



ARTIGO ORIGINAL

Polimedicação em usuários de varfarina sódica do Sistema Único de Saúde e variáveis associadas

Polymedication in sodium warfarin users of the Public Health System and associated variables

Karine Raquel Uhdich Kleibert¹, Emelli Fin Hermann¹, Paula Lorenzoni Nunes¹, Aline Schneider¹, Eniva Miladi Fernandes Stumm¹, Christiane de Fátima Colet^{1,*}

1 Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul – UNIJUÍ, Ijuí, Rio Grande do Sul, Brasil.

INFORMAÇÕES GERAIS

Recebido em 13 de novembro de 2019
Aceito em 02 de maio de 2020

Palavras-Chave

Varfarina
Efeitos colaterais e reações adversas relacionados a medicamentos
Interações medicamentosas

Keywords

Warfarin
Drug-related side effects and adverse reactions
Drug interactions

RESUMO

Objetivo: Verificar o uso da polimedicação em usuários de varfarina e sua associação com variáveis clínicas. **Métodos:** estudo transversal, com usuários de varfarina, de ambos os sexos. Para a coleta dos dados foi utilizado questionário estruturado, com perguntas abertas e fechadas, sobre dados socioeconômicos, clínicos e aspectos relacionados à farmacoterapia (reações adversas, interações medicamentosas, índices de pressão arterial sistêmica, valores de glicemia de jejum, prática de automedicação, sobrepeso, episódios de sangramento e de tromboembolismo). **Resultados:** a média de idade dos participantes foi de $69,1 \pm 13,6$ anos, maioria do sexo feminino (64,6%), casado (43,8%), e de etnia branca (85,4%). Quanto a escolaridade, 41,7% cursaram ensino fundamental incompleto. Os pacientes polimedificados totalizaram 89,6%, e os pacientes em uso de dez ou mais medicamentos, 31,3%. A média de medicamentos foi $8,2 \pm 3,5$ fármacos/paciente. Ocorreu associação entre polimedicação, ocorrência de reações adversas (94,7% vs 5,3%; $p = 0,042$) e o número de potenciais interações medicamentosas, totais ($8,9 \pm 5,0$ vs $1,2 \pm 1,6$; $p = 0,001$) e graves ($3,1 \pm 2,4$ vs $0,4 \pm 0,6$; $p = 0,017$). As demais variáveis estudadas não foram associadas com a polimedicação. **Conclusão:** os resultados demonstraram interferência negativa da polimedicação na ocorrência de reações adversas, e nas potenciais interações medicamentosas totais e graves. Há necessidade de conhecer o impacto destas variáveis no paciente anticoagulado polimedificado para o planejamento de estratégias de redução de riscos e para a otimização dos benefícios.

ABSTRACT

Objective: To verify the use of polymedication in warfarin users and its association with clinical variables. **Methods:** cross-sectional study, with warfarin users, of both sexes. For data collection, a structured questionnaire was used, with open and closed questions, on socioeconomic, clinical data and aspects related to pharmacotherapy (adverse reactions, drug interactions, systemic blood pressure indexes, fasting glucose values, self-medication practice, overweight, bleeding episodes and thromboembolism). **Results:** the average age of the participants was 69.1 ± 13.6 years, mostly female (64.6%), married (43.8%), and white (85.4%). As for education, 41.7% attended incomplete elementary school. Polymedicated patients totaled 89.6%, and patients using ten or more medications, 31.3%. The average number of medications per patient was 8.2 ± 3.5 . There was an association between polymedication, occurrence of adverse reactions (94.7% vs 5.3%; $p = 0.042$) and the number of potential drug interactions, total (8.9 ± 5.0 vs 1.2 ± 1.6 ; $p = 0.001$) and severe (3.1 ± 2.4 vs 0.4 ± 0.6 ; $p = 0.017$). The other variables studied were not associated with polymedication. **Conclusion:** the results showed negative interference from polymedication in the occurrence of adverse reactions, and in the potential total and serious drug interactions. There is a need to know the impact of these variables on the polymedicated anticoagulated patient to plan risk reduction strategies and to optimize benefits.

* Correspondência:

Rua do Comércio, 3000. Ijuí – RS.
CEP 98.700-000
Tel: (55) 99656-3288
e-mail: chriskolet@yahoo.com.br

Introdução

A polimedicação está associada à presença de múltiplas comorbidades, e está ligada ao risco elevado de quedas e piora na qualidade de vida, nos domínios físico e psicológico¹. Dentre as implicações da polimedicação incluem-se a redução da adesão ao tratamento farmacológico e o aumento de eventos adversos e da mortalidade². Estudo também mostrou que a fragilidade em idosos está associada à polimedicação³.

Há uma variação considerável nos tipos de condições que desencadeiam o uso múltiplo de medicamentos, entre estes destacam-se a multimorbidade⁴. Dentre os medicamentos utilizados em doenças crônicas e associados ao uso de polifarmácia está a varfarina sódica. Seu mecanismo de ação consiste em bloquear a ativação da protrombina e nos fatores VII, IX e X, bem como nas proteínas anticoagulantes endógenas C e S, através de mecanismo que envolve o bloqueio da oxidação da vitamina K para sua forma hidroquinona ativa. Para o monitoramento de sua atividade farmacológica é utilizada uma faixa terapêutica alvo de valores da Razão Normativa Internacional (RNI), que se refere à razão do tempo de atividade de protrombina (TAP)⁵.

