

FARMACOVIGILÂNCIA NO USO DA VARFARINA: INTERAÇÕES COM FITOTERÁPICOS E NUTRIENTES

PHARMACOSURVEILLANCE IN THE USE OF WARFARIN: HERBAL DRUGS AND NUTRIENTS INTERACTIONS

Karen Magnus

Nutricionista. Especialista em Farmacologia e Toxicologia (PUCRS), Mestre e Doutoranda em Biologia Celular e Molecular (PUCRS).

Rosane Maria Salvi

Médica. Especialista em Toxicologia (PUCRS), Mestre em Clínica Médica (PUCRS) e Doutora em Ciências Biológicas: Bioquímica (UFRGS).

RESUMO

A varfarina, fármaco anticoagulante cumarínico, é comumente indicada no controle das doenças tromboembólicas. O seu uso vem associado a riscos de instalação de reações adversas, manifestadas por sangramento, e a fenômenos de interações cinéticas e dinâmicas, quando associada a outros fármacos, bem como com nutrientes/alimentos e fitoterápicos. Os riscos de interações se mostram mais elevados em pacientes idosos, os quais desenvolvem mudanças na biologia geriátrica, muitas vezes modificando a meia-vida do fármaco e, conseqüentemente, o seu efeito no organismo. Neste artigo, as autoras realizam um levantamento das principais interações envolvendo a varfarina com nutrientes/alimentos e fitoterápicos, através de estudo exploratório do tipo revisão bibliográfica. A ineficácia clínica e, por outro lado, a potencialização do efeito anticoagulante foram ocorrências identificadas em situações de uso simultâneo deste fármaco com erva-de-são-joão, chá-verde, gengibre, ginkgo biloba, alho e cebola, entre outros. Com base nas informações citadas, fica evidente a importância dos profissionais da saúde na monitorização de possíveis interações entre varfarina com fitoterápicos e nutrientes/alimentos. Este estudo corresponde a estratégia fundamental para a farmacovigilância.

Palavras-chave: varfarina; cumarínicos; interações de medicamentos; idoso; cardiopatias; farmacovigilância

ABSTRACT

Warfarin is a coumarin anticoagulant drug commonly indicated in the management of thromboembolic diseases. Its use is associated with risks of side effects, such as bleeding, and the phenomena of kinetic and dynamic interactions when combined with other drugs, as well as nutrients / foods and herbal drugs. The risk of interactions are higher in elderly patients who develop changes in geriatric biology, often changing the half-life of the drug and hence its effect on the organism. In the following article, the authors conduct a survey of the main interactions involving warfarin with nutrients / foods and herbal drugs through an exploratory study of the literature review. Clinical inefficiency and, on the other hand, the potentiation of the anticoagulant effect were identified in simultaneous use of warfarin with St John's wort, green tea, ginger, ginkgo biloba, garlic and onions, among others. Based on the aforementioned information, it is clear the importance of health professionals in monitoring possible interactions between warfarin with herbal and nutrient / food. This study represents the key strategy for pharmacosurveillance.

Keywords: warfarin; coumarins; drug interactions; elderly; heart diseases; pharmacosurveillance

INTRODUÇÃO

A percepção e o gerenciamento das interações decorrentes da coadministração de fármacos com fitoterápicos e alimentos são extremamente relevantes na prática clínica. Para isso, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) (BRASIL, 2014) conta com um sistema de Farmacovigilância (NOTIVISA), o qual tem como objetivo rastrear possíveis reações adversas e interações, com vistas a desenvolver metodologias voltadas à detecção, avaliação, compreensão e prevenção dos efeitos negativos associados ao uso de fármacos. A crescente síntese de novas moléculas, fez com que a Farmacovigilância se tornasse uma ferramenta imprescindível para monitorar o comportamento dos medicamentos quando estes são disponibilizados para o consumo em diferentes populações.

