

POSSÍVEIS INTERAÇÕES DA VARFARINA COM PLANTAS MEDICINAIS NA SAÚDE DO IDOSO.

Bruna Barbosa Maia da Silva ¹

Othon Luís Souza de Lucena ²

Camila Soares de Araújo ³

Iara Luiza Medeiros ⁴

Dra. Heloísa Mara Batista Fernandes de Oliveira ⁵

RESUMO

O envelhecimento humano traz modificações no metabolismo como: modificações no pH gástrico, redução nas funções renais e diminuição de fluxo sanguíneo hepático. Com isso, o paciente de terceira idade acaba se tornando um paciente de risco tanto para tratamentos alopáticos, sejam eles agressivos ou não, como também para o uso de produtos naturais com fins curativos de doenças crônicas. Plantas medicinais possuem muitos compostos que são desconhecidos muitas vezes ocasionam alterações nos medicamentos de caráter sintético, onde um dos mais utilizados por idosos atualmente é a varfarina. O artigo a seguir tem como objetivo geral elucidar as principais plantas medicinais utilizadas por idosos e suas interações com a varfarina. Foi usada a metodologia de revisão bibliográfica, usando artigos de bases eletrônicas. Após a leitura dos artigos selecionados, destacou-se as notificações de eventos adversos mais comuns, que citavam plantas medicinais e varfarina. Foram encontradas interações de plantas medicinais com fármacos durante o estudo, tais como a *Matricaria recutita* L. (camomila) que é utilizada como anti-depressivo e calmante; O *Allium sativum* L. (alho) muito utilizado no controle de dislipidemias; *Zingiber officinale ros.* (gingibre) aplicado em tratamento de doenças gastrointestinais e o *Peumus boldo* Molina (boldo) utilizado como colerético. Concluiu-se que existem muitas pessoas que utilizam plantas medicinais de forma inadequada, por que acreditam que pelo fato de serem naturais não irão ocasionar nenhum mal. Dado o exposto, os órgãos competentes precisam adotar medidas de controle e conscientização no uso irracional desses produtos.

Palavras-chave: Varfarina, Plantas medicinais, Interações medicamentosas.

INTRODUÇÃO

A cada ano que passa, mais 650 mil brasileiros chegam à terceira idade. Nesse cenário a crença na existência de um país jovem é desenganada pelas informações demográficas que mostram e projetam o envelhecimento da população. (VASCONCELOS, 2012).

¹ Graduando do Curso de Farmácia da Universidade Federal de Campina Grande - UFCG, bruninhamaia5151@gmail.com ;

² Graduando do Curso de Farmácia da Universidade Federal de Campina Grande - UFCG, othon1000@hotmail.com;

³ Graduando do Curso de Farmácia da Universidade Federal de Campina Grande - UFCG, soarezcams@gmail.com;

⁴ Graduando do Curso de Farmácia da Universidade Federal de Campina Grande - UFCG, iaramedeiros.luiza@gmail.com;

⁵ Professor orientador: Doutora em Farmacologia, Hospital Universitário Ana Bezerra-UFRN, heloisambf@email.com.

Concomitante às mudanças na pirâmide populacional, doenças próprias do envelhecimento passam a se destacar no conjunto da sociedade. Resultando em uma demanda crescente por serviços de saúde. Em geral, as doenças que acometem idosos são crônicas e múltiplas, se manifestam por tempo indeterminado e exigem uma farmacoterapia contínua e cuidados permanentes (LUIS, 2014).

Com o aparecimento dessas comorbidades crônicas e distúrbios metabólicos no envelhecimento é comum a dificuldade de manter a homeostasia sanguínea. Este fato está associado a progressão de fenômenos tromboembólicos, estes que, por sua vez, aumentam a predisposição para a formação de fibrina e dificultam o processo da fibrinólise. O tromboembolismo venoso e a fibrilação auricular, principal fator de risco do acidente vascular cerebral, são patologias frequentes nos idosos sendo o seu tratamento a anticoagulação oral. (ZURIMENDI, 2015).