Os anticoagulantes da classe dos antagonistas da vitamina K, em especial a varfarina, estão entre os medicamentos mais associados a erros de medicação fatais na atenção primária a saúde⁶. Seu maior efeito adverso é o sangramento, cujo risco depende de múltiplas variáveis, como condições médicas e ambientais que modificam a sensibilidade a varfarina, incluindo interações com outros fármacos⁷. As interações medicamentosas mais frequentes são as farmacocinéticas, na qual se destacam a indução da enzima do citocromo P450, CYP2C9, inibição enzimática, e redução a ligação das proteínas plasmáticas. Dentre as ações farmacodinâmicas destacam-se o sinergismo, o antagonismo competitivo e alteração do controle fisiológico da vitamina K. As interações medicamentosas são um dos fatores que podem alterar a resposta aos fármacos. Os polimorfismos hereditários da enzima vitamina K epóxido-redutase e da 2CYP2C9 possuem efeitos significativos na posologia da varfarina, sendo um dos fatores de variabilidade de resposta para cada paciente⁵.

Usuários de varfarina estão suscetíveis às interações medicamentosas acima mencionadas, uma vez que tais pacientes geralmente apresentam múltiplas comorbidades e, conseqüentemente, polimedicação⁸. Estudo alemão avaliou indivíduos que receberam algum antagonista da vitamina K em consultórios médicos e observou que a polimedicação foi um fator de risco independente para sangramento, hospitalização e mortalidade por todas as causas⁹. Entretanto, foram encontrados poucos estudos avaliando a polimedicação em usuários de varfarina na atenção primária brasileira. Diante do exposto, o objetivo do trabalho foi verificar o uso de polimedicação em usuários de varfarina pertencentes ao atendimento do Sistema Único de Saúde e sua associação com variáveis clínicas.

Métodos

Trata-se de um estudo transversal e analítico, com todos os usuários de varfarina, de ambos os sexos, e que obedeceram aos seguintes critérios de inclusão: idade superior a 18 anos, ser residente do município de Ijuí/RS e retirar a referida medicação nas unidades de dispensação de medicamentos deste município. Foram excluídos aqueles que não quiseram participar, que residiam na zona rural e que não foram localizados.

A identificação dos participantes foi realizada por meio de relatório emitido pelo Sistema de Dispensação de Medicamentos do Município. Posteriormente, foi identificada a unidade de saúde de referência do usuário, telefone e endereço. Foram realizadas entrevistas nas residências dos usuários, mediante agendamento. Para coleta dos dados foi utilizado um questionário estruturado com perguntas abertas e fechadas sobre dados socioeconômicos e aspectos relacionados à farmacoterapia. Os dados foram coletados em agosto, setembro e outubro de 2018. O RNI e glicemia de jejum foram realizados por laboratório contratado, com coletas nos domicílios dos respectivos participantes. A pressão arterial sistêmica foi aferida durante a visita no mês de setembro de 2018, e as reações adversas foram relatadas durante o acompanhamento do mês de outubro de 2018. As perguntas sobre reações adversas foram baseadas no Caderno de Cuidado Farmacêutico na Atenção Básica do Ministério da Saúde¹⁰ e os sintomas foram obtidos por auto-relato. Os medicamentos considerados nesta pesquisa foram os que os usuários faziam uso durante o mês de agosto de 2018, e as interações medicamentosas foram identificadas através do *Micromedex® Solutions Drug Interactions*¹¹. Nesta base de dados foram incluídos todos os medicamentos que cada paciente fazia uso, e checado individualmente cada um, obtendo-se o número de interações que o mesmo estava suscetível. As interações foram estratificadas em maiores, moderadas e leves, sendo, para fins deste estudo, apresentadas apenas o número total e as maiores. Considerou-se polimedicação como o uso de cinco ou mais medicamentos por dia¹².

A faixa do RNI considerada ideal para esse trabalho foi de 2,0 a 3,5, considerando que o valor recomendado para profilaxia e tratamento de doença tromboembólica é de 2,0 a 3,0 e para pacientes com algum tipo de válvula cardíaca artificial ou outras condições clínicas que aumentam o risco trombótico, de 2,5 a 3,5⁵. A glicemia de jejum foi considerada normal se menor que 110 mg/dL¹³. A hipertensão arterial sistêmica foi definida como pressões arteriais sistólica ou diastólicas iguais ou superiores a 140 e 90 mmHg, respectivamente¹⁴. As informações sobre prática de automedicação, episódios de sangramento e tromboembolismo foram obtidos por auto relato dos usuários. O sobrepeso foi obtido com base no índice de massa corporal (IMC), calculado como $\frac{\text{peso (Kg)}}{\text{altura (m)}^2}$ e mensurado nas visitas domiciliares. Para a classificação do sobrepeso foram usadas como referência as Diretrizes

Brasileiras de Obesidade (2016), na qual um IMC < 18,5 Kg/m² classifica o indivíduo como magro ou baixo peso; 18,5 a 24,9 Kg/m² como normal; 25 a 29,9 Kg/m² como sobrepeso; e acima de 30 Kg/m², obeso¹⁵. Para fins de análise deste estudo foi considerado IMC maior ou igual a 25 Kg/m² como sobrepeso/obesidade, e IMC menor que 25 Kg/m² como normal/baixo peso.