Ocorrências de interações envolvem associações de medicamentos com outros compostos, bem como de medicamentos com fitoterápicos e nutrientes/alimentos. Neste sentido, deve-se salientar que a fitoterapia se tornou uma prática consolidada por uma faixa significativa da população, criando a necessidade de políticas públicas voltadas ao seu uso racional. Assim, o Decreto Nº 5.813, de 22 de Junho de 2006, aprovou a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos com vistas a incentivar o uso destes para ampliar as opções terapêuticas à população, de forma segura e eficaz.

Referências na literatura, fundamentadas em pesquisas e em relatos de casos, evidenciaram ocorrências de interações quando da administração de fitoterápicos e nutrientes juntamente com a varfarina, anticoagulante cumarínico. Conforme diferentes autores, é possível observar interferência na resposta clínica esperada do anticoagulante (SALVI e MAGNUS, 2014; SALVI et al., 2010; TELES, FUKUDA e FEDER, 2012). Nos relatos, os mecanismos usualmente implicados consistiram em modificações cinéticas e dinâmicas do fármaco e, conseqüentemente, no efeito produzido no organismo. Fatores adicionais como faixa etária dos pacientes e presença de polimorfismos nos genes da CYP2C9 e VKORC foram demonstrados como importantes na biotransformação do fármaco (ALMEIDA, 2014).

Assim, a evidência de que o efeito produzido pela varfarina está na dependência de diversos fatores, como a ampliação da prática da fitoterapia, ao perfil do paciente

(faixa etária e polimorfismos enzimáticos) as autoras se voltaram para a busca das possíveis interações decorrentes do uso simultâneo do anticoagulante cumarínico (varfarina) com compostos alimentares.

METODOLOGIA

O presente trabalho é um estudo exploratório do tipo revisão bibliográfica o qual obteve como fontes de investigação livros, artigos científicos, teses e dissertações. Como principais bases de dados foram utilizados *Scielo*, *Pubmed* e *Google Scholar* com os seguintes termos chaves: varfarina; interações de medicamentos; idoso; cardiopatias (*warfarin; drug interactions; elderly; heart diseases*) e como qualificadores farmacocinética, administração e dosagem, efeitos adversos, uso terapêutico, metabolismo, toxicidade. As palavras chaves foram utilizadas unicamente ou combinadas entre si e com os termos qualificadores.

VARFARINA - MECANISMOS FARMACOCINÉTICOS E FARMACODINÂMICOS

A varfarina é uma mistura de dois enantiômeros (R-varfarina e S-varfarina) em proporções iguais, dita racêmica (TELES, FUKUDA e FEDER, 2012). Dentre estas duas moléculas, o enantiômero S-varfarina apresenta maior potencial anticoagulante (TELES, FUKUDA e FEDER, 2012). A R-varfarina é metabolizada pelas CYP1A2, CYP3A4 e CYP2C19 e a S-varfarina é biotransformada pela CYP2C9, gerando metabólitos inativos (TELES, FUKUDA e FEDER, 2012). A varfarina é administrada por via oral, sendo absorvida no aparelho digestório, instalando pico da concentração plasmática em torno de uma hora após sua ingestão (ALMEIDA, 2014). Possui alta taxa de ligação às proteínas plasmáticas, principalmente com a albumina sérica (BRUNTON, CHABNER e KNOLLMANN, 2012). Em casos de desnutrição ou doenças que causem redução na concentração desta proteína, poderá haver um aumento no risco de sangramento, por manter maior concentração do fármaco na forma livre, ou seja, ativo. No fígado, o fármaco é metabolizado pelas

enzimas do CYP450 e a excreção dos metabólitos feita através das fezes e urina (BRUNTON, CHABNER e KNOLLMANN, 2012; RANG et al., 2012; TELES, FUKUDA e FEDER, 2012).

Variações interindividuais na resposta aos cumarínicos se devem às atipias da enzima do CYP 2C9. A redução na expressão do gene que codifica a enzima CYP2C9 leva à elevação da meia-vida do fármaco, fazendo com que os portadores destes alelos requeiram doses menores para alcançar a faixa terapêutica. Estes indivíduos estão sujeitos a maior risco para superdosagem e hemorragia requerendo maior vigilância durante o tratamento (ALMEIDA, 2014; CORTEZ-DIAS et al., 2009).