Dentre esses anticoagulantes o mais prescrito é a varfarina, que consiste em um anticoagulante cumarínico onde o mecanismo de ação está associado ao antagonismo do cofator da vitamina K, essa vitamina está diretamente ligada à síntese de fatores da coagulação como, fator II, VII, IX, e X. Sendo utilizada na prevenção de tromboembolismo venoso, durante algumas cirurgias, e na profilaxia de infarto agudo do miocárdio, válvulas cardíacas prostéticas e fibrilação atrial crônica (CLARK, 2013; TELES, 2012).

Uma das principais preocupações na saúde do idoso é a associação desse tipo de tratamento com o uso indiscriminado e contínuo de plantas medicinais, onde seus metabólitos secundários podem interagir com o fármaco de maneira sinérgica ou antagônica ocasionando um risco para o paciente usuário, cujos principais sistemas orgânicos responsáveis pelo processamento farmacocinético de bioativos, já se encontram, na maioria das vezes, fragilizados (SILVA, 2015).

Vista a problemática dos riscos da utilização de plantas medicinais por idosos que fazem o uso da varfarina, o objetivo do presente trabalho foi fazer um levantamento bibliográfico no intuito de elucidar as principais plantas medicinais e suas respectivas possíveis interações com o anticoagulante oral visando evitar mais problemas na saúde do idoso em relação ao uso de produtos naturais utilizados no dia-a-dia.

METODOLOGIA

O artigo aqui exposto tratou-se de uma revisão bibliográfica do tipo narrativa baseada na leitura de artigos científicos disponibilizados nas bases eletrônicas, *Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde* (Lilacs), *Scientific Electronic Library Online* (Scielo), *PubMed*, *ScienceDirect*.

Com a finalidade de refinar a pesquisa, foram utilizados critérios de inclusão como: serem produções em inglês ou português, publicadas entre os anos de 2009 e 2019; e se referirem aos temas: interações medicamentosas, saúde do idoso e uso de plantas medicinais. Como palavras chave, foram utilizados: *Medicinal plants*, Plantas medicinais e *Drugs interactions*, determinados por pesquisa no Decs (descritores da biblioteca virtual em saúde).

Além disso, foram cruzados com operador booleano “and”. Após a leitura dos artigos selecionados, destacou-se as principais notificações de eventos adversos mais comuns, que estavam relacionados ao uso de plantas medicinais. Em seguida, foi realizado o estudo de interações medicamentosas com uma ressalta em pacientes da varfarina e logo após isso as interações encontradas foram comparadas com a Lista de referências bibliográficas para avaliação de segurança e eficácia de fitoterápicos (ANVISA, 2010) e outras publicações científicas, para a melhor abordagem e exemplificação em tópicos.

DESENVOLVIMENTO

Varfarina na farmacoterapia do idoso

A varfarina é um anticoagulante que atua inibindo o cofator da vitamina k, a função principal desta vitamina é promover a biossíntese de resíduos do ácido gama-carboxiglutâmico nas proteínas que são imprescindíveis para a atividade biológica. Com base na farmacologia, pressupõe-se que a varfarina interfira na síntese do fator de coagulação através da inibição, redução e regeneração da vitamina K1-epóxido (TELES, 2012).

Segundo a Anvisa (2010) geralmente conforme a idade do paciente aumenta, menor é a dose necessária de varfarina para uma anticoagulação a nível terapêutico. Vale também salientar que os pacientes com idade igual ou superior a 60 anos normalmente apresentam uma resposta de Razão Normalizada Internacional (RNI) maior que a esperada para os efeitos de qualquer anticoagulante.

Uso de plantas medicinais na terceira idade

O envelhecimento humano traz modificações no metabolismo que chegam a afetar tanto a fase farmacocinética como a farmacodinâmica. Podem ser afetados a absorção, com a mudança de Ph estomacal e redução na motilidade do trato gastrointestinal, assim como as complicações no transporte ativo, redução de proteínas plasmáticas, a desidratação natural, redução do fluxo sanguíneo e a redução de clearance renal irão dificultar os processos de cinética e a dinâmica dos fármacos no corpo do paciente (FIGUEIREDO & CONSTANTINO, 2015).

