

Identificação de eventos hemorrágicos em idosos participantes de ação educativa em um Ambulatório de Anticoagulação

Identifying hemorrhagic events in elderly participants in education intervention at a anticoagulation clinic

Maryellen Martins de Souza¹, Ingrid Silva Bremer de Toledo², Ciomara Maria Pérez Nunes³, Josiane Moreira da Costa⁴

RESUMO

Objetivo: Caracterizar pacientes participantes de uma oficina educacional, assim como identificar os medicamentos em uso, interações com a varfarina, e ocorrência de eventos hemorrágicos. **Métodos:** Trata-se de um estudo observacional descritivo, realizado no período entre junho a setembro de 2014 em um hospital público geral, referência na Rede de urgência e emergência (RUE) do Sistema Único de Saúde (SUS) em Minas Gerais. Na primeira etapa realizou-se oferecimento de oficinas educativas, e na segunda realizou-se consulta a prontuários com o intuito de identificar características sócio-demográficas, clínicas, e farmacoterápicas, destacando-se o registro de ocorrência de eventos hemorrágicos. Os dados foram registrados em planilha do programa Microsoft Excel para análise estatística descritiva. **Resultados:** Um total de 64 pacientes com idade média de 64,8 anos participaram das oficinas, sendo 33 (51%) do sexo masculino. As indicações de anticoagulação mais frequentes foram fibrilação atrial (26;40,6%) e eventos tromboembólicos (24;37,5%). Dentre as interações, a varfarina foi o medicamento com maior frequência de uso, seguido da sinvastatina, atenolol e omeprazol. Do total de pacientes, 4 (6,25%) apresentaram registros de eventos hemorrágicos em prontuários. **Conclusões:** Ao caracterizar os pacientes e identificar a possibilidade de aumento do risco de sangramento associado às interações medicamentosas, os achados reforçam a necessidade do acompanhamento contínuo de pacientes em uso do anticoagulante varfarina, assim como a importância do investimento em estratégias educacionais.

Palavras-chave: Varfarina; Idoso; Interações de medicamentos; Educação em saúde.

¹ Acadêmica - (Curso de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais) - Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte, MG - Brasil.

² Acadêmica - (Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais) - Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte, MG - Brasil.

³ Terapeuta Ocupacional - Mestre em Psicologia- Professora Assistente - (Departamento de Terapia Ocupacional - Universidade Federal de Minas Gerais) - Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte, MG - Brasil.

⁴ Farmacêutica - Mestre em Saúde e Enfermagem - (Coordenação Técnica - Hospital Risoleta Tolentino Neves) - Hospital Risoleta Tolentino Neves. Belo Horizonte, MG - Brasil.

Instituição:

Hospital Risoleta Tolentino Neves.

Belo Horizonte, MG - Brasil.

* Autor Correspondente:

Josiane Moreira da Costa

E-mail: josycosta2@yahoo.com.br

Recebido em: 29/07/2018.

Aprovado em: 19/07/2018.

ABSTRACT

Aim: To characterize patients participants in an educational workshop, and identify the medications in use, interactions with warfarin, and the occurrence of hemorrhagic events. **Methods:** This is a descriptive study conducted between June and September 2014 in a general public hospital in Minas Gerais, Brazil. In the first stage, educational workshops were offered, and in the second, a medical consultation was carried out with the purpose of identify socio-demographic, clinical, and pharmacotherapeutic characteristics, highlighting the occurrence of hemorrhagic events. The data were recorded in a Microsoft Excel spreadsheet for descriptive statistical analysis. **Results:** A total of 64 patients with a mean age of 64.8 years participated in the workshops, of which 33 (51%) were male. The most frequent anticoagulation indications were atrial fibrillation (26; 40.6%) and thromboembolic events (24; 37.5%). Among the interactions, warfarin was the drug with the highest frequency of use, followed by simvastatin, atenolol and omeprazole. Of the total number of patients, 4 (6.25%) had records of hemorrhagic events in medical records. **Conclusions:** In characterizing patients and identifying the possibility of increased risk of bleeding associated with drug interactions, the findings reinforce the need for continuous monitoring of patients using warfarin anticoagulant, as well as the importance of investing in educational strategies.