O efeito anticoagulante da varfarina se deve a inibição da atividade das enzimas redutases presentes no ciclo da vitamina K, responsáveis pelo processo de oxidação e redução da vitamina (DÔRES, 2010; HIRSH et al., 2001; TELES, FUKUDA e FEDER, 2012). Diversos fatores de coagulação são dependentes da presença de vitamina K (fatores II, VII, IX e X) (DÔRES, 2010; HIRSH et al., 2001; TELES, FUKUDA e FEDER, 2012).

A farmacodinâmica da varfarina encontra-se igualmente associada a polimorfismos genéticos. A varfarina promove inibição da epóxido-redutase da vitamina K (VKOR) codificada pelo gene VKORC1: o alelo A associa-se a níveis mais baixos de expressão da enzima e conseqüentemente, a uma maior sensibilidade à varfarina. Por outro lado, o alelo G está relacionado a maiores níveis de expressão da enzima e maior resistência à ação do fármaco. Desta forma, os polimorfismos do gene VKORC1 influenciam a farmacodinâmica da varfarina, podendo provocar resistência (genótipo G/G), ou maior sensibilidade à sua ação (genótipo A/A) (ALMEIDA, 2014; CORTEZ-DIAS et al., 2009).

VARFARINA - INTERAÇÕES

A interação observada com varfarina pode ser decorrente de diferentes mecanismos, cabendo salientar os mecanismos farmacocinéticos, onde a inibição, indução e competição enzimática poder ser responsável tanto por redução quanto por potencialização do efeito do anticoagulante o que instalaria, aumento na trombogênese e sangramento, respectivamente (DÔRES, PAIVA e CAMPANA, 2001).

A interação entre a varfarina com vitamina K é classificada como farmacodinâmica. A varfarina atua como antagonista da vitamina K, mecanismo responsável pela indicação clínica tornando o fármaco importante para reduzir a possibilidade de trombogênese.

Esta interação faz da dieta um ponto chave na manutenção correta do tratamento anticoagulante (DÔRES, PAIVA e CAMPANA, 2001; KLACK e CARVALHO, 2006). Alimentos fontes da vitamina K, como vegetais verde-escuro, óleos, queijos, manteiga, farelo de trigo e aveia devem ser consumidos com cautela e a quantidade de vitamina K na dieta monitorada (Tabela 1) (DÔRES, PAIVA e CAMPANA, 2001; KLACK e CARVALHO, 2006; LIMA, 2008), uma vez que o consumo destes alimentos pode reduzir o efeito da varfarina por disponibilizar uma quantidade maior do substrato para as enzimas, que compete com o fármaco.

O fitoterápico erva-de-são-joão e as frutas cítricas (Tabela 1) são citados como capazes de provocar redução do efeito anticoagulante da varfarina por mecanismos farmacocinéticos, como indução de enzimas do CYP450 e diminuição da biodisponibilidade do fármaco, apresentando como resultado maior risco para trombogênese (BACHMANN et al., 2006; BRUNTON, CHABNER e KNOLLMANN, 2012; RANG et al., 2012).

Tabela 1 - Fitoterápicos e alimentos/nutrientes que reduzem o efeito da varfarina.

Fitoterápicos	Mecanismos
Erva-de-são-joão	Aumento do metabolismo da varfarina por indução, principalmente do CYP2C9 e CYP3A4
Alimentos/Nutrientes	Mecanismos
Abacate, algas marinhas, aspargo, brócolis, cebolinha, couve, espinafre, farelo de trigo e aveia, farinha de pescado, fígado de boi, folha de mostarda, frango, gema de ovo, grão-de-bico, leite de vaca, lentilha, manteiga, óleos, pepino (casca), porco, queijos, repolho, soja, tomate verde, vegetais verde-escuro	Diminuição do efeito anticoagulante da varfarina (alimentos ricos em vitamina K)
Frutas cítricas	Diminui a biodisponibilidade da varfarina

FONTE: DORES, PAIVA e CAMPANA, 2001; BACHMANN et al., 2006; SALVI e MAGNUS, 2014.

