



ciência plural

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS ENTRE VARFARINA E ANTIBIÓTICOS: REVISÃO INTEGRATIVA

Drug interactions between warfarin and antibiotics: integrative review

Interacciones medicamentosas entre warfarina y antibióticos: revisión integrativa

Cristina Cardoso Bersagui • Graduanda na Faculdade de Ciências Farmacêuticas-
Universidade Estadual de Campinas-FCF-UNICAMP/ Campinas- SP/Brasil •
c233176@dac.unicamp.br • <https://orcid.org/0009-0007-5853-3933>

Larissa Pavanello • Pesquisadora na Faculdade de Odontologia de Piracicaba-
Universidade Estadual de Campinas (FOP-UNICAMP), Piracicaba - SP, Brasil •
Mestra pelo Departamento de Biociências-FOP-UNICAMP, Piracicaba - SP •
lariiii.pavanello@gmail.com • <https://orcid.org/0000-0003-3469-4226>

Karina Cogo Müller • Pesquisadora na Faculdade de Ciências Farmacêuticas-
Universidade Estadual de Campinas/FCF-UNICAMP-Campinas/SP- Brasil •
Doutora pelo Departamento de Biociências-Faculdade de Odontologia de Piracicaba-
FOP-UNICAMP • karinacm@unicamp.br • <https://orcid.org/0000-0002-9048-8702>

Autora correspondente:

Larissa Pavanello • E-mail: lariiii.pavanello@gmail.com

Submetido: 16/05/2024
Aprovado: 15/10/2024

RESUMO

Introdução: A administração de varfarina com antibióticos é desafiador devido ao aumento do risco de episódios hemorrágicos. **Objetivo:** Frente a isto, este estudo objetivou investigar as interações medicamentosas mais frequentes entre a varfarina e antibióticos. **Metodologia:** Foram realizadas buscas nas bases de dados PubMed, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Scientific Eletronic Library Online (Scielo) com os termos MeSH warfarin, drug interactions e antibacterial agents. Foram considerados artigos publicados em inglês e português, sem restrição de data. As interações medicamentosas foram classificadas de acordo com o drugs.com. **Resultados:** Um total de 19 artigos foram incluídos. Foram identificadas 85 interações medicamentosas sendo as mais prevalentes entre varfarina e antibióticos β -lactâmicos (50%) e quinolonas e fluoroquinolonas (33%). Em relação a classificação, 41% interações medicamentosas foram importantes e 53% moderadas. Não foram encontradas interações medicamentosas entre a varfarina e dois antibióticos (2%, diritromicina e cefonicida) no drugs.com, apesar dos estudos confirmarem a interação medicamentosa. Além do uso de antibióticos, sabe-se que os níveis de coagulação durante o uso de varfarina pode ser influenciado por fatores como adesão do paciente ao tratamento, dieta, presença de infecções e uso de diversos medicamentos. Dessa forma, a compreensão sobre a influência dos antibióticos no metabolismo da varfarina é comprometida. **Conclusões:** Portanto, para assegurar que a terapia anticoagulante e antibiótica seja eficaz e segura para os pacientes, é crucial desenvolver estratégias de supervisão e acompanhamento. Adicionalmente, é fundamental realizar estudos adicionais para aprofundar o entendimento da interferência dos antibióticos na via metabólica da varfarina.

Palavras-Chave: Varfarina. Interações medicamentosas. Antibióticos.

ABSTRACT

Introduction: Administering warfarin with antibiotics poses challenges due to the increased risk of hemorrhagic episodes. **Objective:** Therefore, this study aimed to investigate the most frequent drug interactions between warfarin and antibiotics. **Methodology:** Searches were conducted in PubMed, Virtual Health Library (BVS), and the Scientific Electronic Library Online (Scielo) using the MeSH terms warfarin, drug interactions, and antibacterial agents. Articles published in English and Portuguese were considered, with no date restrictions. Drug interactions were classified according to drugs.com. **Results:** A total of 19 articles were included. 85 drug interactions were identified, with the most prevalent being between warfarin and β -lactam antibiotics (50%) and quinolones/fluoroquinolones (33%). Regarding classification, 41% of DIs were categorized as major and 53% as moderate. No drug interactions were found between warfarin and two antibiotics (2%, dirithromycin and cefonicid) on drugs.com, despite studies confirming the drug interaction. In addition to antibiotic use, it is known that coagulation levels during warfarin therapy can be influenced by factors such as patient adherence to treatment, diet, presence of infections, and use of multiple medications. Therefore, understanding the influence of antibiotics on warfarin metabolism is compromised. **Conclusions:** Hence, to ensure

that anticoagulant and antibiotic therapy is effective and safe for patients, it is crucial to develop supervision and monitoring strategies. Additionally, further studies are fundamental to deepen the understanding of antibiotics' interference in the metabolic pathway of warfarin.

Keywords: Warfarin. Drug Interactions. Antibiotics.

RESUMEN

Introducción: La administración de warfarina con antibióticos presenta desafíos debido al aumento del riesgo de episodios hemorrágicos. **Objetivo:** Por lo tanto, este estudio tuvo como objetivo investigar las interacciones medicamentosas más frecuentes entre la warfarina y los antibióticos. **Metodología:** Se realizaron búsquedas en las bases de datos PubMed, Biblioteca Virtual en Salud (BVS) y Scientific Electronic Library Online (Scielo) utilizando los términos MeSH warfarina, drug interactions y antibacterial agents. Se consideraron artículos publicados en inglés y portugués, sin restricciones de fecha. Las interacciones medicamentosas se clasificaron según drugs.com. **Resultados:** Se incluyeron un total de 19 artículos. Se identificaron 85 interacciones medicamentosas, siendo las más prevalentes las entre warfarina y antibióticos β -lactámicos (50%) y quinolonas/fluoroquinolonas (33%). En cuanto a la clasificación, el 41% de las interacciones medicamentosas fueron importantes y el 53% moderadas. No se encontraron interacciones medicamentosas entre la warfarina y dos antibióticos (2%, diritromicina y cefonicida) en drugs.com, a pesar de que los estudios confirmaron la interacción medicamentosa. Además del uso de antibióticos, se sabe que los niveles de coagulación durante la terapia con warfarina pueden estar influenciados por factores como la adherencia del paciente al tratamiento, la dieta, la presencia de infecciones y el uso de múltiples medicamentos. Por lo tanto, la comprensión de la influencia de los antibióticos en el metabolismo de la warfarina está comprometida. **Conclusiones:** Por tanto, para garantizar que la terapia anticoagulante y antibiótica sea efectiva y segura para los pacientes, es crucial desarrollar estrategias de supervisión y seguimiento. Además, son fundamentales realizar estudios adicionales para profundizar en la comprensión de la interferencia de los antibióticos en la vía metabólica de la warfarina.