Keywords: Warfarin; Elderly; Drug interactions; Health education.

INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, a expectativa de vida da população brasileira tem aumentado significativamente com um crescente aumento da população idosa. ¹Na terceira idade, o uso de medicamentos torna-se cada vez mais frequente, principalmente pela maior prevalência das doenças crônicas. Apesar desse uso geralmente ocorrer com o propósito de melhorar a qualidade de vida, quando ocorre de forma indiscriminada, pode contribuir para a ocorrência de reações adversas e intoxicação. ²

Dentre os riscos associados ao uso de medicamentos, destacam-se aqueles relacionados ao uso do medicamento varfarina. Esse é um anticoagulante oral cumarínico amplamente indicado na prevenção e tratamento de distúrbios tromboembólicos, ³ disponibilizado pelo Sistema Único de Saúde no Brasil. Diferentes subgrupos de pacientes podem se beneficiar do uso desse medicamento. ^{3,4} Apesar dos benefícios, a varfarina apresenta índice terapêutico estreito, interações com uma extensa lista de medicamentos e alimentos, e ampla variabilidade na dose-resposta. O uso inadequado pode propiciar a ocorrência de eventos hemorrágicos, que podem ser graves, como hemorragias intracranianas, e/ou eventos trombóticos. ^{5,6}

Além da varfarina, encontram-se disponíveis no mercado os anticoagulantes orais alvo específicos, tais como rivoroxabana, apixabana e dabigatrana ⁷. Apesar de algumas vantagens apresentadas por esses medicamentos, não há

evidências de benefício semelhante à varfarina no uso em pacientes com prótese mecânica valvar, e não se identificou estudos desses medicamentos em pacientes chagásicos. Além disso, eles apresentam alto custo, e também tem sido associados a problemas de adesão por parte dos pacientes. ^{7,8} Esses fatores contribuem para que a varfarina ainda seja um anticoagulante amplamente utilizado no Brasil, sendo que as estratégias que melhor caracterizem os pacientes em uso desse medicamento, e monitorem a ocorrência de sangramentos são consideradas interessantes no contexto da saúde pública.

O presente estudo possui o objetivo de caracterizar indivíduos participantes de uma oficina educacional, assim como identificar os medicamentos em uso, interações com a varfarina, e ocorrência de eventos hemorrágicos.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo observacional descritivo que foi realizado em um hospital de ensino em Minas Gerais.

LOCAL DO ESTUDO

O estudo foi realizado em um hospital público geral e de ensino, referência para a rede de atenção de urgência e emergência do Sistema Único de Saúde (SUS) em Minas Gerais. Atualmente, este é composto por um total de 368 leitos divididos no Pronto Socorro (PS) e nas Linhas de Cuidado Clínico (LCCL), Cirúrgico (LCCI), Materno Infantil (LCMI) e Intensivo (LCI).

Essa instituição pactuou com a prefeitura municipal a abertura de clínicas especializadas em anticoagulação, para usuários do SUS residentes na região norte do município e que possuem indicação de uso da varfarina.

O ambulatório é composto por uma equipe de cinco profissionais, sendo um médico com regime de trabalho de 40 horas semanais, um farmacêutico, e um enfermeiro com regime de 30 horas semanais, um auxiliar administrativo e um técnico de enfermagem, com regimes de 20 e 10 horas semanais, respectivamente. A monitorização do uso da varfarina é realizada por meio do exame denominado Relação Normatizada Internacional (RN), realizado pelo laboratório de análises clínicas da instituição.

Os atendimentos iniciam-se com a coleta de sangue para mensuração do RNI. Após liberações dos resultados são realizados atendimentos individualizados pela equipe multiprofissional, que são registrados em prontuários informatizados.