Para a construção do banco de dados e análise foi utilizado o *software* SPSS (IBM Corp. Released 2013. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0. Armonk, NY). Utilizou-se ferramentas da estatística descritiva como medidas de tendência central (média) e de dispersão (desvio-padrão, valores máximo e mínimo) para variáveis quantitativas, enquanto para variáveis qualitativas, frequências relativa e absoluta. Para verificar a normalidade dos dados foi aplicado o teste de Kolmogorov-Smirnov. Para análise da associação entre duas ou mais variáveis qualitativas foi utilizado o teste de Fisher. Para comparações das médias das variáveis quantitativas foi utilizado teste t de *Student* para amostras independentes. Considerou-se o nível de significância estatístico como $p < 0,05$.

Este estudo esteve vinculado à pesquisa da Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul, intitulada "Avaliação da eficácia de um protocolo para pacientes anticoagulados do sistema público de saúde no município de Ijuí/RS", com número de Parecer do CEP 1.850.054/2016 e aprovado no edital PPSUS/FAPERGS 002/2017.

Resultados

Foram identificados 48 usuários, com média de idade de 69,1 ± 13,6 anos, a maioria do sexo feminino (64,6%), casada (43,8%), e de etnia branca (85,4%). Quanto a escolaridade, destacou-se ensino fundamental incompleto (41,7%) (Tabela 1). O medicamento mais utilizado pelos participantes, além da varfarina, foi o enalapril. Os demais medicamentos encontram-se descritos na Tabela 2.

Os usuários polimedicados totalizaram 43 (89,6%), e os em uso de 10 ou mais medicamentos foram 15 (31,3%). A média de medicamentos utilizados foi 8,2 ± 3,5 fármacos por paciente. A polimedicação esteve associada ao relato de alguma reação adversa ($p = 0,042$), embora sem associação com sangramentos ($p = 0,461$) e tromboembolismo ($p = 0,909$), conforme a Tabela 3.

Foi encontrada associação estatística entre usar 10 ou mais medicamentos e as variáveis: distúrbios no sono ($n = 9$; 60%; $p = 0,005$), mudança de humor ($n = 7$; 53,8%; $p = 0,046$) e fadiga e cansaço ($n = 12$; 60%; $p = 0,002$). A polimedicação esteve associada a um maior número de interações medicamentosas e interações medicamentosas maiores (Tabela 4).

Tabela 1 – Dados demográficos de usuários de varfarina do Sistema Único de Saúde de Ijuí/RS, em 2018. Os dados são apresentados como n (%), exceto quando indicado.

Variáveis	N = 48
Idade (anos) – média ± DP	69,1 ± 13,6
Gênero	
Feminino	31 (64,6)
Masculino	17 (35,4)
Estado civil	
Casado	21 (43,8)
Solteiro	05 (10,4)
Viúvo	14 (29,2)
Separado	08 (16,7)
Etnia	
Branca	41 (85,4)
Pardo	02 (04,2)
Não respondeu	05 (10,4)
Nível de escolaridade	
Não alfabetizado	04 (08,3)
1º grau incompleto	20 (41,7)
1º grau completo	07 (14,6)
2º grau incompleto	06 (12,5)
2º grau completo	05 (10,4)
Superior	03 (06,3)
Não respondeu	03 (06,3)

DP, desvio-padrão.

Discussão

Em relação às variáveis sociodemográficas, o sexo feminino foi o gênero predominante, dado que assemelha-se ao de Souza, Colet e Heineck¹⁶ e difere de Serra et al.¹⁷. A situação conjugal casada foi predominante no presente estudo, assim como em outros trabalhos publicados^{17,18}. O predomínio da etnia branca também foi encontrado em pesquisa com anticoagulantes realizado em um centro de anticoagulação oral, considerado centro terciário especializado em cardiologia que atende o Estado de São Paulo e região¹⁸. O nível de escolaridade dos usuários foi baixo, valores semelhante a outros estudos^{18,19}, sendo descrita associação entre baixa escolaridade e polimedicação²⁰. Desta forma, infere-se que existe uma associação entre baixa adesão e polimedicação²¹, sendo que aqueles que não aderem ao tratamento farmacológico podem apresentar piora no quadro clínico, o que ocasiona uso de mais medicamentos.

A média de idade foi semelhante ao estudo de Souza et al.²², e superior ao de Menezes et al.¹⁹. Vale destacar que a população brasileira vem envelhecendo²³, o que justifica a maior média de idade. O indivíduo idoso está mais propenso a doenças crônicas não transmissíveis e, em consequência disso, existe a necessidade de tratamento farmacológico⁵.

A média de medicamentos em uso no presente trabalho foi elevada e superior a outra pesquisa sobre este tema²², e semelhante a pesquisa com pacientes anticoagulados em ambiente hospitalar²⁴. O uso de muitos

Tabela 2 – Principais medicamentos utilizados junto com a varfarina sódica pelos usuários do Sistema Único de Saúde, em Ijuí/RS, de agosto a outubro de 2018, e classificados pela *Anatomical Therapeutic Chemical Classification System (ATC)*⁴¹ (N = 48). Foram citados somente os medicamentos usados por sete ou mais pacientes.