O aumento da meia-vida plasmática da varfarina predispõe a instalação de sangramento, em diferentes tecidos (CARLOS-ALVES et al., 2013; TELES, FUKUDA e FEDER, 2012). Fitoterápicos e alimentos como chá-verde, gengibre, ginkgo-biloba, alho e cebola podem aumentar igualmente o efeito anticoagulante da varfarina, conforme descrito no Tabela 2.

Tabela 2 - Fitoterápicos e alimentos/nutrientes que potencializam o efeito da varfarina.

Fitoterápicos	Mecanismo
Alcaçuz, angélica chinesa, artemísia, bromelaína, chá-verde, cogumelo <i>reishi</i> , cóleo, <i>cordyceps</i> , cúrcuma, erva-doce, feno-grego, freixo-espinho, fuco, gengibre, ginkgo biloba, ginseng, meliloto, mirtilo, óleo de prímula, raiz-forte, salgueiro-branco, semente de castanha-da-índia, semente de uva, trevo vermelho, unha-de-gato	Inibição da agregação plaquetária
Alimentos/Nutrientes	Mecanismos
Aipo, alfaça, alho, cogumelo, cebola	Inibição da agregação plaquetária

FONTE: BACHMANN et al., 2006; BRUNTON, CHABNER e KNOLLMANN, 2012; SALVI e MAGNUS, 2014; FELTEN et al., 2015.

IDOSO: UM PACIENTE DE RISCO

Estima-se que até o ano de 2025 a população brasileira de idosos será de aproximadamente 30 milhões de pessoas, o que representaria 15% da população do País (CAETANO et al., 2008; LIMA, 2011; ZASLAVSKY e GUS, 2002). Este grupo de pacientes apresenta vulnerabilidade quanto aos aspectos fisiológico, emocional e social, entre outros (Quadro 1), tornando os idosos mais vulneráveis ao desenvolvimento de interações (BROEIRO, MAIO e RAMOS, 2008; ESPÍNDOLA e BLAY, 2007; TEIXEIRA e LEFEVRE, 2001).

Quadro 1 - Modificações na biologia geriátrica responsáveis pelo aumento da suscetibilidade dos indivíduos idosos no desenvolvimento de efeitos adversos ou tóxicos a medicamentos.

Parâmetros	Características da biologia geriátrica
Farmacocinética	<ul style="list-style-type: none">✓ Redução da atividade de órgãos de excreção, (rim e fígado) elevando a meia vida dos fármacos✓ Redução da massa muscular e aumento da massa gorda interferindo na distribuição
Farmacodinâmica	<ul style="list-style-type: none">✓ Alteração na função de receptores✓ Alteração nos mecanismos hemostáticos
Capacidade funcional e cognitiva	<ul style="list-style-type: none">✓ Alterações visuais, de memória, e cognitivas, interferência na compreensão da depressão
Perfil sócio-demográfico	<ul style="list-style-type: none">✓ Custo dos fármacos✓ Perfil dos cuidadores
Regime de polifarmácia	<ul style="list-style-type: none">✓ Presença de comorbidades associadas

Fonte: adaptado de BROEIRA, MAIO E RAMOS, 2008.

É importante ressaltar que a degeneração das condições psíquicas e motoras associados a sentimentos de incapacidade (que pode surgir após a aposentadoria) e solidão (perda de cônjuge, distanciamento familiar) podem agravar ainda mais as condições de saúde. Uma grande parcela desta população sofre com maus tratos por parte dos cuidadores ou até mesmo com o abandono familiar, tornando-os suscetíveis aos descuidos no tratamento médico (ESPÍNDOLA e BLAY, 2007; TEIXEIRA e LEFEVRE, 2001). A perda da memória e da cognição prejudica a capacidade de avaliação e discriminação das informações, aumentando as chances do idoso utilizar a medicação de forma incorreta, em relação a dose e intervalo (TEIXEIRA e LEFEVRE, 2001; ZASLAVSKY e GUS, 2002).