Palabras clave: Warfarina. Interacciones medicamentosas. Antibióticos.

Introdução

Os antibióticos são um dos medicamentos mais prescritos no ambiente hospitalar e ambulatorial. Estima-se que durante o período de internação, aproximadamente 40% dos pacientes recebam um ou mais antibióticos para profilaxia e/ou tratamento de infecções^{1,2}. Frente a isto, o manejo das interações medicamentosas (IM) em pacientes

polifarmácia, principalmente os que usam medicamentos crônicos, se torna um grande desafio na antibioticoterapia³.

Neste contexto, há evidências de que os antibióticos podem interagir com a varfarina⁴, um anticoagulante utilizado para prevenção de eventos tromboembólicos em pacientes com próteses valvares, tromboembolismo venoso, embolia pulmonar, fibrilação arterial e doença arterial coronariana⁴⁻⁶, por diversos mecanismos. Dentre eles, a indução ou inibição do citocromo P450 (CYP450), especialmente das enzimas CYP2C9 e CYP3A4, interferência na produção de vitamina K por bactérias intestinais ou aumento da concentração plasmática livre da varfarina por deslocamento das moléculas dos locais de ligação em proteínas plasmáticas, constituem mecanismos de interferência na via metabólica da varfarina^{6,7} e podem aumentar os valores da Relação Normatizada Internacional (RNI), risco de sangramento e trombose^{8,9}.

Apesar de ser uma grande preocupação no setor da saúde, geralmente as IM são previsíveis e a sua ocorrência e gravidade são proporcionais ao número de medicamentos administrados concomitantemente, duração do tratamento e as condições clínicas dos pacientes¹⁰⁻¹². Dessa forma, para garantir a segurança do paciente e minimizar os riscos associados ao uso concomitante de varfarina e antibióticos, se faz necessário monitorar os parâmetros clínicos, como RNI^{7,8,13}, tempo de protrombina^{6,14} e episódios de sangramento^{4,15,16}. Considerando a relevância do tema e a necessidade de compreender melhor as IM entre varfarina e as diferentes classes de antibióticos, revisou-se a literatura acerca do tema, objetivando identificar IM de relevância clínica e analisar as estratégias de controle e monitoramento da resposta anticoagulante traçadas pelos autores.

Metodologia

Esta é uma revisão integrativa da literatura. Foram realizadas pesquisas nas bases de dados PubMed, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Scientific Electronic Library Online (Scielo) utilizando os termos MeSH: warfarin, drug interactions e antibacterial agents com o conector booleano AND entre eles. Foram considerados artigos publicados em inglês e português, sem restrição de data. As buscas foram realizadas até dezembro de 2023.

Os estudos foram selecionados em duas etapas. Inicialmente, os artigos recuperados passaram por triagem do título e resumo seguido da remoção dos artigos duplicados. Em seguida, foram considerados elegíveis para leitura do texto completo e extração dos dados os estudos que atendessem os critérios de inclusão: (1) estudos observacionais e clínicos com alocação aleatória, (2) estudo em adultos, (3) estudos que apresentassem o delineamento experimental, número de participantes, especificação dos grupos selecionados, variáveis de desfecho e de confusão e vieses, análise estatística e a descrição dos métodos de avaliação dos pacientes e (4) estudos que avaliassem como desfechos a possibilidade de IM entre a varfarina e pelo menos um antibiótico. Foram excluídas revisões narrativas ou sistemáticas, relato de casos, cartas ao editor, editoriais, resumos publicados em anais de eventos científicos e artigos que exibissem apenas o resumo. Os dados extraídos foram: autoria, ano de publicação, tipo de estudo, duração da coleta de dados, tamanho da amostra, presença da IM e método de avaliação e as variáveis de clínicas para verificar a ocorrência de IM.

Para a análise dos estudos selecionados, a relevância das IM entre a varfarina e os antibióticos foram classificadas de acordo com o drugs.com em: importantes quando a IM possui relevância clínica potencialmente significativa e a administração concomitante dos medicamentos deve ser evitada pois o risco da combinação supera o benefício, moderadas quando a IM apresenta relevância clínica moderada e a administração concomitante dos medicamentos é recomendada em determinadas situações e menor quando a IM apresenta efeitos clínicos limitados e geralmente não requer mudança na terapia, mas é necessário adotar medidas de monitoramento do paciente.

Resultados

Foram encontrados 443 estudos, dos quais 374 foram excluídos após análise do título e resumo e aplicação dos critérios de inclusão. Após a leitura do texto completo, 19 artigos foram incluídos (Figura 1).