Classe	Ação	Medicamento	Potencial Interação Com Varfarina	No de pacientes
B	B01 Antitrombóticos	Varfarina	NA	48
A	A02 Drogas para transtornos relacionados com ácido	Omeprazol	Sim	20
C	C09 Agentes que agem sobre o sistema renina- angiotensina	Enalapril	Não	23
C	C10 Agentes modificadores de lipídios	Sinvastatina	Sim	21
C	C03 Diuréticos	Furosemida	Não	20
C	C01 Terapia cardíaca	Digoxina	Não	19
C	C09 Agentes que agem sobre o sistema renina- angiotensina	Losartana	Não	19
C	C03 Diuréticos	Espironolaton	Sim	16
C	C03 Diuréticos	Hidroclorotiazida	Não	15
A	A10 Medicamentos utilizados no diabetes	Metformina	Não	13
C	C07 Agentes de bloqueio beta	Metoprolol	Não	13
N	N02 Analgésicos	Paracetamol	Sim	13
C	C01 Terapia cardíaca	Amiodarona	Sim	10
C	C07 Agentes de bloqueio beta	Carvedilol	Não	10
H	H03 Terapia para tireoide	Levotiroxina	Sim	10
A	A10 Medicamentos utilizados na diabetes	Insulina	Não	7
N	N06 Psicoanalépticos	Amitriptilina	Sim	7

NA, não aplicável; A = Tratamento alimentar e metabolismo; B = Sangue e órgãos de formação de sangue; C = Sistema cardiovascular; H = Preparações hormonais sistêmicas (excl. hormônios sexuais e insulinas); N = Sistema nervoso

medicamentos pode ocasionar aumento de riscos de saúde, sendo, portanto, os pacientes suscetíveis a maior número de eventos adversos. Segundo estudo com idosos japoneses houve correlação significativa entre o número total de medicamentos e prescrições de medicamentos potencialmente inapropriados (MPIs), no qual a frequência de prescrição de MPIs individuais aumentou à medida em que se elevava o número total de medicamentos prescritos. Além disso o *odds ratio* de sobreposição de medicamentos com o mesmo mecanismo de ação foi significativamente maior em pacientes em uso de 5 ou mais fármacos²⁵.

A dose da varfarina não mostrou-se relacionada com a polimedicação, porém isso já era esperado, considerando, como já foi citado, que as inúmeras interações medicamentosas e os polimorfismos genéticos são fatores de variabilidade de resposta para cada paciente⁵, não sendo necessariamente uma relação linear, pois cada paciente tem suas características genéticas e usa medicamentos distintos de acordo com suas doenças.

No presente trabalho, a polimedicação esteve associada com a apresentação de alguma reação adversa.

Isso pode ser explicado pelo fato de cada medicamento possuir potenciais efeitos colaterais, cujos riscos serão aumentados no paciente polimedicado, somado com a possibilidade de interação medicamentosa, que pode alterar o efeito dos fármacos e em alguns casos causar eventos adversos. As potenciais interações medicamentosas totais ou maiores apresentaram associação significativa com a polimedicação, dado já bastante comprovado pela literatura e reportado por outros estudos como o de Cuentro et al., que destaca como riscos aumentar os eventos adversos, prolongar o tempo de internação hospitalar e aumentar significativamente o perfil de morbimortalidade²⁶.

A polimedicação para um anticoagulado é um fator importante de ser monitorado, já que a varfarina interage frequentemente com outros fármacos, e as interações mais graves são as que aumentam o efeito anticoagulante e o risco de sangramento⁵. A varfarina interage com a glimepirida¹¹, além de outros antidiabéticos, além de anti-hipertensivos²⁷ e antidepressivos, dos quais pode-se citar a paroxetina, venlafaxina, fluoxetina e duloxetina como os mais relevantes na prática clínica²⁸.

Tabela 3 – Associação da polimedicação (cinco ou mais fármacos em uso) com as diversas variáveis analisadas em usuários de varfarina do Sistema Único de Saúde de Ijuí/RS, em 2018 (N = 48).