Durante o período de espera pelos atendimentos, que corresponde ao intervalo de tempo entre a coleta da amostra e início do atendimento no ambulatório, profissionais realizaram oficinas educacionais. O intuito do oferecimento das oficinas foi contribuir para que os pacientes apresentassem melhor entendimento do tratamento sobre a varfarina.

OFERECIMENTO DAS OFICINAS

O oferecimento das oficinas consistiu em dinâmicas de grupo, nas quais foram abordadas as temáticas “conhecendo o problema de saúde”, “uso correto da varfarina”, “alimentação e anticoagulação” e “conhecendo o corpo”.

Cada oficina seguiu um fluxo que envolvia quatro etapas, sendo elas: aquecimento, apresentação do tema, elaboração do aprendizado e construção de uma cartilha de orientações, denominada “Cartilha Feliz”. Durante o aquecimento e a apresentação da temática, discussões eram realizadas, nas quais os participantes relatavam suas experiências, propunham soluções e desenvolviam um novo olhar sobre a farmacoterapia da anticoagulação. Para o estímulo à discussão, utilizou-se materiais educacionais com abordagem lúdica.⁹

COLETA E ANÁLISE DE DADOS

A coleta de dados ocorreu no período entre junho a setembro de 2014, sendo que a identificação dos participantes das oficinas ocorreu por meio de verificação dos nomes nas listas de presenças.

Após identificação dos participantes, realizou-se consulta aos prontuários eletrônicos de cada paciente. Todos os prontuários que foram elaborados em um período de seis meses antecedentes à participação nas oficinas foram analisados. Nesse processo, identificou-se as variáveis demográficas como, sexo e idade, além de variáveis clínicas como: motivo da anticoagulação, tempo de acompanhamento no ambulatório, tempo de indicação de anticoagulação, e classificação CHA_2DS_2-VASc .¹⁰ As variáveis farmacoterápicas foram: demais medicamentos em uso, interações medicamentosas e ocorrência de eventos hemorrágicos nos últimos seis meses. A identificação das possíveis interações medicamentosas ocorreu por meio de consulta a base de dados Micromedex.¹¹ Todos os medicamentos foram classificados conforme o Anatomical Therapeutic Chemical Code (ATC), conforme o 3º nível de classificação.¹²

Todos os dados foram registrados e compilados em planilha do programa Microsoft Excel, com posterior análise estatística univariada. Foi realizada distribuição de frequência

absoluta e relativa para as variáveis categóricas e medidas de tendência central (média e mediana) para as variáveis quantitativas.

Esse projeto obteve aprovação do comitê de ética da instituição em estudo, e recebeu o parecer 364.228.

RESULTADOS

Um total de 64 (sessenta e quatro) pacientes com idade média de 64,8 anos participaram das oficinas, sendo 33 (51%) do sexo masculino. As indicações de anticoagulação mais frequentes foram fibrilação atrial (26;40,6%); eventos tromboembólicos (24;37,5%); acidente vascular encefálico (AVE) idiopático + tromboembolismo (7;11%); valvulopatias (3;4,7%); prótese mecânica (2; 3.1%) e não informado (2;3,1%).

A mediana do tempo de acompanhamento no ambulatório foi de 11,53 meses, sendo 39,3 meses o tempo máximo de acompanhamento, e 0.23 meses o mínimo. Sobre o tempo indicado de anticoagulação, a maioria dos pacientes apresentavam indicação de anticoagulação por tempo contínuo (51;79,6%). Os demais tempos variaram de seis meses à um ano (2; 3.2%); até seis meses (5; 7,8%), e indefinido (6; 9,4%).

Em relação à classificação CHA_2DS_2-VASc , essa foi identificada para os pacientes que apresentavam FA, sendo que dos 26 pacientes que utilizavam varfarina por essa indicação, 9 (34,6%) apresentaram classificação 4; 5 (19%) apresentaram classificação 3; 3(11,5%) apresentaram classificação 5; 2 (8%) apresentaram classificação 6; e em prontuários de 7 (26,9%) pacientes não identificou-se classificação.

