA A PACIENTES EM USO DE VARFARINA. **SAÚDE & CIÊNCIA EM AÇÃO**, v. 4, n. 1, p. 47-70, 2018.

BATLOUNI M. et al. **Farmacologia e terapêutica cardiovascular**. 2a ed. São Paulo: Atheneu; 2004. p. 351-62.

BAZZO, G. Tempo de intervalo terapêutico (TTR) em pacientes anticoagulados com varfarina em ambulatório de hospital terciário do sul do Brasil. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde (MS). Secretaria de Gestão do Trabalho e da Educação na Saúde. Departamento de Gestão e da Regulação do Trabalho em Saúde. **Câmara de Regulação do Trabalho em Saúde**. Brasília: MS; 2006.

BUSHARDT, R.L. et al. Polypharmacy: misleading, but manageable. **Clinical interventions in aging**, v. 3, n. 2, p. 383, 2008.

CEDRAZ, K. N.; SANTOS JUNIOR, M. C. Identificação e caracterização de interações medicamentosas em prescrições médicas da unidade de terapia intensiva de um hospital público da cidade de Feira de Santana, BA. **Rev Soc Bras Clin Med**, 2014, 12.2: 124-30.

COSTA, J. M. et al. Implantação de um ambulatório de anticoagulação em um hospital de ensino: estudo descritivo. **Revista de APS**, v. 18, n. 1, 2015.

DA SILVA, P.M. Velhos e novos anticoagulantes orais. Perspetiva farmacológica. **Revista Portuguesa de Cardiologia**, v. 31, p. 6-16, 2012.

DE FÁTIMA COLET, C.; AMADOR, T. A.; HEINECK, I. Acompanhamento farmacoterapêutico de pacientes em uso de varfarina: uma revisão da literatura. **Revista Contexto & Saúde**, v. 17, n. 32, p. 134-143, 2017.

DE TOLEDO, I. S. B. et al. Entendimento de pacientes sobre participação em oficinas educacionais em um ambulatório de anticoagulação. **Revista de APS**, v. 19, n. 3, 2016.

Descritores em Ciências da Saúde: DeCS. São Paulo: **BIREME / OPAS / OMS**, 2017. Disponível em: <<http://decs.bvs.br/>>. Acesso em 24 Abr. 2020.

Drugs.com [Internet]. Verificador de interações medicamentosas em Drugs.com ; c1996-2018 [Atualizado: 13 de fevereiro de 2018, citado: 19 de junho de 2018]. Disponível em: [https://www.drugs.com/drug\\_interactions.html](https://www.drugs.com/drug_interactions.html). Acesso em: mai. 2020.

ESCOBAR, J. M. V.; MOTTA, E. F.; ABDO, R. F. **Assistência Multidisciplinar à Saúde** - vol 3. 2016.

FAHMI, A.M. et al. Preemptive Dose Adjustment Effect on the Quality of Anticoagulation Management in Warfarin Patients With Drug Interactions: A Retrospective Cohort Study. **Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis**, v. 25, p. 1076029619872554, 2019.

FERREIRA, I. M. L. et al. Educação em saúde: ferramenta efetiva para melhora da adesão ao tratamento e dos resultados clínicos. **Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde**, v. 2, n. 3, 2011.

GOODMAN, L. S.; GILMAN, A.; BRUNTON, L. L. As bases farmacológicas da terapêutica, 10ª edição. 2003. p. 524.

HEALTHCARE, Thomson. Micromedex. 2009.

HOEFLER, R. Interações medicamentosas. **Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos/MS–FTN**, v. 1, p. 1-4, 2005.

JACOBS, L.G. Warfarin pharmacology, clinical management, and evaluation of hemorrhagic risk for the elderly. **Cardiology clinics**, v. 26, n. 2, p. 157-167, 2008.

LEE, T.; DAVIS, E.; KIELLY, J. Clinical impact of a pharmacist-led inpatient anticoagulation service: a review on the literature. **Integrated Pharmacy Research and Practice**, v. 5, p. 53-63, 2016.

LIMA, N. Varfarina: uma revisão baseada na evidência das interações alimentares e medicamentosas. **Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar**, v. 24, n. 4, p. 475-82, 2008.