Variável	Polimedicação		p-valor*
	Sim - n (%)	Não - n (%)	
INR em faixa terapêutica			
Sim	18 (85,7)	3 (14,3)	0,379
Não	25 (92,6)	2 (7,4)	
Glicemia normal			
Sim	24(85,7)	4 (14,3)	0,297
Não	19 (95,0)	1 (5,0)	
Hipertensão arterial sistêmica			
Sim	5 (83,3)	1 (16,7)	0,520
Não	36 (9,00)	4 (10,0)	
Automedicação			
Sim	13 (100)	0 (0)	0,181
Não	29 (85,3)	5 (14,7)	
História de sangramento			
Sim	4 (80,0)	1 (20,0)	0,461
Não	36 (90,0)	4 (10,0)	
História de tromboembolismo			
Sim	1 (100,0)	0 (0)	0,909
Não	39 (90,7)	4 (9,3)	
Sobrepeso/obesidade (IMC > 25 Kg/m ²)			
Sim	22 (84,6)	4 (15,4)	0,528
Não	10 (90,9)	1 (9,1)	
Reação adversa			
Sim	36 (94,7)	2 (5,3)	0,042
Não	6 (66,7)	3 (33,3)	
Cefaléia			
Sim	11 (91,7)	1 (8,3)	0,621
Não	31 (88,6)	4 (11,4)	
Prurido			
Sim	15 (100)	0 (0)	0,131
Não	27 (84,4)	5 (15,6)	
Distúrbio de sono			
Sim	14 (93,3)	1 (6,7)	0,483
Não	28 (87,5)	4 (12,5)	
Distúrbio gastrointestinal			
Sim	6 (100,0)	0 (0)	0,489
Não	36 (87,8)	5 (12,2)	
Mudanças de humor			
Sim	13 (100)	0 (0)	0,181
Não	29 (85,3)	5 (14,7)	
Tontura			
Sim	18 (100,0)	0 (0)	0,077
Não	24 (82,8)	5 (17,2)	
Incontinência urinária			
Sim	7 (100,0)	0 (0)	0,429
Não	35 (87,5)	5 (12,5)	
Mialgia			
Sim	17 (89,5)	2(10,5)	0,683
Não	25 (89,3)	3(10,7)	
Fadiga e cansaço			
Sim	19 (95,0)	1 (5,0)	0,496
Não	22 (84,6)	4 (15,4)	

*teste exato de Fisher.

No presente trabalho não houve associação entre o RNI estar na faixa terapêutica e a polimedicação, o que pode estar associado ao tempo de acompanhamento. Entretanto, em investigação em hospital no Egito, no qual se considerou maior risco em RNI ≥ 4 , foi concluído que é 2,5 vezes mais provável o aumento do RNI para cada medicamento adicional prescrito em ambiente hospitalar²⁹. Em estudo com pacientes no serviço de

anticoagulação verificou-se que apresentar taxa de tempo na faixa terapêutica menor que 60% aumenta 2,75 vezes a chance de uso de polifarmácia³⁰. Outra pesquisa encontrou tal relação e observou que apresentar interações medicamentosas estaria associado a RNI alterado, justificando tal fato pela potencialização ou minimização o efeito do anticoagulante oral¹⁸.

O RNI é um exame que indica risco de

Tabela 4 – Número de interações medicamentosas totais e maiores e dose semanal da varfarina em usuários do Sistema Único de Saúde de Ijuí/RS, de agosto a outubro de 2018 (N = 48).

Variáveis	Polimedicados	n	média ± DP	p*
Número de interações medicamentosas	Sim	43	8,9 ± 5,0	0,001
	Não	5	1,2 ± 1,6	
Número de interações medicamentosas maiores	Sim	43	3,1 ± 2,4	0,017
	Não	5	0,4 ± 0,6	
Dose semanal (mg/semana)	Sim	38	33,2 ± 18,1	0,632
	Não	5	37,5 ± 23,7	

DP, desvio padrão. *teste de t de Student para amostras independentes.

sangramento. Para Abdel-Aziz et al.²⁹, os sangramentos durante internações hospitalares estavam relacionados com o número de drogas que potencialmente aumentam tal risco. Já outra pesquisa verificou que pacientes com polifarmácia tiveram incidência significativamente maior de eventos hemorrágicos maiores³¹. No presente estudo não foi encontrada associação entre sangramentos e polimedicação, tratando-se de uma limitação, que pode ser justificada pelo tamanho da amostra e tempo de acompanhamento.

Neste trabalho a polimedicação não mostrou influência nos resultados da glicemia sérica, diferentemente de estudo de Ames et al. com pacientes diabéticos tipo II e/ou hipertensos, no qual aqueles que faziam uso de polimedicação apresentaram maior glicemia em relação aos que não faziam³². Em estudo de polifarmácia com idosos no Brasil, esta esteve associada com hipertensão arterial e diabetes³³.

Almeida et al.³⁴ pontuaram que indivíduos de um centro de idosos de um departamento de saúde mental que recebiam três ou mais medicamentos queixavam-se com maior frequência de transtornos do sono. No presente estudo, o uso de cinco ou mais medicamentos não esteve relacionado a diferença significativa, porém usar dez ou mais medicamentos foi associado a problemas de sono. A tontura não foi associada com a polimedicação, o que diferiu dos resultados de Bernardes³⁵. Outro sintoma que não foi associado à polifarmácia foi a incontinência urinária, de encontro ao estudo de Marques et al.³⁶. Os efeitos colaterais de distúrbios de sono e incontinência urinária não estão descritos na bula da varfarina³⁷, mas podem estar associados com algum outro medicamento utilizado concomitante ou com alguma interação medicamentosa.

No presente estudo ocorreu associação entre uso de dez ou mais medicamentos com fadiga ou cansaço. Tais resultados assemelham-se ao estudo de Woźniak et al.³⁸, realizado com pacientes transplantados renais, contudo não foram encontrados estudos que demonstravam tal efeito colateral em pacientes anticoagulados.