Com isso, o paciente de terceira idade acaba se tornando um paciente de risco tanto para tratamentos com produtos naturais como também para tratamentos alopáticos sejam eles agressivos ou não. Mesmo assim a utilização de para o tratamento de doenças é uma prática antiga utilizada por populações de diferentes culturas durante milênios, o resultado desse uso foi o acúmulo de dados científicos e empíricos que serviu para desenvolver a confiança no uso de produtos naturais e estes hoje têm como público principal, os idosos, que estes reconhecem estes produtos pela sua eficácia em atenuar sintomas ou até mesmo curar doenças (TEIXEIRA & SANTOS, 2011; MARAVAI *et al.*, 2011)

O risco se dá pela somatória dessa fragilidade do envelhecimento, as doenças crônicas que a maioria dos idosos portam, o uso da polimedicação com a busca indiscriminada dessas plantas medicinais para fins curativos de tais enfermidades, cabendo ressaltar que este público associa o natural à redução ou não existência de riscos, efeitos adversos e interações medicamentosas. (ALEXANDRE, BAGATINI & SIMÕES, 2007).

Interações planta/fármaco

Interações medicamentosas são tipos diferentes de respostas farmacológicas, em que a administração concomitante ou anterior de outros medicamentos, ou alimentos, ou plantas medicinais e chás, alteram os efeitos esperados de um medicamento. O uso sincrônico de medicamentos e plantas medicinais e/ou fitoterápicos pode alterar a resposta dos receptores do fármaco provocando uma redução ou potencialização do efeito farmacológico (DIAS, 2018; DA PAIXÃO, 2016).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Como resultado da pesquisa do cruzamento das palavras chave com os operadores booleanos e o refinamento da pesquisa para dados dos últimos 10 anos, foram encontrados 3509 trabalhos no ScienceDirect, 958 na Scielo, 291 no Lilacs e 297 no PubMed. Diante da

(83) 3322.3222

contato@cieh.com.br

www.cieh.com.br

ampla escala de trabalhos publicados a escolha das plantas mais citadas e a sua potencial interação com varfarina foi o foco da revisão, a citar: *Allium sativum* (Alho) *Matricaria recutita* L (Camomila) *Peumus boldo* Molina (Boldo) *Zingiber officinale* ros. (Gengibre)

***Allium sativum* (Alho)**

O *Allium sativum* L. é uma planta bolbosa pertencente ao género *Allium* e à família Liliacea, que inclui também a cebola (*Allium cepa* L.), o alho-porro (*Allium ampeloprasum* L.), a chalota (*Allium ascalonicum* L.) e a cebolinha (*Allium fistulosum* L.) (HARRIS et al., 2001). A origem do alho remonta há aproximadamente 6000 anos. Embora não haja unanimidade, tudo indica que a Ásia é o continente de origem do alho, sendo hoje cultivado e consumido em praticamente todo o mundo (NOVO, 2018).

Recentemente, a ciência moderna tende a confirmar muitas das crenças das culturas antigas em relação ao alho, definindo mecanismos de ação e explorando o potencial do alho na prevenção e tratamento de muitas doenças. Hoje em dia, devido há existência de numerosos estudos científicos, sabe-se que o alho possui um amplo potencial terapêutico, por exemplo na redução do colesterol e no desenvolvimento da aterosclerose (UPADHYAY, 2017).

Segundo Bradley e colaboradores (2016) a planta é muito conhecida e utilizada por apresentar muitos efeitos benéficos no tratamento de várias doenças, incluindo o cancro e a diabetes. Durante séculos o alho demonstrou exercer efeitos medicinais substanciais e é hoje considerado tanto pela população como para a ciência como um dos melhores alimentos para a prevenção e tratamento de muitas doenças.

Com base nas pesquisas bibliográficas o alho é muito utilizado pela população para o tratamento de hipertensão, dislipidemias, diabetes, acne como também para fortalecer o sistema imunológico. Também é comprovado e aprovado o uso da planta como coadjuvante no tratamento de hiperlipidemia e hipertensão arterial leve, auxiliando também na prevenção de aterosclerose (SIMÃO, 2013).

