

CARDIOLOGIA

TEORIA E PRÁTICA

EDIÇÃO XXIII

Capítulo 16

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS DA VARFARINA EM IDOSOS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA

GUILHERME MARTINS SILVA DA CRUZ¹
BEATRIZ GUEDES DE MEDEIROS LOPES¹
JÚLIA HOLLANDA MOREIRA DOS SANTOS¹
LUCAS RODRIGUES DA SILVA¹
BRUNA ALVES DE ALMEIDA¹
LUISA CONY AYRES DE MIRANDA PEREIRA SALUSTINO DA SILVA¹
TAINÁ BONFIM PINHEIRA¹
MARIA FERNANDA MORETTINI MEDEIROS¹
THALITA BEZERRA FERNANDES¹
DANIELLA APARECIDA FERNANDES MOTTA¹
ANA CLARA DUARTE CARVALHO VELASQUEZ¹
ISABELA CORDEIRO LIMA DO NASCIMENTO¹

1. Discente - Medicina da Universidade do Grande Rio.

Palavras-chave

Varfarina; Interações Medicamentosas; Idosos.

DOI

10.59290/8930205180

EP EDITORA
PASTEUR

INTRODUÇÃO

A varfarina é um antagonista da vitamina K amplamente utilizada na prevenção e tratamento de eventos tromboembólicos, como fibrilação atrial e trombose venosa profunda, sendo um dos anticoagulantes orais mais prescritos mundialmente (HOLBROOK *et al.*, 2005). Apesar de sua eficácia, apresenta estreita margem terapêutica e grande variabilidade interindividual, o que a torna um fármaco de alto risco para complicações hemorrágicas ou trombóticas (ANSELL *et al.*, 2008). O problema se intensifica na população idosa, que representa a maior parcela dos usuários, pois o envelhecimento altera a farmacocinética e farmacodinâmica, associado à alta prevalência de comorbidades e à polifarmácia, aumentando a probabilidade de interações clinicamente relevantes (MANGONI & JACKSON, 2004; MAHER *et al.*, 2014). Diversos estudos demonstram que antibióticos, anti-inflamatórios não esteroidais, antiplaquetários, antidepressivos ISRS e amiodarona estão entre os principais fármacos que interagem com a varfarina, elevando significativamente o risco de sangramento (BAILLARGEON *et al.*, 2012; MA *et al.*, 2021). Nesse contexto, compreender os medicamentos mais envolvidos, os mecanismos de interação e suas consequências clínicas é fundamental para orientar estratégias de monitoramento e promover maior segurança terapêutica. Assim, justifica-se a presente revisão integrativa, com foco nas interações medicamentosas da varfarina em idosos, visando reduzir desfechos adversos nessa população vulnerável. O objetivo deste estudo foi revisar de forma integrativa as interações medicamentosas da varfarina em idosos, destacando os principais fármacos envolvidos e suas implicações clínicas para a segurança terapêutica.

MÉTODO

O presente estudo é uma revisão integrativa da literatura, cuja abordagem permite reunir e analisar criticamente evidências de diferentes delineamentos metodológicos, ampliando a compreensão e a aplicabilidade clínica dos achados.

A busca foi realizada na base de dados PubMed, selecionada por sua relevância internacional e rigor científico (FALAGAS *et al.*, 2008). Foram utilizados os descritores “*Warfarin*”, “*Drug Interactions*” e “*Aged*”, combinados pelo operador booleano *AND*. Não foi aplicada restrição temporal inicial, de modo a contemplar estudos clássicos e recentes até 2025, assegurando uma visão abrangente sobre o tema. Os filtros aplicados foram: idioma inglês, acesso gratuito ao texto completo e inclusão de relatos de caso, ensaios clínicos, estudos observacionais, meta-análises e revisões sistemáticas. Foram excluídas: duplicidades, pesquisas que não abordavam interações medicamentosas com a varfarina e publicações restritas a farmacogenômica sem enfoque na população idosa.