Não foram encontrados outros estudos que avaliaram relação da polimedicação com automedicação. Entretanto, achados demonstraram que uma população polimedicada, ao se automedicar, aumenta a quantidade de medicamentos, e como o presente estudo demonstrou, a polimedicação esta diretamente associada a estar suscetível a interações medicamentosas e reações

adversas. Também não foram encontrados estudos que relacionassem varfarina ao tromboembolismo, sobrepeso, cefaléia, dor, fadiga e cansaço. Alguns desses problemas estão relatados na bula deste medicamento com efeito colateral, como cefaleia, desordens de pele e hemorragias, letargia³⁷ e os demais podem ser resultado de outros medicamentos associados com a varfarina ou de interações medicamentosas, como já mencionado.

Como já descrito, a varfarina é um fármaco com eficácia comprovada, mas que interage com vários medicamentos, o que é um problema maior em polimedicados. Uma alternativa para tais pacientes poderia ser os novos anticoagulantes orais inibidores do fator Xa, que apresentam menor possibilidade de interações medicamentosas, além de menor taxa de sangramentos e ausência de necessidade de monitoramento⁵. Em pesquisa realizada com pacientes com fibrilação atrial, a apixabana foi superior à varfarina na prevenção de acidente vascular cerebral ou embolia sistêmica, causou menos sangramentos e resultou em menor mortalidade³⁹. Patel et al. demonstraram que a rivaroxabana não era inferior à varfarina na prevenção de acidente vascular cerebral ou embolia sistêmica; não houve diferença significativa entre os grupos no risco de sangramento maior, embora o sangramento intracraniano e fatal tenha ocorrido com menos frequência no grupo rivaroxabana.⁴⁰ Apesar dos benefícios, é necessário uma análise cautelosa quanto seu uso, pois há desvantagens, como a meia vida curta, que pode ocasionar riscos em caso de não adesão ao paciente, levando rapidamente a perda do efeito anticoagulante e ao risco de tromboembolia⁵.

Como limitações, é possível relatar ser uma população pequena, não sendo possível a adequação da estatística inferencial. Além disso, o tempo de acompanhamento curto reduziu a probabilidade de detecção de efeitos colaterais, complicações e de interações farmacológicas, assim como alguns efeitos colaterais/sintomas podem não ter sido relatados de forma precisa pelo participante.

Conclusão

O presente trabalho demonstrou a interferência negativa da polimedicação na ocorrência de reações adversas, e nas potenciais interações medicamentosas totais e graves. É importante conhecer o impacto destas

variáveis no paciente anticoagulado polimedicado para o planejamento de estratégias de redução de riscos relacionadas com o uso de varfarina e polimedicação para otimização dos benefícios.