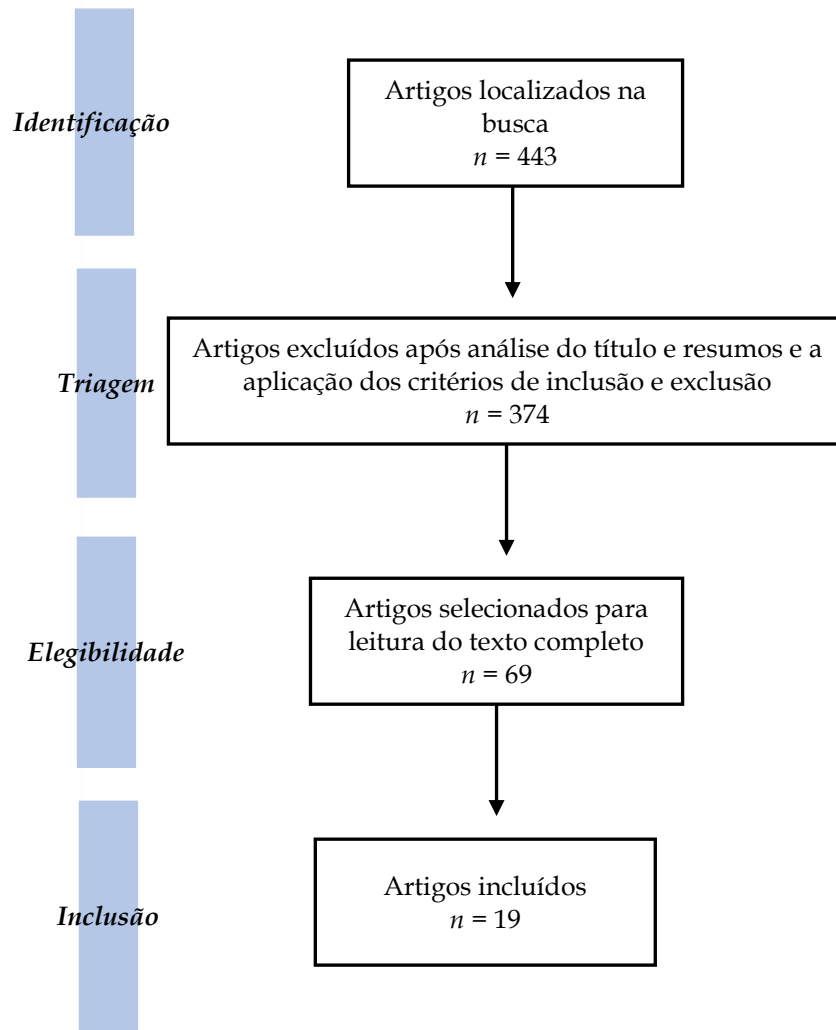


Figura 1. Fluxograma do processo de seleção dos artigos incluídos na revisão. Piracicaba-SP, 2024.

Caracterização dos estudos

O Quadro 1 descreve as características dos artigos selecionados. Entre os antibióticos, foi observado maior prevalência de estudos com levofloxacino (63,1%) e ciprofloxacino (47,4%) seguidos por amoxicilina, cefalexina e azitromicina (31,6%). Alterações da RNI (63,1%) e sangramento (42,1%) foram os parâmetros clínicos mais empregados para investigar uma possível IM.

Quadro 1: Características gerais dos artigos incluídos nesta revisão integrativa sobre interações medicamentosas de antibióticos com a varfarina. Piracicaba-SP, 2024.

Design e tamanho amostral	Duração da coleta de dados	ATB ¹ empregados	Parâmetros clínicos avaliados	ATB ¹ com IM	Conclusão do estudo	Referência
Duplo-cego, controlado por placebo, randomizado e multicêntrico (n = 32)	9 semanas	Ciprofloxacino	Sangramento, TP ² , concentração sérica de S- e R-varfarina, concentração sérica dos fatores de coagulação II e VII	Não apresentou IM	A coadministração não é contraindicada, mas requer monitoramento	14
Observacional, prospectivo (n = 18)	14 meses	Levofloxacino	Alteração na RNI	Não apresentou IM	A coadministração não interfere significativamente na RNI	17
Observacional, retrospectivo (n = 127)	5 anos	Azitromicina	Alteração na RNI	Não apresentou IM	A coadministração não interfere significativamente na RNI	18
Observacional, retrospectivo, corte (n = 43)	5 anos	Levofloxacino	Alteração na RNI	Não apresentou IM	A coadministração não interfere significativamente na RNI	19
Observacional, caso-controle aninhado (n = 4.269)	4 anos	Levofloxacino	Sangramento em 14 e 28 dias	Não apresentou IM	A coadministração não aumenta a probabilidade de hemorragia.	20

Observacional, retrospectivo, coorte (n = 869)	4 anos	Azitromicina, levofloxacino, TMP/SMX ³	Alteração na RNI	Todos (mais prevalente - TMP/SMX ³)	A coadministração com os três ATB ¹ ↑ a RNI	21
Observacional, caso- controle aninhado e caso- crossover (n = 234.173)	3 anos	Ciprofloxacino, levofloxacino, gatifloxacino, TMP/SMX ³ , cefalexina, Amoxicilina	Sangramento gastrointestinal	Todos (mais prevalente - TMP/SMX ³)	A coadministração ↑ o risco de sangramento gastrointestinal	22
Observacional, retrospectivo (n = 21)	5 anos	Levofloxacino	Alteração na RNI	Levofloxacino	A coadministração ↑ a RNI	23
Prospectivo, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo (n = 12)	1 ano	AMX/CLV ⁴	Alteração na RNI e sangramento	Não apresentou IM	A coadministração não interfere na RNI	15
Observacional, caso-controle (n = 134.637)	10 anos	TMP/SMX ³ , ciprofloxacino, norfloxacino, amoxicilina, ampicilina, nitrofurantoína*	Sangramento gastrointestinal	TMP/SMX ³ ciprofloxacino	A coadministração com TMP/SMX ³ e ciprofloxacino, ↑4 e 2x o risco de sangramento, respectivamente	24
Observacional, caso controle (n = 38.762)	1 ano	TMP/SMX ³ , cefaclor, cefadroxil, cefamandol, cefdinir, cefazolina, cefixima, cefmetazol, cefonicida, cefoperazona, cefotaxima, cefotetano, cefoxitina, cefprozil,	Sangramento	Todos (TMP/SMX ³ apresentaram maior risco de sangramento)	Todos os antibióticos ↑ o risco de sangramento	4