Todos os pacientes utilizavam algum medicamento além da varfarina, com uma média de 6,26 medicamentos por paciente.

Identificou-se um total de 284 interações medicamentosas, sendo uma média de 4,45 interações por paciente. O efeito clínico indesejável mais frequente, decorrente das interações medicamentosas foi a possibilidade do aumento do sangramento (78; 59,54%), como observado na tabela 01.

Dentre as interações, a varfarina foi o medicamento com maior frequência de uso, seguido da sinvastatina, atenolol e omeprazol. As relações dos 20 medicamentos mais frequentemente envolvidos nas interações estão listadas na tabela 2.

Em contrapartida, os medicamentos que apresentaram menor frequência de uso foram clonazepam (1;0,20%), clonidina (1;0,20%), ácido valproílico (1;0,20%), lactulose (1;0,20%), nevirapina (1;0,20%), paracetamol (1;0,20%), penicilina G (1;0,20%), ranitidina (1;0,20%), salbutamol (1;0,20%), sulfato ferroso (1;0,20%), sullfametoxazol + trimetropina (1;0,20%), vitamina D (1;0,20%) e valsartan (1;0,20%).

Em relação à ocorrência de eventos hemorrágicos, esses foram observados em registros de prontuários referentes à 4 (6,25%) pacientes, sendo esses eventos: hematúria, equimose, melena e hematêmese.

DISCUSSÃO

Em relação à média de idade dos pacientes acompanhados, espera-se maior prevalência de pacientes idosos, principalmente ao entender que o uso de medicamento tornou-se cada vez mais constante na população com idade mais avançada, pela presença de doenças crônicas degenerativas¹⁻².

Tabela 1. Especificação das interações que envolvem a varfarina e demais medicamentos em uso.

Descrição dos efeitos clínicos indesejáveis	Especificação dos medicamentos envolvidos nas interações	Frequência absoluta	Frequência relativa
Aumento do risco de sangramento	Levotiroxina, citalopram, fenitoína, ibuprofeno, metotrexato, sertralina, sinvastatina, fluoxetina, amiodarona, nortriptilina, glibenclamida, propranolol, amitriptilina, paracetamol, clopidogrel, AAS, citalopram, fenitoína, ácido valpróico, ranitidina, leflonomida, escitalopram, penicilina G benzatina, fluconazol	78	59,54%
Diminuição da eficácia/ efeitos do anticoagulante	Carbamazepina, espironolactona, omeprazol, hidroclorotiazida	34	25,96%
Alteração dos níveis plasmáticos do anticoagulante, incluindo elevação do RNI e aumento da exposição da varfarina	Atenolol, sulfametoxazol+trimetoprima, lactulose, clonidina+glicosamina, nevirapina, anlodipino	19	14,50%

Tabela 2. Relação dos 20 medicamentos mais frequentes envolvidos nas interações.

Medicamento	Classificação ATC	Frequência Absoluta	Frequência Relativa
Varfarina	Agente antitrombótico	133	23,42%
Sinvastatina	Agente modificador de lipídeos	56	9,90%
Atenolol	Agente beta bloqueador	30	5,28%
Omeprazol	Medicamento para úlcera péptica e doença do refluxo gastro-esofágico	29	5,11%
Enalapril	Inibidor da ECA	27	4,75%
Espironolactona	Agente poupador de potássio	24	4,24%
Hidroclorotiazida	Diurético	23	4,10%
Anlodipino	Bloqueador do canal de cálcio	19	3,35%
Digoxina	Terapia cardíaca	18	3,20%
Levotiroxina	Terapia da tireoide	18	3,20%
Carvedilol	Agente beta bloqueador	17	3,00%
Amiodarona	Antiarrítmicos de classe I e II	15	2,65%
Furosemida	Diurético	15	2,65%
Fluoxetina	Antidepressivo	13	2,30%
Metformina	Redutor da glicose	12	2,12%
Fenitoína	Antiepiléptico	12	2,12%
Losartan	Antagonista da angiotensina II	10	1,77%
Carbamazepina	Antiepiléptico	9	1,59%
Captopril	Inibidor da ECA	7	1,24%
Propranolol	Agente beta bloqueador	7	1,24%

Desse modo, ao considerar o aumento da população idosa no Brasil nos últimos anos^{1,2}, esperava-se maior prevalência de pacientes idosos, no presente estudo.