Agradecimentos: Secretaria Municipal da Saúde de Ijuí - Rio Grande do Sul

Referências

- Almeida, FDM. Relação entre polimedicação e qualidade de vida em idosos do município de Palhoça, Santa Catarina, Brasil [Trabalho de Conclusão de Curso de Medicina]. Pedra Branca: UNISUL; 2018. Available from: www.riuni.unisul.br/handle/12345/5310
- Dantas M, Santos V. Implicancias de la polifarmacia en personas mayores y la contribución de la atención farmacéutica. *Lecturas: Educación Física y Deportes* [Internet]. 2018 [cited 2020 Apr 29];23(240):87-9. Available from: www.efdeportes.com/efdeportes/index.php/EFDeportes/article/view/273/173
- Saum KU, Schöttker B, Meid AD, Holleczeck B, Haefeli WE, Hauer K, et al. Is polypharmacy associated with frailty in older people? Results from the ESTHER cohort study. *J Am Geriatr Soc*. 2017;65(2):e27-e32. doi: [10.1111/jgs.14718](https://doi.org/10.1111/jgs.14718)
- Payne RA, Avery AJ, Duerden M, Saunders CL, Simpson CR, Abel GA. Prevalence of polypharmacy in a Scottish primary care population. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014;70(5):575-81. doi: [10.1007/s00228-013-1639-9](https://doi.org/10.1007/s00228-013-1639-9)
- Katzung, BG, Trevor AJ, editors. *Farmacologia básica e clínica* 13ª ed. Porto Alegre: AMGH, 2017.
- Baglin TP, Cousins D, Keeling DM, Perry DJ, Watson HG. Recommendations from the British Committee for Standards in Haematology and National Patient Safety Agency. *Br J Haematol*. 2007;136(1):26-9. doi: [10.1111/j.1365-2141.2006.06379.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2006.06379.x)
- Rang H P, Dale M M, Ritter J M, Flower R J, Henderson G, editors. *Farmacologia*. 7a. ed. Elsevier; 2012.
- Pelegrino FM, Dantas RAS, Corbi ISA, Carvalho ARS, Filho AP, Schmidt A. Perfil sócio demográfico e clínico de pacientes em uso de anticoagulantes orais. *Rev Gaúcha Enferm*. 2010;31(1):123-28. doi: [10.1590/S1983-14472010000100017](https://doi.org/10.1590/S1983-14472010000100017)
- Eggebrecht L, Nagler M, Göbel S, Lamparter H, Keller K, Wagner B, et al. Relevance of Polypharmacy for Clinical Outcome in Patients Receiving Vitamin K Antagonists. *J Am Geriatr Soc*. 2019;67(3):463-70. doi: [10.1111/jgs.15712](https://doi.org/10.1111/jgs.15712)
- Ministério da Saúde (Brasil). Cuidado farmacêutico na atenção básica, Caderno 2: capacitação para implantação dos serviços de clínica farmacéutica. Brasília: Ministério da Saúde; 2014 [cited 2020 Apr 29]. Available from: bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/cuidado_farmacaceutico_atencao_basica_saude_2.pdf
- IBM Micromedex® [Internet]. Micromedex solutions Drug Interactions [cited 2020 Apr 28]. Available from: www.micromedexsolutions.com/home/dispatch
- Masnoon N, Shakib S, Kalisch-Ellett L, Caughey GE. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. *BMC geriatrics*. 2017;17:230. Doi: [10.1186/s12877-017-0621-2](https://doi.org/10.1186/s12877-017-0621-2)
- World Health Organization. Global report on diabetes [Internet]. Geneva; 2016 [cited 2020 Apr 28]. Available from: apps.who.int/iris/bitstream/10665/204871/1/9789241565257_en.pdf
- Malachias MVB, Souza WKS, Plavnik FL, Rodrigues CIS, Brandão AA, Neves MFT, et al. 7ª Diretriz brasileira de hipertensão arterial. *Arq Bras Cardiol* [Internet]. 2016 [cited 2020 Apr 28];107(3Supl. 3):1-83. Available from: http://publicacoes.cardiol.br/2014/diretrizes/2016/05_HIPERTEN_SAO_ARTERIAL.pdf
- Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica [Internet]. Diretrizes Brasileiras de Obesidade. 4ª Edição. São Paulo; 2016 [cited 2020 Apr 28]. Available from: abeso.org.br/wp-content/uploads/2019/12/Diretrizes-Download-Diretrizes-Brasileiras-de-Obesidade-2016.pdf
- Souza TF, Colet CF, Heineck I. Knowledge and information levels and adherence to oral anticoagulant therapy with warfarin in patients attending primary health care services. *J Vasc Br*. 2018;17(2):109-16. doi: [10.1590/1677-5449.012017](https://doi.org/10.1590/1677-5449.012017)
- Serra IDCC, Ribeiro LDC, Nobre A, Gemito MLGP, Mendes FRP. Gestão terapêutica dos utentes com terapia anticoagulante oral. *Enfermería Global* [Internet]. 2016 [cited 2020 Apr 28];41:20-29. Available from: scielo.isciii.es/pdf/eg/v15n41/pt_clinica2.pdf
- Simonetti SH, Mancussi AC, Bianchi ERF. Preditores clínicos intervenientes na adesão de usuários de anticoagulante orais. *Enferm Foco*. 2019;10(1):2-6. doi: [10.21675/2357-707X.2019.v10.n1.1359](https://doi.org/10.21675/2357-707X.2019.v10.n1.1359)
- Menezes GODD, Malveira ASC, Lima JPDS, Prado R MDS, Vasconcelos LMDO. Perfil de utilização da varfarina em pacientes atendidos na farmácia básica da Secretaria de Saúde do Município de Quixeramobim-CE [Abstract]. *Anais da Mostra Científica de Farmácia*. 2014 [cited 2020 Apr 28]. Available from: 201.20.115.105/home/bitstream/123456789/894/1/4-22-1-PB.pdf
- Galato D, Silva ES, Tiburcio LS. Estudo de utilização de medicamentos em idosos residentes em uma cidade do sul de Santa Catarina (Brasil): um olhar sobre a polimedicação. *Ciênc Saúde Coletiva*. 2010;15(6):2899-905. doi: [10.1590/S1413-81232010000600027](https://doi.org/10.1590/S1413-81232010000600027)
- Kichou B, Henine N, Himeur Y, Kichou L, Ait Said M, Mazeghrane A, et al. Assessment of adherence to antihypertensive drugs in patients with resistant hypertension receiving optimal treatment. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 2019;68(4):264-8. doi: [10.1016/j.ancard.2019.07.002](https://doi.org/10.1016/j.ancard.2019.07.002)
- Souza MM, Viudes A, Araujo M, Costa JM, Pérez Nunes CMP. identificação de interações medicamentosas e eventos hemorrágicos em idosos em uso de varfarina. *revista de atenção primaria a saúde*. *Rev APS*. 2017;20(4):592-601. doi: [10.34019/1809-8363.2017.v20.16244](https://doi.org/10.34019/1809-8363.2017.v20.16244)
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), Brasil [Internet]. Número de idosos cresce 18% em 5 anos e ultrapassa 30 milhões em 2017. Brasília: IBGE; 2018 Apr 26 [cited 2020 Apr 29]. Available from: 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
- Machado, TAC. Identificação das potenciais interações medicamentosas com a varfarina e as intervenções do farmacêutico para o manejo de pacientes internados em um hospital universitário [Dissertação de Mestrado]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade De Farmácia, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas; 2011 [cited 2020 Apr 29]. Available from: hdl.handle.net/10183/36115
- Arai S, Ishikawa T, Kato H, Koshizaka M, Maezawa Y, Nakamura T, et al. Multidrug use positively correlates with high-risk prescriptions in the Japanese elderly: a longitudinal study. *J Pharm Health Care Sci*. 2019;5:20. doi: [10.1186/s40780-019-0150-6](https://doi.org/10.1186/s40780-019-0150-6)
- Cuentro V, Modesto T, Andrade M, Silva M. prevalência e fatores associados à polifarmácia entre idosos de um hospital público. *RCS*. 2016;16(30):28-35. doi: [10.21527/2176-7114.2016.30.28-35](https://doi.org/10.21527/2176-7114.2016.30.28-35)
- Tatro SD. Drug Interaction Facts: the authority on drug interactions. Facts & Comparisons. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2013.
- Teles JS, Fukuda EY, Feder D. Warfarin: pharmacological profile and drug interactions with antidepressants. *Einstein (São Paulo)*. 2012;10(1):110-5. doi: [10.1590/S1679-45082012000100024](https://doi.org/10.1590/S1679-45082012000100024)
- Abdel-Aziz MI, Ali MAS, Hassan AK, Elfaham TH. Warfarin-drug interactions: An emphasis on influence of polypharmacy and high doses of amoxicillin/clavulanate. *J Clin Pharmacol*. 2016;56(1):39-46. doi: [10.1002/jcp.583](https://doi.org/10.1002/jcp.583)
- Moreira D, Medina B, Alves AC, Barroso C, Meneghelo Z, Leporace I, et al. Qual o impacto da polifarmácia sobre a taxa de anticoagulação em paciente em uso de varfarina ? XXXVII Congresso da Sociedade de