		<p>ceftazidima, ceftizoxima, cefpodoxima proxetil, ceftriaxona, ceftibuten, cefuroxima, ceftarolina, cefalexina, cefalotina, cefapirina sódica, cefradina, cefditoren, cefepima, azitromicina, claritromicina, diritromicina, eritromicina, telitromicina, troleandomicina, amoxicilina, ampicilina, bacampicilina, carbenicilina, cloxacilina, dicloxacilina, metilicina, mezlocilina, nafcilina, oxacilina,</p>				
Observacional, caso controle (n = 38.762) (continuação)	1 ano	<p>penicilina V e G, piperacilina, ticarcilina, ciprofloxacina, gemifloxacina, enoxacina, grepafloxacina, levofloxacina, lomefloxacina, moxifloxacina, norfloxacina, ofloxacina, esparfloxacina, trovafloxacina, gatifloxacina</p>	Sangramento	Todos (TMP/SMX ³ apresentaram maior risco de sangramento)	Todos os antibióticos ↑ o risco de sangramento	4
Observacional, retrospectivo, coorte (n = 205)	8 anos	<p>Amoxicilina, azitromicina, cefalexina, ciprofloxacino, levofloxacino, Moxifloxacino</p>	Alteração na RNI	Todos exceto cefalexina	A coadministração ↑ a RNI, mas não houve episódios hemorrágicos ou hospitalizações. O paciente deve ser monitorado	25

Observacional, retrospectivo, coorte (n = 22.272)	6 anos	TMP/SMX ³ , ciprofloxacino, levofloxacino, azitromicina, claritromicina, clindamicina●, cefalexina	Alteração na RNI e sangramento	TMP/SMX ³ , ciprofloxacino, levofloxacino, azitromicina, claritromicina	A coadministração ↑ a RNI e o risco de hemorragia grave	16
Observacional, retrospectivo (n = 120)	1 ano	Cefazolina, Cefalexina, Ceftriaxona, Ciprofloxacino, AMP/SUB ⁶ , AMX/CLV ⁴ , PIP/TZB ⁷	Alterações na RNI	Ceftriaxona	A coadministração com ceftriaxona ↑ a RNI	8
Observacional, retrospectivo, coorte, longitudinal (n = 12.006)	6 anos	Amoxicilina, AMX/CLV ⁴ , azitromicina, cefuroxima, cefalexina, ciprofloxacino, clindamicina●, doxiciclina, levofloxacino, moxifloxacino, nitrofurantoína*, penicilina, TMP/SMX ³ , Trimetoprima	Alterações na RNI	Não informado ¹	Os antibióticos ↑ o risco de anticoagulação excessiva, entretanto, a coadministração não ↑ a RNI significativamente	9
Observacional prospectivo transversal (n = 120)	6 meses	AMX/CLV ⁴ , fluoroquinolonas¥, cefalosporinas¥	Alteração na RNI e sangramento	AMX/CLV ⁴	Altas doses de AMX/CLV ↑ significativamente a RNI	13
Observacional, prospectivo (n = 75)	2 anos	Levofloxacino, moxifloxacino, cefixima	Alteração na RNI	Levofloxacino, moxifloxacino	A coadministração de levofloxacino e monofloxacino ↑ a RNI. Buscar antibióticos alternativos, como a cefixima	7

Observacional, retrospectivo, coorte (n = 8)	1 ano	Flucloxacilina*	Alteração na dose média da varfarina	Não informado ¹	A coadministração ↑ significativamente a dose de varfarina	26
Observacional, coorte centro único (n = 1.185)	4 anos	Ampicilina, AMP/SUB ⁶ , amoxicilina, sultamicilina, cefdinir, cefpodoxima, cefcapene, cefditoren, piperacilina, PIP/TZB ⁷ , cefazolina, cefmetazol, ceftriaxona, CEF/SUB ⁸ , cefepima, ceftazolidim, meropenem, doripenem, levofloxacina, moxifloxacina, garenoxacina, sitafloxacina, ciprofloxacina, pazufloxacina	TP-RNI ⁸	Levofloxacino, moxifloxacino, garenoxacino, sitafloxacino, ciprofloxacino, pazufloxacino	A coadministração com fluoroquinolonas ↑ o risco de anticoagulação excessiva	6

¹ Antibiótico; ² Tempo de protrombina; ³ Trimetoprima + sulfametaxazol; ⁴ Amoxicilina + clavulanato; ⁵ Ampicilina + tazobactam; ⁶ Piperacilina + tazobactam; ⁷ Cefoperazona + subactam; ⁸ TP-RNI: Tempo de protrombina e a razão normalizada internacional; • Sem interações medicamentosas encontradas entre o antibiótico e varfarina; ¥ O estudo não especifica quais antibióticos destas classes foram investigados; * Gravidade da IM não encontrada no drugs.com; ¹ Os autores não informam se houve interação medicamentosa.

Prevalência das interações medicamentosas

Foram encontradas 85 IM sendo as mais prevalentes entre varfarina e antibióticos β -lactâmicos (50%) e quinolonas e fluoroquinolonas (33%) (Figura 2A). Dos antibióticos β -lactâmicos, amoxicilina (4,6%) e ceftriaxona (4,6%) foram os mais frequentemente associados a IM. Considerando a classe das quinolonas, fluoroquinolonas, levofloxacino (25%), ciprofloxacino (18%) e moxifloxacino (14%) apresentaram maior incidência de IM. Entre os macrolídeos, azitromicina (40%) e claritromicina (20%) foram os mais comumente associados a IM. Avaliando as sulfonamidas, quatro casos de IM foram registrados entre trimetoprima + sulfametoxazol e a varfarina (Tabela 2). Quanto a classificação da IM, 41% IM foram importantes e 53% moderadas (Figura 2B). Não foram encontradas no *drugs.com* IM entre a varfarina e dois antibióticos (2%, diritromicina e cefonicida), apesar dos estudos confirmarem a IM e, a base de dados não localizou dados de três antibióticos (garenoxacina, sitafloxacina e pazufloxacina) (4%) (Quadro 2).