Em 2009, NICOLETTI e colaboradores afirmaram que as interações entre a varfarina ou heparina, ambos anticoagulantes orais, quando assim utilizadas concomitante com o *Allium sativum* (Alho), elevam potencialmente o tempo de sangramento. O risco aumentado de hemorragia deve-se à associação da varfarina com a capacidade do alho em inibir o CYP2C9, o CYP2C19 e o CYP3A4, onde estas são isoenzimas que auxiliam no metabolismo de todos

os enantiômeros da varfarina, inativando-os para posterior eliminação, além do potente risco dessa inibição ainda é possível ser aumentado quando se trata de idosos, por terem em seu as funções renais reduzidas. (NUTESCU; CHUATRISORN; HELLENBART, 2011).

Matricaria recutita L (Camomila)

Matricaria recutita L. pertence à família Asteraceae e trata-se de uma herbácea anual, conhecida popularmente como camomila-vulgar, camomila-alemã e maçanilha. Apresentam capítulos florais constituídos de receptáculo com flores tubulosas amarelas rodeadas de flores liguladas brancas, com odor aromático agradável e sabor levemente amargo (FALKOWSKI et al., 2009). A camomila tem seu óleo essencial bem explorado, podendo ser administrado em forma de cápsula ou líquido. Muito utilizado por idosos para tratamento de insônia leve, como também para outros efeitos terapêuticos, como efeitos anti-inflamatórios tópicos, antiespasmódicos e também no tratamento de distúrbios digestivos e mucosite nasal (NICOLETTI et al, 2009).

Com base nos artigos envolvidos na revisão a *Matricaria recutita* atua na função plaquetária e, conseqüentemente, pode aumentar o risco de hemorragia, destacando sua interação com a varfarina causadores de hemorragia. (MACHADO, 2017). A interação ocorrida com essas substâncias é do tipo farmacodinâmica e pode ser explicada pela presença de cumarinas na camomila que interage de forma sinérgica com a varfarina resultando em uma anticoagulação supratrapêutica. Nicoletti e colaboradores (2009) também afirmaram que a cumarina natural interfere no mecanismo de outros fármacos, alterando a eficácia e segurança dos medicamentos, provavelmente através do sistema enzimático hepático citocromo P450, exercendo um efeito inibitório sobre as enzimas metabolizadoras CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 (MAGNUS; SALVI, 2016).

***Peumus boldo* Molina (Boldo)**

Peumus boldus Molina conhecido como boldo-do-chile, é da família *Monimiaceae* e é uma planta de pequeno porte originária e abundante nas regiões central e sul do Chile. Também muito utilizada por idosos, as folhas são empregadas na medicina popular, com indicação principalmente como colerético, dispepsias funcionais e distúrbios gastrintestinais espásticos (CARNEIRO; COMARELLA, 2016).

Anticoagulantes não devem ser ingeridos concomitantemente com medicamentos contendo Boldo (*Peumus boldo Molina*) pela ação aditiva à função antiplaquetária de anticoagulantes, sabendo disto, quando associado com a varfarina, com bases farmacológicas ao associar o uso do boldo e da varfarina será observado um efeito sinérgico da atividade anticoagulante, por interferir na cascata de coagulação tanto na via extrínseca como na via intrínseca uma vez que o boldo possui cumarinas que exercem essa atividade (NICOLETTI, 2010)

***Zingiber officinale ros.* (Gengibre)**

O *Zingiber officinale ros.* Pertence a família Zingiberaceae, suas partes mais utilizadas são os rizomas que, devido às suas propriedades (como especiaria, condimento e como planta medicinal) começaram a ser difundidas pela China e pela Índia, há muitos anos (VASALA, 2004). Esta planta é muito utilizada atualmente para combater algumas doenças e perturbações da saúde, mas a principal propriedade farmacológica que lhe é atribuída pela população é o combate de problemas gastrointestinais, como náuseas, vômitos, dores de estômago, diarreia, flatulência e ainda úlceras gástricas (USHA E KRISHNAPURA, 2009).

Contudo, teoricamente, o gengibre poderá aumentar o risco de sangramento quando administrado conjuntamente a varfarina, assim como a outros medicamentos que apresentem a mesma ação como a heparina (NICOLETTI et al, 2009). Neste contexto apresentado, o uso indiscriminado de plantas e/ou fitoterápicos no tratamento de doenças deve ser visto com mais atenção pela população, pois plantas com fácil acesso pela comunidade, o que inclui pacientes idosos, podem ser comprovadamente perigosas, dependendo da forma que são utilizadas.