No presente estudo identificou-se maior prevalência de pacientes do sexo masculino. Embora esse estudo não permita extrapolação dos dados, e a amostra não seja representativa de toda a população do ambulatório, identifica-se na literatura uma maior prevalência de ocorrência de FA em homens do que em mulheres. Entretanto 60% dos pacientes acima de 75 anos são mulheres.¹³

A FA foi a indicação de anticoagulação mais frequente, sendo esse um problema de saúde em constante aumento da prevalência, devido principalmente ao envelhecimento populacional. O número estimado de indivíduos com FA globalmente em 2010 foi de 33,5 milhões, sendo 20,9 milhões de homens e 12,6 milhões de mulheres. A carga associada à FA, medida em anos de vida ajustados por incapacidade, aumentou em 18,8% (IC: 95%; 15,8–19,3) em homens e

18,9% (IC:95%;15,8–23,5) entre 1990 e 2010. Esses resultados sugerem evidências de aumentos progressivos na carga geral, incidência, prevalência e mortalidade associada à FA, com implicações significativas para a saúde pública.

Ressalta-se que a literatura aponta que a FA é um fator independente para a ocorrência de AVE,^{14,15,16} sendo que o uso de anticoagulantes apresentam efetividade quando utilizados corretamente.¹⁷ A maior frequência de indicação de anticoagulação por tempo contínuo identificada neste estudo também apresenta-se de acordo com as principais indicações de anticoagulação.

A classificação mínima identificada do CHA₂DS₂-VASc acima de 3 aponta que os pacientes em estudo apresentam alto risco de apresentarem eventos tromboembólicos, o que reforça a necessidade de investimento em estratégias que propiciem maior qualidade no controle da anticoagulação.

Em relação às interações medicamentosas, entende-se que os efeitos adversos são diretamente proporcionais

a quantidade de medicamentos em uso pelo paciente.¹⁸ Identifica-se que os medicamentos identificados nesse estudo são rotineiramente indicados para o tratamento de doenças crônicas. Alguns desses medicamentos são classificados como potencialmente perigosos. Com o intuito de evitar ocorrência de agravos à saúde, recomenda-se realização de ações educacionais direcionadas aos pacientes^{19,20}.

As interações mais prevalentes foram aquelas relacionadas ao aumento do efeito anticoagulante da varfarina (97; 74,04%), e à redução desse efeito (34; 25,96%). Esse resultado corrobora o verificado num estudo nacional, onde se identificou prevalência (675; 91,5%) de interações que potencializam o efeito da varfarina, sendo a minoria 29 (3,9%) relacionada à redução do efeito anticoagulante.²¹ Esses achados corroboram para a necessidade do monitoramento constante dos pacientes em uso da varfarina, principalmente quando esse medicamento é utilizado de forma concomitante com outros fármacos.

Tendo em vista que a amostra é composta por pacientes ambulatoriais, portadores de doenças crônicas, em especial, fibrilação atrial, valvulopatias, eventos tromboembólicos acidente vascular encefálico, e com indicação de uso da varfarina, esperava-se que esse fosse o medicamento mais frequentemente utilizado, como identificado nos resultados. Os demais medicamentos mais frequentemente utilizados foram sinvastatina, atenolol, enalapril e espironolactona, que também são comumente utilizados no controle de problemas crônicos de saúde. O valsartan apresentou menor frequência de uso pelos pacientes. Isso pode ser explicado, por estudos que mostram que esse medicamento reduz em menor incidência a ocorrência de eventos cardiovasculares^{22,23}, o que pode justificar o uso menos frequente. Além disso, esse medicamento apresenta maior custo quando comparado aos disponibilizados no SUS.