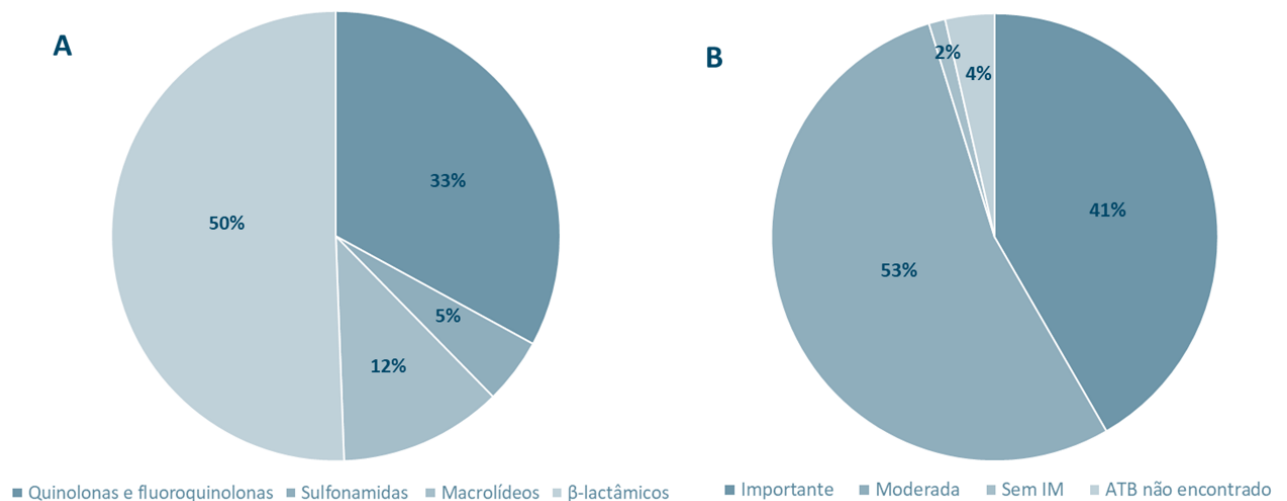


Figura 2. A: Prevalência de interações medicamentosas entre varfarinas e diferentes classes de antibióticos; B: Prevalência de interações medicamentosas de acordo com a classificação do *drugs.com*. Piracicaba-SP, 2024.

Quadro 2. Descrição quantitativa das interações medicamentosas e classificação quanto a gravidade. Piracicaba-SP, 2024.

Classe medicamentosa	ATB ¹	Frequência IM	Classificação da IM segundo <i>drugs.com</i>
<i>Quinolonas e fluoroquinolonas</i>	Levofloxacino	7	Importante
	Ciprofloxacino	5	Importante
	Moxifloxacino	4	Importante
	Garenoxacina	1	Sem informações do ATB ¹
	Sitafloxacina	1	Sem informações do ATB ¹
	Pazufloxacina	1	Sem informações do ATB ¹
	Gemifloxacina	1	Importante
	Enoxacina	1	Importante
	Grepafloxacina	1	Importante
	Lomefloxacina	1	Importante
	Norfloxacina	1	Importante
	Ofloxacina	1	Importante
	Esparfloxacina	1	Importante
	Trovafloxacina	1	Importante
	Gatifloxacina	1	Importante
<i>Sulfonamidas</i>	TMP/SMX ²	4	Importante
<i>Macrolídeos</i>	Azitromicina	4	Moderada
	Claritromicina	2	Importante
	Diritromicina	1	IM não encontrada
	Troleandomicina	1	Importante
	Eritromicina	1	Importante
	Telitromicina	1	Moderada
<i>β-lactâmicos</i>	Amoxicilina	2	Moderada
	AMX/CLV ³	1	Moderada
	Ampicilina	1	Moderada
	Bacampicilina	1	Moderada
	Carbencilina	1	Moderada
	Cloxacilina	1	Moderada
	Dicloxacilina	1	Importante
	Meticilina	1	Moderada
	Mezlocilina	1	Moderada
	Nafcilina	1	Importante
Oxacilina	1	Moderada	

Penicilina G	1	Moderada
Penicilina V	1	Moderada
Piperacilina	1	Moderada
Ticarcilina	1	Moderada
Ceftriaxona	2	Moderada
Cefaclor	1	Moderada
Cefadroxil	1	Moderada
Cefamandol	1	Moderada
Cefdinir	1	Moderada
Cefazolina	1	Moderada
Cefixima	1	Moderada
Cefmetazol	1	Moderada
Cefonicida	1	IM não encontrada
Cefoperazona	1	Moderada
Cefotaxima	1	Moderada
Cefotetano	1	Moderada
Cefoxitina	1	Moderada
Cefprozil	1	Moderada
Ceftazidima	1	Moderada
Ceftizoxima	1	Moderada
Cefpodoxima Proxetil	1	Moderada
Cefuroxima	1	Moderada
Ceftibuten	1	Moderada
Ceftarolina	1	Moderada
Cefalexina	1	Moderada
Cefalotina	1	Moderada
Cefapirina	1	Moderada
Cefditoren	1	Moderada
Cefradina	1	Moderada
Cefepima	1	Moderada

¹ Antibiótico; ² Trimetropima + sulfametaxazol; ³ Amoxicilina + clavulanato.