A condição nutricional do idoso é outro aspecto que deve ser observado durante o tratamento. A falta de atividade física e alimentação inadequada, ao longo da vida, pode aumentar as chances de um indivíduo atingir a velhice com maior risco de desenvolvimento de doenças crônico-não-transmissíveis. De acordo com um estudo realizado 94,4% dos idosos apresentaram dieta inadequada e 40% foram classificados como insuficientemente ativos ou sedentários (PEREIRA, BARRETO e PASSOS, 2008). Além disto, uma dieta inadequada pode aumentar as chances de instalação de um quadro de desnutrição que poderá afetar o metabolismo de fármacos bem como o fármaco poderá agravar a depleção de macro e micro nutrientes sendo isto um potencial fator de risco a saúde do paciente idoso.

REGIMES DE POLIFARMÁCIA

Pelo menos 10% da população idosa apresenta, em média, 5 doenças crônicas (SILVESTRE e NETO, 2003). Isto aumenta as chances dos pacientes estarem sujeitos a regimes de polifarmácia (ou polimedicação), o qual consiste na utilização simultânea de múltiplos fármacos (MEDEIROS-SOUZA et al., 2007) (Quadro 1). Embora não haja consenso sobre qual número expresse a polifarmácia, este regime pode ser definido quantitativamente como a utilização simultânea de dois ou mais medicamentos, sendo descritas as seguintes categorias: leve (2 a 3); moderada (4 a 5) e grave (> cinco) (MEDEIROS-SOUZA et al., 2007; GOMES e CALDAS, 2008; KUSANO, 2009; SECOLI, 2010).

Um dos grandes problemas da polifarmácia é o aumento do risco de reações adversas (RAM) e interações medicamentosas (IM). Com o uso de dois medicamentos há um aumento de 13% do risco de RAM e 58% com 5 medicamentos, podendo levar a um aumento de até 82% do risco de RAM quando o paciente faz a administração de sete ou mais fármacos (FULTON e ALLEN, 2005).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A varfarina é um anticoagulante cumarínico amplamente prescrito na prática clínica, que apresenta riscos devido ao seu envolvimento em fenômenos de interações cinéticas e dinâmicas com outros medicamentos, fitoterápicos e nutrientes coadministrados, resultando em aumento ou redução da resposta terapêutica. Somando-se aos fenômenos acima citados, aspectos relacionados à biologia geriátrica, regimes de polifarmácia e polimorfismos genéticos contribuem igualmente para a ocorrência e a gravidade da associação do anticoagulante com outros compostos.

A compreensão destes fenômenos contribui para identificação e desenvolvimento de estratégias de alerta aos profissionais da saúde e da comunidade, favorecendo a adoção de medidas voltadas ao uso racional de medicamentos. A integração de forma interdisciplinar e transdisciplinar entre os profissionais da saúde consiste na chave para um cuidado humanizado e coerente com as necessidades individuais de cada paciente.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, V. C. O. **Avaliação de Polimorfismos Genéticos e a Dose Terapêutica da Varfarina em Pacientes com Trombose: um estudo de coorte.** [Tese de Doutorado] Universidade Federal de Minas Gerais - [S.l.]. 2014.

BACHMANN, K. et al. **Interações Medicamentosas: o novo padrão de interações medicamentosas e fitoterápicas.** 2. ed. São Paulo: Manole, 2006. 888 p.

BRASIL. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. NOTIVISA. **Sistema Nacional de Notificações para a Vigilância Sanitária.** Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/apresenta.htm> Último acesso: 17/04/2016.

BRASIL. Decreto Nº 5.813, de 22 de Junho de 2006. **Aprova a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos e dá outras providências.** Diário Oficial, Brasília, DF, 23/6/2006. Seção 1, p. 2. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2004-2006/2006/Decreto/D5813.htm Último acesso: 17/04/2016.