Os cuidados farmacêuticos estão diretamente ligados à prevenção das interações medicamentosas, pois é uma prática profissional que o paciente idoso é o principal beneficiário, abrangendo a dispensação, seguimento farmacoterapêutico, farmacovigilância e educação sanitária. O propósito final é obter melhores resultados terapêuticos, melhorando a qualidade de vida do usuário anticoagulantes orais de janela terapêutica estreita, como a varfarina (PEREIRA, FREITAS, 2008).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Existem muitas pessoas que utilizam plantas medicinais de forma inadequada por que acreditam que pelo fato de serem naturais não irão ocasionar nenhum mal. Dentre essas pessoas, os idosos, que se apresentam hoje como pacientes de riscos para diversas opções terapêuticas. A planta medicinal é constituída de flavonoides e alcaloides que acabam interagindo com as biomoléculas do corpo apresentando mudanças no organismo, quando associadas a tratamentos com drogas sintéticas como a varfarina ou outros anticoagulantes orais podem interagir reduzindo a segurança da farmacoterapia, potencializando os riscos de hemorragias. Maior parte desses idosos está exposta às interações medicamentosas indesejáveis tanto pelo uso da polifarmácia, como pelo uso indiscriminado de plantas medicinais. Faz-se necessário que os órgãos competentes adotem medidas de controle e conscientização no uso irracional desses produtos disso, as administrações dessas terapias fitoterápicas são associadas ao uso de medicamentos alopáticos sem orientação profissional, o que aumenta o risco ao paciente na terceira idade.

REFERÊNCIAS

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Instrução Normativa n.5, de 31 de março de 2010.** Disponível em: http://189.28.100/dab/docs/legislação/instrucao05_31_03_10.pdf. Acesso em 27 de Mai de 2019.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Bulário eletrônico.** BULA DO MAREVAN®. Disponível em: [http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/BM/B M%5B25601-1-0%5D.PDF](http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/BM/B%5B25601-1-0%5D.PDF). Acesso em 27 de MAI de 2019.

BRADLEY, J. M.; ORGAN, C. L.; LEFER, D. J. Garlic-derived organic polysulfides and myocardial protection. **The Journal of Nutrition**, 146 (2), pp. 403S-409S, 2016.

CARNEIRO, A.L.C; COMARELLA, L. Principais interações entre plantas medicinais e medicamentos. **Revista Saúde e Desenvolvimento**, vol. 9, n.5, 2016.

CLARK, M. A.; FINKEL, R.; REY, J. A.; WHALEN, K. Farmacologia Ilustrada: Fármacos Ansiolíticos e Hipnóticos. Ed 5. Porto Alegre: **Artmed**, Cap 9. Pg111- 122, 2013.

DA PAIXÃO, J. A.; CONCEIÇÃO, R. S.; NETO, A. F. S.; NETO, J. F. A.; DOS SANTOS, U. S. Levantamento bibliográfico de plantas medicinais comercializadas em feiras da Bahia e suas interações medicamentosas. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v. 13, n. 2, p. 71-81, 2016.

DIAS, E. C. M.; TREVISAN, D. D.; NAGAI, S. C.; RAMOS, N. A.; SILVA, E. M. Uso de fitoterápicos e potenciais riscos de interações medicamentosas: reflexões para prática segura. **Rev. baiana saúde pública**, v. 41, n. 2, p. <https://doi.org/10.22278/2318-2660.2017.v41.n2.a2306>, 2018.