Discussão

Embora a varfarina desempenhe um papel importante no manejo de eventos tromboembólicos^{4-6,27}, a coadministração com medicamentos que interferem no seu metabolismo, como os antibióticos, pode gerar efeitos indesejados. O gerenciamento destas interações demanda atenção especial devido ao impacto na terapia anticoagulante. Sabe-se que a redução nos níveis sanguíneos de varfarina podem comprometer sua eficácia, aumentando o risco da formação de coágulos, enquanto níveis aumentados podem resultar em efeitos prejudiciais⁵, como hemorragias, que é uma complicação comum associada a terapia anticoagulante combinada com antibióticos^{5,7}.

Neste contexto, a administração de sulfonamidas^{4,16,21,22,24}, quinolonas e fluoroquinolonas^{4,6,7,16,21,22,24,25}, macrolídeos^{4,16,21} e β -lactâmicos^{4,8,13,22,25} em pacientes que fazem uso de varfarina aumentou a RNI e o risco de sangramento. Ainda, em alguns casos, as associações causaram episódios hemorrágicos^{16,21,23} e coagulopatias⁷.

Dentre os antibióticos, a combinação de trimetoprima/sulfametoxazol (TMP/SMX) foi frequentemente associada ao aumento significativo destes parâmetros clínicos sendo de aproximadamente 2 a 4 vezes maior para o risco de hemorragias^{4,16,21,22,24}. Resultados semelhantes foram observados para ciprofloxacino e levofloxacino quando comparado com os demais antibióticos da classe das quinolonas e fluoroquinolonas^{16,23-25}. Apesar disto, é proposto que estes medicamentos atuem por mecanismos diferentes no metabolismo da varfarina. Enquanto a TMP/SMX inibe a isoenzima 2C9 do CYP450^{28,29}, ciprofloxacino e levofloxacino alteram a microbiota intestinal reduzindo a produção de vitamina K pelas bactérias intestinais⁶. A inibição da enzima hepática reduz a metabolização da varfarina, o que pode elevar as concentrações plasmáticas da varfarina ativa farmacologicamente, e com isso, aumentar o risco de sangramento. Já a deficiência de vitamina K, pode reduzir a produção dos fatores de coagulação, levando a um tempo de coagulação mais prolongado⁵.

Divergentemente, alguns estudos não identificaram IM com ciprofloxacino¹⁴ e levofloxacino^{17,19,20} e não contraindicam a prescrição destes antibióticos em pacientes em terapia anticoagulante crônica, apesar de terem gravidade importante, mas

indicam a necessidade do monitoramento constante dos níveis de coagulação sanguínea. Apesar disto, o ajuste da dose de varfarina foi observado em alguns casos isolados^{17,19} pois a administração concomitante com levofloxacino aumentou a RNI.

Neste contexto, aumentar a frequência de monitoramento e realizar o ajuste preventivo ou corretivo da dose de varfarina são estratégias viáveis para garantir um tratamento eficaz e seguro aos pacientes em uso de varfarina e que necessitam iniciar um tratamento com um medicamento interativo, como os antibióticos. Estas estratégias tendem a manter o RNI terapêutico e evitam complicações associadas a terapia anticoagulante³⁰.

Dentre os β -lactâmicos, a cefalexina^{8,16,25} e cefixima⁷, cefalosporinas de primeira e terceira geração respectivamente, foram indicadas como antibióticos alternativos aos macrolídeos, quinolonas e fluoroquinolonas e outros β -lactâmicos, quando possível, por não interferirem significativamente na RNI. No entanto, alguns estudos apontaram que casos de administração concomitante de cefalexina e varfarina elevaram o risco de sangramento em alguns pacientes^{4,22}. Resultados semelhantes foram encontrados para amoxicilina + clavulanato (AMX/CLV), uma penicilina com risco de interação de gravidade moderada. Um estudo¹³ relatou que altas doses de AMX/CLV (10-12g por dia) estão associadas a um aumento significativo da RNI quando comparado a doses normais (até 3,6g por dia) em pacientes em terapia anticoagulante. Por outro lado, outro estudo não identificou IM entre os medicamentos¹⁵.

Investiga-se que a interferência na via metabólica da varfarina pela AMX/CLV e outras penicilinas ocorre pelo desequilíbrio na microbiota intestinal. Em situações como estas, a desregulação na microbiota intestinal contribui para a diminuição da síntese de vitamina K no intestino, resultando na redução da produção dos fatores de coagulação sanguínea. Esse cenário pode intensificar os efeitos da varfarina⁵. Porém, Zhang et al.¹⁵ não observaram alterações nas concentrações dos fatores de coagulação, especialmente o fator II e, concluem que a AMX/CLV não interferem com a produção de vitamina K. Além disto, os autores não observaram alterações no nível plasmático dos isômeros S e R-varfarina (formas ativas da varfarina) quando a administração foi concomitante aos antibióticos. Esse achado sugere que a AMX/CLV também não interfere no metabolismo da varfarina via CYP2C9.

Apesar de ser classificada com gravidade moderada, foram identificadas IM entre ceftriaxona (cefalosporina de primeira geração) e varfarina^{4,8}. O mecanismo de interferência no metabolismo do anticoagulante é o mesmo da AMX/CLV e outras penicilinas. Isso porque a ceftriaxona é, em grande parte, excretada pela bile e a redução da produção da vitamina K deve-se a concentrações relativamente altas do antibiótico no intestino⁸. Por outro lado, há maiores evidências de IM entre macrolídeos e varfarina, cuja interação também é classificada como moderada^{4,16,21,25}. Em um estudo, pacientes em tratamento anticoagulante que receberam azitromicina apresentaram o dobro do risco de evento hemorrágico grave em comparação com a administração de cefalexina e clindamicina¹⁶. Apenas um estudo incluído nesta revisão não encontrou IM entre varfarina e azitromicina¹⁸.