Revista Saúde e Desenvolvimento | vol. 9, n.5 | jan - jun - 2016

BROEIRO, P.; MAIO, I. e RAMOS, V. Polifarmacoterapia: estratégias de racionalização. **Rev Pot Clin Geral**, v. 24, p. 625–631, 2008. Disponível em: http://www.academia.edu/6673614/Polifarmacoterapia_estrat%C3%A9gias_de_racionaliza%C3%A7%C3%A3o Último acesso: 17/04/2016.

BRUNTON, L. L.; CHABNER, B. A. e KNOLLMANN, B. C. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gilman**. 12. ed. Porto Alegre: AMGH editora, 2012. 2080p.

CAETANO, J. A. et al. Descrição dos fatores de risco para alterações cardiovasculares em um grupo de idosos. **Texto Contexto Enferm**, v. 17, n. 2, p. 327–335, 2008. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/tce/v17n2/15.pdf> Último acesso: 17/04/2016.

CARLOS-ALVES, J. et al. Necrose Cutânea Grave Induzida por Varfarina. **Acta Médica Portuguesa**, v. 26, n. 5, p. 2013, 2013.

CORTEZ-DIAS, N. et al. Farmacogenética no ajuste terapêutico da dose de varfarina: a propósito de dois casos clínicos. **Revista Portuguesa de cardiologia**, v. 28, n. 2008, p. 995–1004, 2009. Disponível em: https://www.researchgate.net/profile/Nuno_Cortez-Dias/publication/40647050_Pharmacogenetics_and_anticoagulant_therapy_two_cases_of_genetically_determined_response_to_warfarin/links/odeec52323fd216b49000000.pdf Último acesso: 17/04/2016.

DÔRES, S. M. C. Vitamina K. **Série de publicações ILSI Brasil: funções plenamente reconhecidas de nutrientes**, v. 14, p. 1–28, 2010. Disponível em: <http://www.ils.org/Brasil/Documents/14%20-%20Vitamina%20K.pdf> Último acesso: 17/04/2016.

DÔRES, S. M. C.; PAIVA, S. A. R. e CAMPANA, Á. O. Vitamina K: metabolismo e nutrição. **Revista de Nutrição**, v. 14, n. 3, p. 207–218, 2001. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-52732001000300007 Último acesso: 17/04/2016.

ESPÍNDOLA, C. R. e BLAY, S. L. Prevalência de maus-tratos na terceira idade : revisão sistemática. **Rev Saúde Pública**, v. 41, n. 2, p. 301–306, 2007. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102007000200020 Último acesso: 17/04/2016.

FELTEN, R. D. et al. Interações Medicamentosas Associadas a Fitoterápicos Fornecidos pelo Sistema Único de Saúde. **Revista Inova Saúde**, v. 4, n. 1, p. 47–64, 2015. Disponível em: <http://periodicos.unesc.net/Inovasaude/article/view/1909> Último acesso: 17/04/2016.

FULTON, M. M. e ALLEN, E. R. Polypharmacy in the Elderly: A Literature Review. **J Am Acad Nur Pract**, v. 17, n. 4, p. 123–132, 2005. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15819637> Último acesso: 17/04/2016.

GOMES, H. O. e CALDAS, C. P. Uso Inapropriado de Medicamentos pelo Idoso : Polifarmácia e seus Efeitos. **Revista do Hospital Universtário Pedro Ernesto**, v. 7, p. 88–99, 2008. Disponível em: <http://www.e-publicacoes.uerj.br/index.php/revistahupe/article/viewFile/9285/7191> Último acesso: 17/04/2016.

HIRSH, J. et al. Oral Anticoagulants : Mechanism of Action , Clinical Effectiveness , and Optimal. **CHEST**, v. 119, n. 1, p. 8S–21S, 2001. Disponível em: <http://journal.publications.chestnet.org/pdfaccess.ashx?ResourceID=2158659&PDFSource=13> Último acesso: 17/04/2016.