Cardiologia do Estado de São Paulo; 2016 [cited 2020 Apr 29]; São Paulo, SP. Available from: www.socesp2016.com.br/trabalho/resumo/1541

31. Sevestre MA. Capsule Commentary on Leiss et al., Polypharmacy is associated with an increased risk of bleeding in elderly patients with venous thromboembolism. *J Gen Int Med.* 2015, 30:92. doi: [10.1007/s11606-014-3000-0](https://doi.org/10.1007/s11606-014-3000-0)

32. Ames KS, Bassani Ph, Motter N, Roratto B, Hammes JIn, Quadro MN, et al. Avaliação de hipertensos e diabéticos usuários de polimedicação em Santo Ângelo/RS. *Rev Saúde Integr [Internet].* 2016 [cited 2020 Apr 29];9(17):58-65. Available from: local.cneccs.edu.br/revista/index.php/saude/article/view/306

33. Ramos LR, Tavares NUL, Bertoldi AD, Farias MR, Oliveira MA, Luiza VL, et al. Polifarmácia e polimorbidade em idosos no Brasil: um desafio em saúde pública. *Rev Saude Publica.* 2016;50(supl 2):9s. doi: [10.1590/S1518-8787.2016050006145](https://doi.org/10.1590/S1518-8787.2016050006145)

34. Almeida OP, Ratto L, Garrido R, Tamai S. Risk factors and consequences of polypharmacy among elderly outpatients of a mental health service. *Braz J Psychiatr.* 1999;21(3):152-7. doi: [10.1590/S1516-44461999000300006](https://doi.org/10.1590/S1516-44461999000300006)

35. Bernardes JFP. Etiologia da tontura no idoso: uma perspectiva multifatorial [Dissertação de Mestrado Integrado]. Coimbra: Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra; 2014 [cited 2020 Apr 29]. Available from: estudogeral.uc.pt/bitstream/10316/31875/1/tese.pdf

36. Marques LP, Schneider IJC, Giehl MWC, Antes DL, OrsiE. Demographic, health conditions, and lifestyle factors associated with urinary incontinence in elderly from Florianópolis, Santa Catarina, Brazil. *Rev Bras Epidemiol.* 2015;18(3):595-606. doi: [10.1590/1980-5497201500030006](https://doi.org/10.1590/1980-5497201500030006)

37. Marevan: varfarina [Bula de medicamento na Internet]. Responsável técnico Marcia Weiss I. Campos. Rio de Janeiro: Farmoquímica S/A; 2020 [cited 2020 Fev 08]. Available from: static-webv8.jet.com.br/drogaosuper/Bulas/7898040320928.pdf

38. Woźniak I, Kolonko A, Chudek J, Nowak Ł, Farnik M, Więcek A. influence of polypharmacy on the quality of life in stable kidney transplant recipients. *Transplant Proc.* 2018;50(6):1896-9. doi: [10.1016/j.transproceed.2018.02.128](https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2018.02.128)

39. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(11):981-92. doi: [10.1056/NEJMoa1107039](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1107039)

40. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(10):883-91. doi: [10.1056/NEJMoa1009638](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1009638)

41. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Anatomical Therapeutic Chemical Classification - ATC / DDD Index 2020 [Internet]. 2020 [cited 2020 Apr 29]. Available from: www.whocc.no/atc_ddd_index/

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Contribuição dos autores:

Concepção e desenho do estudo: KRUK, EFH, PLN, EMFS, CFC
 Análise e interpretação dos dados: KRUK, EFH, PLN, EMFS, CFC
 Coleta de dados: KRUK, EFH, PLN
 Redação do manuscrito: KRUK
 Revisão crítica do texto: KRUK, EFH, PLN, EMFS, CFC
 Aprovação final do manuscrito: KRUK, EFH, PLN, EMFS, CFC
 Análise estatística: CFC
 Responsabilidade geral pelo estudo: CFC

Informações sobre financiamento: Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica (PIBIC/UNIJUÍ) e Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul (aprovado no edital PPSUS/FAPERGS 002/2017).