Pressupõe-se que diversos fatores podem influenciar os níveis de coagulação em pacientes em terapia com varfarina como a adesão ao tratamento, dieta (principalmente de alimentos ricos em vitamina K)³¹, uso de múltiplos medicamentos^{4,31}, presença de infecções¹⁵, entre outros. Diante do exposto, considera-se que estes fatores possam comprometer a análise crítica da real interferência dos antibióticos na terapia anticoagulante visto que os pacientes que usam varfarina geralmente são idosos, possuem outras comorbidades e são polifarmácia. Além disto, os pacientes incluídos nos estudos desta revisão tiveram prescrição de um ou mais antibióticos, indicando que apresentavam alguma infecção, que também é um fator de confusão.

Contudo, é evidente que não há um consenso sobre a IM entre varfarina e antibióticos pois muitos fatores devem ser levados em consideração. Apesar das IM e os riscos associados a administração concomitante entre estes medicamentos serem conhecidos, cada caso deve ser analisado individualmente considerando a condição clínica e a segurança do paciente. A comunicação entre os profissionais de saúde se torna fundamental para seleção da melhor antibioticoterapia bem como do monitoramento frequente dos níveis de coagulação e ajuste de doses quando necessários³⁰.

Além disso, é possível a revisão da terapia medicamentosa com uma possível reconciliação terapêutica são ações importantes para minimizar o número de

medicamentos administrados simultaneamente, escolher as melhores combinações de medicamentos a fim de evitar as IM e reduzir os riscos de eventos adversos nos pacientes¹³. É importante destacar que a substituição de antibióticos deve ser fundamentada na verificação da sensibilidade dos microrganismos presentes na infecção, assegurando, assim, a eficácia do tratamento antimicrobiano.

Conclusões

Em conclusão, a administração de sulfonamidas, quinolonas e fluoroquinolonas, macrolídeos e β -lactâmicos podem interagir com a varfarina e alterar significativamente os níveis de coagulação sanguínea. Para garantir a efetividade da terapia anticoagulante e antibiótica e a segurança dos pacientes, é necessário traçar estratégias de controle e monitoramento. Entre essas medidas, destacam-se a verificação constante do RNI, monitoramento de interações medicamentosas, ajuste de dose personalizada quando necessário e acompanhamento clínico regular do paciente. A educação do paciente sobre sinais de alerta (sangramento ou trombose) e a adesão ao tratamento é igualmente importante. Além disso, a integração da equipe de saúde é essencial para um bom monitoramento das interações medicamentosas. Por fim, mais pesquisas são necessárias para melhor entender os mecanismos de interferência na via metabólica da varfarina por cada antibiótico bem como explorar possíveis interações com classes de antibióticos menos estudadas. Essa abordagem permitirá a seleção de antibióticos seguros para coadministrar com a varfarina, assegurando a efetividade e segurança do tratamento.

Referências

1. Leite, J. M. da S., Rocha, B. P., Moura, A. K. de O., Lins, Ísis V. F., Cordeiro, G. B. C., Paulo, P. T. C., & Teixeira, A. (2023). Potências de reações adversas e interações medicamentosas relacionadas ao uso de antibióticos em ambiente hospitalar. *BIOFARM - Journal of Biology & Pharmacy and Agricultural Management*, 16(2), 177-195. <https://revista.uepb.edu.br/BIOFARM/article/view/2206>
2. Oliveira SJV de, Santiago MA de A, Lisboa LF, Grisólia DP de A, Costa CMM da, Grisólia ABA. Atuação do farmacêutico na promoção do uso racional de antibiótico no âmbito hospitalar: Uma revisão integrativa. *Research, Society and Development* 2023;12:e19121143608. <https://doi.org/10.33448/rsd-v12i11.43608>.

3. MacDougall C, Canonica T, Keh C, Binh BA, Louie J. Systematic review of drug–drug interactions between rifamycins and anticoagulant and antiplatelet agents and considerations for management. *Pharmacotherapy* 2022;42:343–61. <https://doi.org/10.1002/phar.2672>.
4. Baillargeon J, Holmes HM, Lin YL, Raji MA, Sharma G, Kuo YF. Concurrent use of warfarin and antibiotics and the risk of bleeding in older adults. *American Journal of Medicine* 2012;125:183–9. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2011.08.014>.
5. Vega AJ, Smith C, Matejowsky HG, Thornhill KJ, Borne GE, Mosieri CN, et al. Warfarin and Antibiotics: Drug Interactions and Clinical Considerations. *Life* 2023;13. <https://doi.org/10.3390/life13081661>.
6. Yagi T, Naito T, Kato A, Hirao K, Kawakami J. Association Between the Prothrombin Time–International Normalized Ratio and Concomitant Use of Antibiotics in Warfarin Users: Focus on Type of Antibiotic and Susceptibility of *Bacteroides fragilis* to Antibiotics. *Annals of Pharmacotherapy* 2021;55:157–64. <https://doi.org/10.1177/1060028020940728>.
7. Liaqat A, Khan AU, Asad M, Khalil H. Effect of quinolones versus cefixime on international normalized ratio levels after valve replacement surgery with warfarin therapy. *Medicina (Lithuania)* 2019;55. <https://doi.org/10.3390/medicina55100644>.
8. Saum LM, Balmat RP. Ceftriaxone Potentiates Warfarin Activity Greater Than Other Antibiotics in the Treatment of Urinary Tract Infections. *J Pharm Pract* 2016;29:121–4. <https://doi.org/10.1177/0897190014544798>.
9. Clark NP, Delate T, Riggs CS, Witt DM, Hylek EM, Garcia DA, et al. Warfarin interactions with antibiotics in the ambulatory care setting. *JAMA Intern Med* 2014;174:409–16. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2013.13957>.
10. Carpenter M, Berry H, Pelletier AL. Clinically Relevant Drug-Drug Interactions in Primary Care. *Am Fam Physician*. 2019 May 1;99(9):558-564. PMID: 31038898. <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2019/0501/p558.html>
11. Leal Rodríguez C, Kaas-Hansen SB, Eriksson R, Biel JH, Belling KG, et al. Drug interactions in hospital prescriptions in Denmark: Prevalence and associations with adverse outcomes 2022. <https://doi.org/10.1101/2021.05.27.21257764>.
12. Pavanello L, Farhat FG, Carvalho RDP, Gregório HT. Clinically relevant drug interactions involving antimicrobials in a general hospital: a cross-sectional study. *Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde* 2021;12:573. <https://doi.org/10.30968/rbfhss.2021.122.0573>.
13. Abdel-Aziz MI, Ali MAS, Hassan AKM, Elfaham TH. Warfarin-drug interactions: An emphasis on influence of polypharmacy and high doses of amoxicillin/clavulanate. *J Clin Pharmacol* 2016;56:39–46. <https://doi.org/10.1002/jcph.583>.
14. Israel DS, Stotka J, Rock W, Sintek CD, Kamada AK, Klein C, et al. Effect of Ciprofloxacin on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Warfarin. *Clin Infect Dis*. 1996 Feb;22(2):251-6. doi: 10.1093/clinids/22.2.251.