A triagem resultou em nove artigos incluídos na análise final. O processo seguiu as recomendações do PRISMA, adaptadas ao modelo integrativo, garantindo rigor, transparência e reprodutibilidade (PAGE *et al.*, 2021). A análise foi organizada por classes farmacológicas e implicações clínicas, considerando a polifarmácia e as alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas próprias do envelhecimento (PAZAN & WEHLING, 2021).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A análise dos estudos sobre interações medicamentosas da varfarina em idosos evidenciou risco elevado de eventos adversos. Entre os antitrombóticos, a enoxaparina potencializou

a ação da varfarina, exigindo monitoramento rigoroso do INR (HAUTA-AHO *et al.*, 2020). O uso concomitante de antiplaquetários, como ácido acetilsalicílico e clopidogrel, aumentou o risco de sangramento (HAUTA-AHO *et al.*, 2020). No grupo dos analgésicos, os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) estiveram associados a maior risco hemorrágico (HAUTA-AHO *et al.*, 2020; VILLA ZAPATA *et al.*, 2020). O tramadol intensificou a anticoagulação, enquanto o paracetamol elevou o efeito anticoagulante e apresentou ação antiagregante adicional (HAUTA-AHO *et al.*, 2020). Entre os moduladores enzimáticos, os inibidores do CYP2C9, como amiodarona e fibratos, aumentaram a ação anticoagulante, enquanto os anti-infecciosos orais apresentaram efeito variável, porém com risco de sangramento (HAUTA-AHO *et al.*, 2020). O uso de laxantes à base de

sene esteve associado ao aumento do INR (HAUTA-AHO *et al.*, 2020). Estatinas como sinvastatina e rosuvastatina mostraram interação clinicamente pouco relevante (HAUTA-AHO *et al.*, 2020). Estudos apontaram que AINEs não seletivos duplicaram o risco de sangramento gastrointestinal, enquanto os inibidores seletivos da COX-2 também aumentaram significativamente esse risco (VILLA ZAPATA *et al.*, 2020). O uso de inibidores da bomba de prótons (IBPs) reduziu o risco de sangramento gastrointestinal superior quando associados à varfarina e AINEs (VILLA ZAPATA *et al.*, 2020). Ressalta-se que a varfarina isolada já apresenta risco basal de sangramento (VILLA ZAPATA *et al.*, 2020). O **Quadro 16.1** sintetiza os principais achados sobre interações medicamentosas da varfarina em idosos, organizando por classe farmacológica e efeito clínico observado.

Quadro 16.1 Efeitos da interação com a varfarina

Classe do fármaco	Efeito da interação com a varfarina
Antitrombóticos	Potencializam a ação, exigindo monitoramento do INR
Antiplaquetários	Aumentam o risco de sangramento, devendo ser utilizados só se indicados
Analgésicos – AINEs	Duplicam o risco de sangramento gastrointestinal
Analgésicos – Seletivos COX-2	Elevam o risco de hemorragia, especialmente em idosos com comorbidades
Analgésicos – Outros	Intensificam a anticoagulação ou aumentam o efeito anticoagulante
Moduladores enzimáticos (CYP2C9)	Aumentam a ação anticoagulante, exigindo ajuste individualizado de dose
Anti-infecciosos orais	Apresentam efeito variável, mas com risco significativo de sangramento
Estatinas	Demonstram interação clinicamente pouco relevante
Laxantes	Associam-se ao aumento do INR e maior risco hemorrágico
Inibidores da bomba de prótons	Reduzem o risco de sangramento gastrointestinal superior

Fonte: HAUTA-AHO *et al.*, 2020; e VILLA ZAPATA *et al.*, 2020.

Os achados evidenciam que a varfarina, já associada a risco basal de sangramento, torna-se ainda mais perigosa em idosos quando combinada a fármacos que potencializam sua ação. A coadministração com antitrombóticos, como enoxaparina e antiplaquetários, mostrou-se es-

pecialmente crítica, exigindo monitoramento rigoroso do INR e justificando sua manutenção apenas quando houver indicação clínica clara (HAUTA-AHO *et al.*, 2020). No grupo dos analgésicos, a forte associação entre AINEs e sangramento reforça a contraindicação do uso desses fármacos em pacientes anticoagulados,

sendo preferíveis alternativas mais seguras (HAUTA-AHO *et al.*, 2020; VILLA ZAPATA *et al.*, 2020). Ainda que o paracetamol seja frequentemente considerado uma opção de baixo risco, os dados sugerem que pode elevar o efeito anticoagulante e exercer ação antiagregante, o que demanda vigilância laboratorial. Do mesmo modo, tramadol intensificou a anticoagulação, indicando cautela em sua prescrição (HAUTA-AHO *et al.*, 2020).