MANUAL MSD. Interações Medicamentosas, por Shalini S. Lynch, PharmD, University of California San Francisco School of Pharmacy, 2016. Disponível em: < <https://www.msmanuals.com/pt-br/profissional/farmacologia-cl%C3%ADnica/fatores-que-afetam-a-resposta-a-f%C3%A1rmacos/intera%C3%A7%C3%B5es-medicamentosas> >. Acesso em: 04 Mai. 2020.

MARTINS, M. A. P. et al. Literacia em saúde e terapia com varfarina em duas clínicas de anticoagulação no Brasil. **Coração**, v. 103, n. 14, pág. 1089-1095, 2017.

MAVRI, A. et al. A nova abordagem educacional para pacientes em uso de varfarina melhora o conhecimento e o controle da terapia. **Wien Klin Wochenschr** 127, 472–476 (2015).

MINISTÉRIO DA SAÚDE, SECRETARIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. RDC nº 140, de 2 de junho de 2003: Estabelece regras das bulas de medicamentos para pacientes e para profissionais de saúde. **Diário Oficial da União**, 2003.

NASCIMENTO, R.C.R.M. et al. Polifarmácia: uma realidade na atenção primária do Sistema Único de Saúde. **Revista de Saúde Pública**, v. 51, p. 19s, 2017.

NASSE, S.; MPHI MULLAN, J.; BEATA, B. Challenges of Older Patients' Knowledge About Warfarin Therapy. **Journal of Primary Care & Community Health**, v. 3, n.1, p. 65-74, 2011.

PATEL, M. R. et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. **New England Journal of Medicine**. v. 365, n. 10, p. 883-891, 2011.

ROLLS, C. A. et al. The relationship between knowledge, health literacy, and adherence among patients taking oral anticoagulants for stroke thromboprophylaxis in atrial fibrillation. **Cardiovascular therapeutics**, v. 35, n. 6, p. e12304, 2017.

SECCO, K. N. D. Qualidade da anticoagulação oral de pacientes com fibrilação atrial no HC- FMB-UNESP. 2018.

SECOLI, S.R. Interações medicamentosas: fundamentos para a prática clínica da enfermagem. **Rev Esc Enf USP**, v.35, n. 1, p. 28-34, mar. 2001.

SILVA, P. G. M. B. et al. Terapia de Anticoagulação em Pacientes com Fibrilação Atrial não Valvar em Ambiente de Cuidado de Saúde Privado no Brasil: Um Estudo de Mundo Real. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 114, n. 3, p. 457-466, 2020.

SOUZA, T. F.; COLET, C. F.; HEINECK, I. Nível de informação e adesão à terapia de anticoagulação oral com varfarina em pacientes acompanhados em ambulatório de atenção primária à saúde. **Jornal Vascular Brasileiro**, v. 17, n. 2, p. 109-116, 2018.

Varfine®. Resumo das características do medicamento, 2006. Disponível em: < [http://app7.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=9007&tipo\\_doc=fi](http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=9007&tipo_doc=fi) >. Acesso em: 07 Abr. 2020.

VERRET, L. et al. Impact of a pharmacist-led warfarin self-management program on quality of life and anticoagulation control: a randomized trial. **Pharmacotherapy**, v. 32, n. 10, p.871-9, 2012.

VIDOTTI, C. C. F. SISTEMA DE CLASSIFICAÇÃO ANATÔMICO TERAPÊUTICO QUÍMICO (ATC). **Infarma-Ciências Farmacêuticas**, v. 2, n. 6, p. 12-15, 1993.

VÍQUEZ-JAIKEL, A.; HALL-RAMÍREZ, V.; RAMOS-ESQUIVEL, A. Improvement of time in therapeutic range with warfarin by pharmaceutical intervention. **International journal of clinical pharmacy**, v. 39, n. 1, p. 41-44, 2017.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO) et al. **WHOC-ATC/DDD Index**. 2019.

ZHUANG, W. et al. Medication with caution: Analysis of adverse reactions caused by a combination of Chinese medicine and warfarin sodium tablets. **Journal of Ethnopharmacology**, p. 112586, 2020.