A vitamina D, suplemento alimentar, também apresentou baixa frequência de uso. O uso da vitamina D está associado à prevenção de doenças ósseas e demência.²⁴ Ainda existe subdiagnóstico de osteoporose e demência pela atenção primária, assim como a baixa frequência de prescrição de medicamentos que previnam essas doenças.²⁴

Em relação à ocorrência de eventos hemorrágicos, resultado semelhante foi encontrado em um estudo transversal, onde um percentual pequeno de pacientes (4; 2,6%) apresentaram essa complicação.²⁵ Ocorrência de eventos hemorrágicos podem estar relacionados ao uso inadequado da varfarina, automedicação, alimentação incorreta, e interações com demais medicamentos em uso.²⁶ Entretanto, não é possível descartar a possibilidade de subnotificação dos eventos, ao considerar que os dados foram coletados a partir de registros em prontuários eletrônicos.

Apesar dos autores considerarem o conhecimento das interações de importância para o oferecimento de um cuidado com qualidade pelos profissionais de saúde, sabe-se que esse é um dos fatores que podem propiciar a ocorrência de complicações clínicas.

Ao considerar que os pacientes inseridos no estudo foram submetidos a uma intervenção educacional, considera-se interessante a realização de estudos mais amplos, que possuem como delineamento a identificação de possíveis contribuições dessas intervenções na prevenção da ocorrência dos eventos hemorrágicos, como uma análise antes e depois.

Foram incluídos no estudo, idosos usuários do SUS com indicação de uso da varfarina, atendidos em uma clínica de

anticoagulação e submetidos a uma intervenção educativa para obter resultados mais fidedignos deveriam ser incluídos todos os pacientes hospitalizados que fazem uso de varfarina.

O presente estudo apresenta a limitação de possuir uma amostra de conveniência, com um tamanho não representativo da população em estudo, além de trabalhar com dados de registro de prontuário, que estão sujeitos à falhas no processo de preenchimento.

Como aspectos positivos, entende-se que a caracterização dos pacientes e identificação das interações medicamentosas mais frequentes possam delinear os tópicos a serem abordados nas intervenções educacionais.

CONCLUSÃO

A maioria dos participantes da intervenção educacional apresentaram indicação de anticoagulação por FA e CHA_2DS_2-VASc com pontuação maior ou igual a 3. Ao considerar a possibilidade de aumento do risco de sangramento associado às interações medicamentosas, os achados reforçam a necessidade do acompanhamento contínuo de pacientes em uso do anticoagulante varfarina, assim como a importância do investimento em estratégias educacionais. Entende-se que o presente estudo contribui para o melhor conhecimento do perfil de pacientes participantes do estudo, o que pode contribuir para o estabelecimento de ações preventivas de eventos hemorrágicos, e melhoramento nas estratégias de monitoramento dos pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Wittkowsky AK, Boccuzzi SJ, Wogen J, Wygant G, Patel P, Hauch O. Frequency of concurrent use of warfarin with potentially interacting drugs. *Pharmacotherapy* 2004;24(12):1668-74.
2. Feldstein AC, Smith DH, Perrin N, Yang X, Simon SR, Krall M, et al. Reducing warfarin medication interactions: an interrupted time series evaluation. *Arch intern med* 2006;166(9):1009-15.
3. Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, Crowther M, Hylek EEM, Palareti G. Oral anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(2): 44S-88S.
4. You JJ, Singer de HPA, Lane DA, Eckman MH, Fang MC, Hylek EM, Schulman S, Go AS, Hughes M, Spencer FA, Manning WJ, Halperin JL, Lip GY. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines *Chest*. 2012; 141: e531S-575S.
5. Robson J, Dostal I, Mathur R, Hull S, Antoniou S, Maccallum P, Schilling R, Ayerbe L, Boomla K. Improving anticoagulation in atrial fibrillation: observational study in three primary care trusts. *British Journal of General Practice* 2014; 64(622):e275-81.
6. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G. Pharmacology and Management of the Vitamin K Antagonists. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. 8th Edition . *Chest*. 2008; 133(6): 160S-98S.