Entre os moduladores enzimáticos, a relevância clínica dos inibidores do CYP2C9, como amiodarona e fibratos, evidencia a necessidade de ajuste individualizado da dose da varfarina (HAUTA-AHO *et al.*, 2020). Em contrapartida, estatinas como sinvastatina e rosuvastatina apresentaram interação clinicamente pouco relevante, podendo ser utilizadas com maior segurança. A associação com AINEs não seletivos e inibidores seletivos da COX-2 aumentou consideravelmente o risco de hemorragia gastrointestinal, sobretudo em idosos com fatores predisponentes, como variantes genéticas do CYP2C9 ou histórico de úlcera péptica (VILLA ZAPATA *et al.*, 2020). Já os inibidores da bomba de prótons (IBPs) mostraram-se protetores, reduzindo o risco de complicações gastrointestinais quando associados à varfarina e AINEs, o

que sustenta seu uso como medida preventiva (VILLA ZAPATA *et al.*, 2020).

CONCLUSÃO

A presente revisão integrativa evidencia que o uso da varfarina em idosos demanda atenção redobrada devido ao elevado risco de interações medicamentosas clinicamente relevantes, que podem resultar em sangramentos graves ou perda de eficácia terapêutica. Observou-se que fármacos comumente prescritos nessa população, como anti-inflamatórios não esteroidais, antiplaquetários, moduladores enzimáticos e determinados anti-infecciosos, estão entre os principais agentes envolvidos nas interações, reforçando a necessidade de monitoramento rigoroso do INR e individualização da terapêutica. Estratégias como a prescrição criteriosa, a substituição por alternativas mais seguras e a educação em saúde dos pacientes podem contribuir para minimizar riscos. Considerando as lacunas existentes na literatura, novos estudos longitudinais e ensaios clínicos são necessários para aprofundar o conhecimento sobre os efeitos dessas interações, bem como para subsidiar protocolos clínicos que auxiliem no manejo seguro da varfarina em idosos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ANSELL, J. *et al.* Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*, v. 133, 160S, 2008. doi: 10.1378/chest.08-0670.
- BAILLARGEON, J. *et al.* Concurrent use of warfarin and antibiotics and the risk of bleeding in older adults. *The American Journal of Medicine*, v. 125, p. 183, 2012. doi: 10.1016/j.amjmed.2011.06.009.
- FALAGAS, M.E. *et al.* PubMed, Scopus, Web of Science, and Google Scholar: strengths and weaknesses. *FASEB Journal*, v. 22, p. 338, 2008. doi: 10.1096/fj.07-9492LSF.
- HAUTA-AHO, M. *et al.* Frailty and co-prescribing of potentially interacting drugs in new users of warfarin. *Drugs Aging*, v. 37, p. 373, 2020.
- HOLBROOK, A.M. *et al.* Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. *Archives of Internal Medicine*, v. 165, p. 1095, 2005. doi: 10.1001/archinte.165.10.1095.
- MA, T.K. *et al.* Drug interactions with warfarin: what clinicians need to know. *Hong Kong Medical Journal*, v. 27, p. 134, 2021. doi: 10.12809/hkmj208605.
- MAHER, R.L. *et al.* Clinical consequences of polypharmacy in elderly. *Expert Opinion on Drug Safety*, v. 13, p. 57, 2014. doi: 10.1517/14740338.2013.827660.
- MANGONI, A.A. & JACKSON, S.H. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *British Journal of Clinical Pharmacology*, v. 57, p. 6, 2004. doi: 10.1046/j.1365-2125.2003.02007.x.
- PAGE, M.J. *et al.* PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, v. 372, 2021. doi: 10.1136/bmj.n71.
- PAZAN, F. & WEHLING, M. Polypharmacy in older adults: a narrative review of definitions, epidemiology and consequences. *European Geriatric Medicine*, v. 12, p. 443, 2021. doi: 10.1007/s41999-021-00479-3.
- VILLA ZAPATA, L. *et al.* Risk of bleeding with exposure to warfarin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a systematic review and meta-analysis. *Thrombosis and Haemostasis*, v. 120, p. 1066, 2020.
- WHITTEMORE, R. & KNAFL, K. The integrative review: updated methodology. *Journal of Advanced Nursing*, v. 52, p. 546, 2005. doi: 10.1111/j.1365-2648.2005.03621.x.