KLACK, K. e CARVALHO, J. F. Vitamina K: Metabolismo , Fontes e Interação com o Anticoagulante. **Rev Bras Reumatol**, v. 46, n. 6, p. 398–406, 2006. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0482-50042006000600007&script=sci_abstract&tlng=pt Último acesso: 17/04/2016.

KUSANO, L. T. E. **Prevalência da Polifarmácia em Idosos com Demência**. [Dissertação de Mestrado] Universidade de Brasília - [S.l.]. 2009. Disponível em: <http://repositorio.unb.br/handle/10482/4662> Último acesso: 17/04/2016.

LIMA, C. R. V. **POLÍTICAS PÚBLICAS PARA IDOSOS: a realidade das instituições de longa permanência no Distrito Federal.** [Trabalho de Conclusão de Curso Especialização] Câmara dos Deputados, Centro de Formação, Treinamento e Aperfeiçoamento (Cefor) - [S.l.]. 2011. Disponível em: <http://bd.camara.gov.br/bd/handle/bdcamara/6005> Último acesso: 17/04/2016.

LIMA, N. Varfarina: uma revisão baseada na evidência das interações alimentares e medicamentosas. **Rev Port Clin Geral**, v. 24, p. 475–482, 2008.

MEDEIROS-SOUZA, P. et al. Diagnosis and control of polypharmacy in the elderly. **Rev Saúde Pública**, v. 41, n. 6, p. 1049–1053, 2007. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102007000600021 Último acesso: 17/04/2016.

PEREIRA, J. C.; BARRETO, S. M. e PASSOS, V. M. A. O Perfil de Saúde Cardiovascular dos Idosos Brasileiros Precisa Melhorar: Estudo de Base Populacional. **Arq Bras Cardiol**, v. 91, n. 1, p. 1–10, 2008. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2008001300001 Último acesso: 17/04/2016.

RANG, H. et al. **Rang & Dale Farmacologia**. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2012.

SALVI, R. M. et al. Influência dos sucos de frutas sobre a biodisponibilidade e meia-vida dos medicamentos. **Revista Ciência & Saúde**, v. 3, n. 1, p. 22–28, 2010. Disponível em: <http://revistaseletronicas.pucrs.br/ojs/index.php/faenfi/article/viewFile/6380/5914> Último acesso: 17/04/2016.

SALVI, R. M. e MAGNUS, K. **Interação Fármaco-Nutriente: limitação à terapêutica racional**. 1. ed. Porto Alegre: [s.n.], 2014. p. 152

SECOLI, S. R. Polifarmácia: interações e reações adversas no uso de medicamentos por idosos. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 63, n. 1, p. 136–40, 2010. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-71672010000100023
Último acesso: 17/04/2016.

SILVESTRE, J. A. e NETO, M. M. da C. Abordagem do idoso em programas de saúde da família. **Cardeno de Saúde Pública**, v. 19, n. 3, p. 839–847, 2003. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/csp/v19n3/15887.pdf> Último acesso: 17/04/2016.

TEIXEIRA, J. J. V. e LEFEVRE, F. A prescrição medicamentosa sob a ótica do paciente idoso. **Rev Saúde Pública**, v. 35, n. 2, p. 207–213, 2001. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rsp/v35n2/4407.pdf> Último acesso: 17/04/2016.

TELES, J. S.; FUKUDA, E. Y. e FEDER, D. Varfarina: perfil farmacológico e interações medicamentosas com antidepressivos. **Einstein**, v. 10, n. 11, p. 110–115, 2012. Disponível em: http://www.scielo.br/pdf/eins/v10n11/pt_v10n11a24.pdf Último acesso: 17/04/2016.

ZASLAVSKY, C. e GUS, I. Idoso: Doença Cardíaca e Comorbidades. **Arq Bras Cardiol**, v. 79, n. 6, p. 635–639, 2002. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2002001500011
Último acesso: 17/04/2016.