7. Ruff C.T, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, Antman EM. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *The Lancet* 2014; 383(9921): 955-962.
8. Camm JA, Caterina R, Savelieva I, Atar D, Loser SH, Hindricks G, Kirchhof P. Guidelines for the management of atrial fibrillation. European Heart Rhythm Association. *Europace* 2012 Oct;14(10):1385-413.
9. Costa JM, Oliveira JAQ, Costa MA, Martins MAP. Implementação de oficinas educacionais em uma clínica de anticoagulação. *Revista de APS* 2017; 20(3): 373 - 384.
10. Silva RMFL, Silva PA, Lima MC, Sant'Anna LT, Silva TC, Moreira PHV, Gandra RM, Cavalcanti TR, Mourão PHV. Escores de Risco de Tromboembolismo e de Sangramento e Preditores de Morte Cardíaca em uma População com Fibrilação Atrial. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 2017; 109(1):5-13.
11. Drugdex Sytem. Thomson Micromedex. Healthcare Series 20: interactions. Greenwood Village, CO; 2010.
12. ANVISA. Disponível em : <<http://www.anvisa.gov.br/datavisa/Substancia/ATC.htm>> Acesso em 31 de março 2015.
13. Feinberg WM et al. Prevalence, age distribution, and Gender of patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 1995; v. 155, p: 469-473.
14. Paixão LC, Ribeiro AL, Valacio RA, Teixeira AL. Chagas Disease Independent Risk Factor for Stroke. *Stroke* dec 2009 ;40(12):3691-4.
15. O'donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S, Xavier D, Liu L, Zhang H, et al. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERS-TROKE): a case-control study. *Lancet* 2016; 388: 761-75.
16. Perera KS, Vanassche T, Bosch, J, Swaminathan B, Mundl H, Giruparajah M, Barboza MA, et al. Global Survey of the Frequency of Atrial Fibrillation-Associated Stroke. Embolic Stroke of Undetermined Source Global Registry. *Stroke* 2016; 47:2197-2202.
17. Nasse S, Mullan J, Beata B. Challenges of Older Patients' Knowledge About Warfarin Therap. *Journal of Primary Care & Community Health* 2011; 3(1).
18. Cedraz K.N, Junior M.C.S. 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 Clín Méd.* 2014 abr-jun;12(2).
19. Instituto para práticas seguras no uso de medicamentos. Disponível em: <http://www.ismpbrasil.org/faq/medicamentos_potencialmente_perigosos.php> Acesso em 09 de dez.2014.
20. Locatelli J. Interações medicamentosas em idosos hospitalizados. *Einstein (São Paulo)* 2007; 5(4):343-6.
21. Machado T.A.C. Identificação das potenciais interações medicamentosas com a Varfarina e as intervenções do farmacêutico para o manejo de pacientes internados em um Hospital Universitário. Porto Alegre: 2011. 47 f. Dissertação (Mestrado em farmácia)- Faculdade de Farmácia, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Rio Grande do Sul, 2011
22. Disertori M, Latini R, Barlera S, Franzosi MG, Staszewsky L, Maggioni AP et al. Valsartan for prevention of recurrent atrial fibrillation. *N Engl j med* 2009; Apr 16;360(16):1606-17.
23. McMurray JJ.; Holman RR.; Rutten GEHM.; Califf RM. Effect of valsartan on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *N Engl j med* 2010; volume 362, issue 16, pp. 1477 - 90.
24. Gali, J.C. Osteoporose. *Acta ortop bras* 2001; 9(2).
25. Ávila C.W, Alti G.B, Ferreira M.K, Rabelo E. R. Adesão farmacológica ao anticoagulante oral e os fatores que influenciam na estabilidade do índice de normatização internacional. *Rev latioam enferm* 2011; 19(1):[08 telas].
26. Levine MN, Raskob G, Beyth RJ, Kearon C, Shulman S. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment. *Chest.* 2004;126(3):287S-310S.