15. Zhang Q, Simoneau G, Verstuyft C, Drouet L, Bal Dit Sollier C, Alvarez JC, et al. Amoxicillin/clavulanic acid-warfarin drug interaction: A randomized controlled trial. *Br J Clin Pharmacol* 2011;71:232–6. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2010.03824.x>.
16. Lane MA, Zeringue A, McDonald JR. Serious bleeding events due to warfarin and antibiotic co-prescription in a cohort of veterans. *American Journal of Medicine* 2014;127:657-663.e2. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2014.01.044>.
17. Yamreudeewong W, Lower DL, Kilpatrick DM, Enlow AM, Burrows MM, Greenwood MC. Effect of levofloxacin coadministration on the international normalized ratios during warfarin therapy. *Pharmacotherapy* 2003;23:333–8. <https://doi.org/10.1592/phco.23.3.333.32101>.
18. McCall KL, Anderson HG, Jones AD. Determination of the Lack of a Drug Interaction between Azithromycin and Warfarin. *Pharmacotherapy* 2004;24:188–94. <https://doi.org/10.1592/phco.24.2.188.33148>.
19. McCall KL, Scott JC, Anderson HG. Retrospective evaluation of a possible interaction between warfarin and levofloxacin. *Pharmacotherapy* 2005;25:67–73. <https://doi.org/10.1592/phco.25.1.67.55624>.
20. Stroud LF, Mamdami MM, Kopp A, Bell CM. The safety of levofloxacin in elderly patients on warfarin. *American Journal of Medicine* 2005;118:1417.e7-1417.e12. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2005.06.066>.
21. Glasheen JJ, Fugit R V., Prochazka A V. The risk of overanticoagulation with antibiotic use in outpatients on stable warfarin regimens. *J Gen Intern Med* 2005;20:653–6. <https://doi.org/10.1111/j.1525-1497.2005.0136.x>.
22. Schelleman H, Bilker WB, Brensinger CM, Han X, Kimmel SE, Hennessy S. Warfarin with fluoroquinolones, sulfonamides, or azole antifungals: Interactions and the risk of hospitalization for gastrointestinal bleeding. *Clin Pharmacol Ther* 2008;84:581–8. <https://doi.org/10.1038/clpt.2008.150>.
23. Mercadal Orfila G, Gracia García B, Leiva Badosa E, Perayre Badía M, Reynaldo Martínez C, Jodar Masanés R. Retrospective assessment of potential interaction between levofloxacin and warfarin. *Pharmacy World and Science* 2009;31:224–9. <https://doi.org/10.1007/s11096-008-9265-9>.
24. Fischer HD, Juurlink DN, Mamdani MM, Kopp A, Laupacis A. Hemorrhage During Warfarin Therapy Associated With Cotrimoxazole and Other Urinary Tract Anti-infective Agents A Population-Based Study. *Arch Intern Med*. 2010 Apr 12;170(7):617-21. doi: 10.1001/archinternmed.2010.37.
25. Ghaswalla PK, Harpe SE, Tassone D, Slattum PW. Warfarin-antibiotic interactions in older adults of an outpatient anticoagulation clinic. *American Journal of Geriatric Pharmacotherapy* 2012;10:352–60. <https://doi.org/10.1016/j.amjopharm.2012.09.006>.
26. Chaudhuri A, Wade SL. Flucloxacillin-warfarin interaction: an under-appreciated phenomenon. *Intern Med J* 2018;48:860–3. <https://doi.org/10.1111/imj.13944>.

27. Wang M, Zeraatkar D, Obeda M, Lee M, Garcia C, Nguyen L, et al. Drug–drug interactions with warfarin: A systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 2021;87:4051–100. <https://doi.org/10.1111/bcp.14833>.
28. Shtroblya AL, Drogovoz SM, Shchokina KG, Taran AV, Kalko KO, Vashkeba-Bitler IV, et al. Features of side effects of sulfamethoxazole / Trimethoprim combined pharmacotherapy. *Archives* 2021;3:1855–62. <https://dspace.uzhnu.edu.ua/jspui/handle/lib/51389>
29. Salem M, El-Bardissy A, Elshafei MN, Khalil A, Mahmoud H, Fahmi AM, et al. Warfarin-Rifampin-Gene (WARIF-G) Interaction: A Retrospective, Genetic, Case-Control Study. *Clin Pharmacol Ther* 2023;113:1150–9. <https://doi.org/10.1002/cpt.2871>.
30. Fahmi AM, Mohamed A, Elewa H, Saad MO. Preemptive Dose Adjustment Effect on the Quality of Anticoagulation Management in Warfarin Patients With Drug Interactions: A Retrospective Cohort Study. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis* 2019;25. <https://doi.org/10.1177/1076029619872554>.
31. Demir N. Determining INR Awareness of the Patients who Use Warfarin and Rates of Achieving the Target Dosage. *SiSli Etfal Hastanesi Tip Bulteni / The Medical Bulletin of Sisli Hospital* 2020:357–63. <https://doi.org/10.14744/semb.2019.76993>.