- NOVO, C. F. **Atividade antioxidante do alho (*Allium sativum* L.) quando submetido a diferentes processos tecnológicos.** 2018. Tese de Doutorado.
- FALKOWSKI, G. J. S.; JACOMASSI, E.; TAKEMURA, O. S. Qualidade e autenticidade de amostras de chá de camomila (*Matricaria recutita* L.-Asteraceae). **Revista do Instituto Adolfo Lutz (Impresso)**, v. 68, n. 1, p. 64-72, 2009.
- FIGUEIREDO, I.; CONSTANTINO, J. Polimedicação no idoso. Relato de um caso: Angina de peito e comorbilidades. **Acta Farmacêutica Portuguesa**, v. 4, n. 1, p. 3-16, 2015.
- HARRIS, J. C.; COTTRELL, S. L.; PLUMMER, S.; LLOYD, D. Antimicrobial properties of *Allium sativum* (garlic). **Applied Microbiology and Biotechnology**, 57 (3), pp. 282–286, 2001.
- LUÍS, M. I. S. F. **Mecanismos celulares e moleculares envolvidos na trombose: implicações clínicas e terapêuticas.** Dissertação de Mestrado. 2014.
- MACHADO, R.; SILVA, L. C.; CUBA, L. D. F.; OLIVEIRA, J. R. D.; MARTINHO, F. C.; FERRARI, C. H. Anticoagulant effects of phytotherapeutic drugs and their importance in surgical dental procedures. **RGO-Revista Gaúcha de Odontologia**, v. 65, n. 2, p. 148-150, 2017.
- MACINKO J, DOURADO I, GUANAIS F. C. Doenças Crônicas, Atenção Primária e Desempenho dos Sistemas de Saúde Diagnósticos, instrumentos e intervenções. **Banco Interamericano de Desenvolvimento**. Setor social, divisão de proteção social e saúde. Textos para debate. 2011.
- MAGNUS, K. ; SALVI, R. M. Farmacovigilância no Uso da Varfarina: interações com fitoterápicos e nutrientes. **Revista Saúde e Desenvolvimento**, v. 9, n. 5, p. 178-190, 2016.
- NICOLETTI, M. A.; CARVALHO, K. C.; OLIVEIRA J. R, M. A.; BERTASSO, C.C.; CAPOROSSI, P. Y.; TAVARES, A. P. L. Uso popular de medicamentos contendo drogas de origem vegetal e/ou plantas medicinais: principais interações decorrentes. **Revista Saúde. Vol.4(1)**. pg 25-39. São Paulo, 2010.
- NICOLETTI, M.A.; CARVALHO, K.C.; OLIVEIRA JÚNIOR, M.A; BERTASSO, C.C; CAPOROSSI, P.Y.; TAVARES, A.P.L. Uso popular de medicamentos contendo drogas de origem vegetal e/ou plantas medicinais: principais interações decorrentes. **Revista saúde. v.4**, p.25-39, 2009.
- NUTESCU, E.; CHUATRISORN, I.; HELLENBART, E. Drug and dietary interactions of warfarin and novel oral anticoagulants: an update. **Journal Thromb Thrombolysis**.p.326–343, 2011.
- PEREIRA, L. R. L; FREITAS, O. D; A evolução da Atenção Farmacêutica e a perspectiva para o Brasil. **Rev. Bras. Cienc. Farm**, vol.44, n.4, pp.601-612, 2008.
- SILVA, A. B.; ARAÚJO, C. R. F.; MARIZ, S. R.; MENESES, A. B.; COUTINHO, M. S.; ALVES, R. D. S. O uso de plantas medicinais por idosos usuários de uma unidade básica de saúde da família. **Rev Enferm UFPE [Internet]**, v. 9, p. 7636-43, 2015.
- TELES, J. S.; FUKUDA, E. Y. ; FEDER, D. Varfarina: perfil farmacológico e interações medicamentosas com antidepressivos. **Einstein (16794508)**, v. 10, n. 1, 2012.

UPADHYAY, R. K. Nutritional and therapeutic potential of Allium vegetables. **Journal of Nutritional Therapeutics**, 6, pp. 18-37, 2017.

USHA, N. S. P. E.; KRISHNAPURA, S. Gastrointestinal protective effect of dietary spices during ethanol-induced oxidant stress in experimental rats. **Physiol. Nutr. Metab.** 35. pp. 134-141. 2009.

VASALA, P. A. Handbook of herbs and spices Cambridge, UK, **Woodhead Publishing**. 2004.

ZURIMENDI, M. J. A. **Uso de anticoagulantes orais em idosos internados em um serviço de medicina**. Tese de Doutorado. 2015.

SIMÃO, A. F.; Precoma, D. B.; Andrade, J. P.; Correa Filho, H.; Saraiva, J. F. K.; Oliveira, G. M. M.; & Achutti, A. C. I brazilian guidelines on cardiovascular prevention. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, 2013.